

**"BACTERIEMIAS POR CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* Y
KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORAS DE
BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO:
EPIDEMIOLOGIA, FACTORES DE RIESGO DE
ADQUISICION, MARCADORES DE EVOLUCION CLINICA E
IMPACTO DE LA ADECUACION DEL TRATAMIENTO
ANTIBIOTICO"**

Doctoranda: Olivia Ferrández Quirante

Dirección: Dr. Pedro Saballs Radresa

Dr. Santiago Grau Cerrato

Departamento: Medicina Interna

Facultad: Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona, 2007-2008

Abreviaturas

A/C amoxicilina-clavulánico

AmpC cefalosporinas de clase C

APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

AUC área bajo la curva

Blee beta-lactamasas de espectro extendido

CART análisis en árbol de clasificación y regresión

CMI concentración mínima inhibitoria

COT Cirugía Ortopédica y Traumatológica

CTX-M cefotaximasas

CVC catéter venoso central

EARSS European Antimicrobial Resistance Surveillance System

EDTA etilendiaminotetraacético

EMA enzimas modificadoras de aminoglucósidos

ENVIN Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial

EPINE Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los
Hospitales Españoles

EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERV enterococo resistente a vancomicina

ESV enterococo sensible a Vancomicina

FiO₂ fracción de oxígeno inspirado

GIM German imipenemasa

H₂ receptores de histamina tipo 2

HC hemocultivo

HD hemodiálisis

IC95% intervalo de confianza del 95%

IMP imipenemasa

INR International Normalized Ratio

IQ intervención quirúrgica

IRT resistencia frente a inhibidores de beta-lactamasas

KP carbapenemasas *Klebsiella pneumoniae*

MBL metalo-beta-lactamasas

mg miligramos

mL mililitros

µg microgramo

µL microlitro

NS diferencias estadísticamente no significativas

NT no testados

OR odds ratio

OXA beta-lactamasas de la familia oxacilin

PaCO₂ presión parcial arterial de dióxido de carbono

PaO₂ presión parcial arterial de oxígeno

P/T piperacilina-tazobactam

R resistente

ROC Receiver Operating Characteristic

SAPS II Simplified Acute Physiology Score II

S sensible

SARM *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SASM *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

SHV beta-lactamasas de la familia sulfidril

SI sensibilidad intermedia

SNC sistema nervioso central

SPM Sao Paulo metalo-beta-lactamasa

SPSS Statistical Package for the Social Sciences

SRIS síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TEM beta-lactamasas de la familia Temoniera

TTPa tiempo de tromboplastina parcial activado

UCI unidad de cuidados intensivos

VHC virus de la hepatitis C

VIH virus de la inmunodeficiencia humana

VIM Veronese imipenemasa

VM ventilación mecánica

INDICE

Introducción

1. Bacteriemia	
1.1. Definición.....	2
1.2. Epidemiología.....	8
1.3. Factores de riesgo de adquisición.....	16
1.4. Mortalidad.....	18
2. Beta-lactamasas de espectro extendido	
2.1. Definición.....	20
2.2. Epidemiología.....	30
2.3. Factores de riesgo de adquisición.....	37
2.4. Tratamiento.....	38
2.5. Reservorios.....	45
3. Impacto de la administración de tratamiento antibiótico inadecuado.....	50
4. Justificación del estudio.....	64

Objetivos y justificación.....	66
---------------------------------------	-----------

Material y métodos.....	77
--------------------------------	-----------

Resultados

1. Epidemiología.....	98
2. Datos demográficos.....	101
3. Datos clínicos.....	102
4. Terapia antibiótica recibida durante los 90 días previos al aislamiento del microorganismo en hemocultivo.....	113
5. Microorganismos aislados durante los 90 días previos al episodio de bacteriemia.....	117
6. Episodio de bacteriemia	
6.1. Datos microbiológicos.....	125
6.2. Datos terapéuticos	
Tratamiento antibiótico empírico.....	134
Tratamiento antibiótico definitivo.....	138
7. Factores de riesgo de adquisición de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia por cepas de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i>	145
8. Seguimiento del aislamiento de microorganismos posterior al episodio de bacteriemia.....	151
9. Episodios de bacteriemia por cepas productoras de blee nosocomiales frente a comunitarios.....	166

Resultados

10. Mortalidad

10.1. Mortalidad cruda.....	171
10.2. Características de los pacientes que fallecieron durante el ingreso.....	185
10.3. Características de los casos que fallecieron frente a los casos que sobrevivieron.....	196
10.4. Factores de riesgo de mortalidad en los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas productoras de blee.....	212
10.5. Características de los controles que fallecieron frente a los controles que sobrevivieron.....	217
10.6. Análisis independiente de la mortalidad en los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas no productoras de blee.....	227

Discusión	232
------------------------	-----

Conclusión	310
-------------------------	-----

Bibliografía	313
---------------------------	-----

Introducción

1. Bacteriemia

1.1. *Definición*

Se define como la presencia de bacterias en sangre y se pone de manifiesto mediante el aislamiento de éstas en hemocultivo (1).

De acuerdo al lugar de adquisición, las bacteriemias se han definido tradicionalmente como comunitarias, cuando su detección se produce en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario, o nosocomiales, cuando la detección se produce con posterioridad a este periodo de tiempo. La diferencia entre ambos tipos de definición viene determinada por el ambiente ecológico y existencia de intervenciones y/o instrumentos médicos en el momento de la instauración de la bacteriemia. Un episodio nosocomial suele ser adquirido en un ecosistema en el que predominan microorganismos con resistencia a múltiples antibióticos y con frecuencia se halla asociado a un procedimiento o a instrumental sanitario. Por otro lado, un episodio adquirido en la comunidad se instaura espontáneamente en un ecosistema de menor presión de resistencias y en principio no guarda una asociación a una intervención médica. Sin embargo, el cambio en el sistema sanitario ha conducido a un desplazamiento de buena parte de la asistencia sanitaria del hospital a la comunidad. La consecuencia es el incremento en el número de pacientes ambulatorios que precisan de un contacto frecuente con sistemas de atención sanitaria. Esto conduce a una zona común que dificulta la ubicación de un tipo de bacteriemia en nosocomial o comunitaria. Así, ciertos episodios que desarrollan pacientes en la actualidad no son ubicables en ninguna de las dos definiciones

mencionadas con anterioridad. Entre ellos se encuentran episodios que se producen como resultado de procedimientos invasivos llevados a cabo en el hospital el día del ingreso, episodios adquiridos en instituciones para pacientes crónicos, episodios que se desarrollan en pacientes ambulatorios sometidos a procedimientos invasivos de forma crónica y/o en contacto frecuente con la asistencia sanitaria y episodios que ocurren en pacientes dados de alta de forma reciente previamente a un nuevo ingreso hospitalario (2). De este modo, los episodios tradicionalmente ubicados dentro de las bacteriemias comunitarias pueden dividirse en episodios de adquisición estrictamente comunitaria, episodios en pacientes dados de alta de forma reciente y episodios asociados a procedimientos invasivos realizados previamente o en el momento del ingreso. De esta forma, se podría hablar de bacteriemia de adquisición comunitaria, bacteriemia asociada a los cuidados sanitarios y bacteriemia de adquisición nosocomial.

Como se ha mencionado previamente, la bacteriemia estrictamente comunitaria es aquella que tiene su origen en la comunidad y es detectada dentro de las primeras 48 horas del ingreso hospitalario, no mediando durante ese periodo ninguna actividad asistencial que pueda haberla inducido. De igual modo, en las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios se incluyen aquellos episodios secundarios a un procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria, los episodios acontecidos en pacientes ambulatorios portadores de sondas urinarias y catéteres vasculares, los episodios que se desarrollan en pacientes en

hemodiálisis y diálisis peritoneal crónicas y las bacteriemias en pacientes ingresados en instituciones para crónicos. Por último, los episodios de adquisición nosocomial son aquellos que se detectan a partir de las 48 horas del ingreso hospitalario.

La clasificación de la gravedad clínica inicial del paciente con sospecha de bacteriemia en sepsis, sepsis grave o shock séptico, de acuerdo a los criterios internacionales, está ampliamente recomendada.

Para ello, se han de diferenciar entre varias entidades clínicas estrechamente relacionadas con la bacteriemia. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) incluye la presencia de más de una de las siguientes alteraciones:

Variables generales
Temperatura > 38 °C o < 36 °C
Taquicardia (>90 latidos / minuto)
Taquipnea (>20 respiraciones / minuto) o hiperventilación (PaCO ₂ < 32 mmHg)
Alteración del estado mental
Edemas significativos o balance hídrico positivo (>20 mL/kg en 24 horas)
Hiper glucemia (glucemia > 120 mg/dL en ausencia de diabetes mellitus)
Variables inflamatorias
Leucocitosis (> 12.000 células/μL)
Leucopenia (< 4.000 células/μL)
Fórmula leucocitaria con más del 10 % de neutrófilos no segmentados
Proteína C reactiva en plasma > 2 desviaciones estándar por encima del valor normal
Procalcitonina > 2 desviaciones estándar por encima del valor normal

Variables hemodinámicas
Hipotensión arterial (tensión arterial sistólica < 90 mmHg, tensión arterial media < 70 mmHg o reducción \geq 40 mmHg respecto a las cifras iniciales)
Saturación de oxígeno mixta venosa > 70%
Índice cardiaco > 3,5 L/min/m ²
Otras variables de disfunción orgánica
Hipoxemia arterial (PaO ₂ / FiO ₂ < 300)
Oligoanuria aguda (diuresis < 0,5 mL/kg/hora)
Aumento de creatinina > 0,5 mg/dL
Alteración de la coagulación (INR > 1,5 o TTPa > 60 segundos)
Íleo paralítico
Trombocitopenia (< 100.000 células / μ L)
Hiperbilirrubinemia (> 4 mg/dL)
Variables de perfusión tisular
Hiperlactatemia (>1 mmol/L)
Llenado capilar disminuido

El término de sepsis hace referencia a aquellos casos en los que el SRIS es debido a una infección.

La sepsis grave incluye sepsis asociada a disfunción orgánica o a signos de hipoperfusión, como:

- Acidosis metabólica
- Hipoxemia arterial (PaO₂ < 75 mmHg o PaO₂/FiO₂ < 250)
- Oliguria (< 0,03 L/h durante 3 horas o < 0,7 L/h durante 24 horas)
- Coagulopatía (aumento del tiempo de protrombina o disminución en el número de plaquetas del 50% o por debajo de 100.000 células / μ L)
- Encefalopatía (valor en escala de Glasgow < 14)

Se define shock séptico cuando se presenta hipotensión durante al menos 1 hora a pesar de la administración de fluidos, en asociación a signos de hipoperfusión o disfunción de órgano.

Las bacteriemias pueden clasificarse en primarias y secundarias. La bacteriemia primaria se caracteriza por el aislamiento de un microorganismo en el hemocultivo que no guarda relación con ningún otro foco infeccioso. La bacteriemia secundaria se caracteriza por el aislamiento de un microorganismo en el hemocultivo relacionado con la presencia de una infección a distancia (foco de sepsis).

Además, las bacteriemias se pueden definir como episodios verdaderos o falsos. El concepto de bacteriemia falsa implica el crecimiento en hemocultivo de uno o más microorganismos que no son los agentes etiológicos de la bacteriemia verdadera y es atribuible a contaminación en la toma de muestra o procesamiento de la misma. Por otro lado, el concepto de bacteriemia verdadera implica la presencia cierta de microorganismos en la sangre del paciente. Se considera bacteriemia verdadera cuando un microorganismo que no es una causa habitual de contaminación se aísla como mínimo en un hemocultivo en un paciente con un cuadro clínico compatible con bacteriemia, o cuando el aislamiento de un microorganismo, que habitualmente se considera contaminación, se produce como mínimo en dos tandas de hemocultivos obtenidos de punciones distintas de vena periférica o de vena periférica y catéter, en un paciente con un cuadro clínico compatible. A su vez, la bacteriemia verdadera puede ser transitoria, sostenida o continua o de brecha.

La bacteriemia transitoria suele limitarse espontáneamente antes de 8 ó 12 horas y se asocia a determinadas técnicas instrumentales como son aquellas que incluyen la manipulación del tracto genitourinario, las técnicas endoscópicas y las extracciones dentales. La bacteriemia sostenida es la que se mantiene a pesar de la instauración de tratamiento antibiótico adecuado y se demuestra mediante la realización de hemocultivos separados por periodos de tiempo que oscilan entre varias horas y varios días. Se suele asociar a procesos intravasculares como endocarditis o tromboflebitis séptica. La bacteriemia de brecha es aquel episodio que se produce durante la recepción de tratamiento antimicrobiano adecuado, una vez que los hemocultivos previos ya se habían negativizado. Aparece como consecuencia de manipulaciones de una fuente extravascular o de la obstrucción de un órgano o conducto. En cuanto al diagnóstico microbiológico, existen una serie de indicaciones referentes a la utilización del sistema automatizado BACTEC 9240 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems) (3). Se recomienda la obtención de 20 mL de sangre mediante punción venosa y su distribución por igual en frascos para cultivo aerobio y anaerobio. Adicionalmente, se recomienda la obtención de dos muestras adicionales de 20 mL de sangre de diferentes sitios de punción durante las primeras 24 horas de la extracción de la primera muestra. En caso de que los signos y síntomas de septicemia persistan, deben obtenerse dos muestras adicionales de 20 mL de sangre separadas por un intervalo de tiempo en el resto de las

primeras 24 horas. Por último, los frascos deben ser incubados durante 5 días.

1.2. Epidemiología

Un estudio prospectivo realizado en 49 hospitales americanos tuvo como objetivo analizar la etiología de las bacteriemias nosocomiales de marzo de 1995 hasta septiembre de 2002 (4). Se detectaron 24.917 casos, de los que el 65% estuvo causado por microorganismos grampositivos, el 25% por microorganismos gramnegativos y el 9,5% fueron fungemias. Los microorganismos implicados mayoritariamente fueron *Staphylococcus coagulasa negativo* (31%), *Staphylococcus aureus* (20%) enterococos (9%) y *Candida spp.* (9%). Las bacteriemias por cepas de *S. coagulasa negativo*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* y *Acinetobacter spp.* se dieron con más frecuencia en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Por otro lado, las infecciones por *Candida spp.*, enterococos y estreptococos del grupo viridans se dieron con más frecuencia en pacientes neutropénicos.

En España y de acuerdo a los resultados del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN) llevado a cabo en servicios de Medicina Intensiva de abril a mayo de 2005, el 4,34% y el 1,36% de los pacientes críticos con infección nosocomial presentaron bacteriemia primaria y asociada a catéter, y bacteriemia secundaria, respectivamente (5).

	BACTERIEMIAS PRIMARIAS Y ASOCIADAS A CATETER	BACTERIEMIAS SECUNDARIAS
Nº bacteriemias	389	122
Nº pacientes	351	117
Nº bacteriemias/total pacientes	4,34%	1,36%
Nº bacteriemias/total estancias	5,62‰	1,69‰
Nº bacteriemias primarias/100 pacientes con CVC	6,31‰	
Nº bacteriemias primarias/total días catéter (venoso+arterial)	4,46‰	

CVC: catéter venoso central

MICROORGANISMO	TOTAL		Primarias		Cateter	
	n	%	n	%	n	%
Staphylococcus epidermidis	112	27,05	37	18,32	75	35,38
Staphylococcus coagulasa negativo	55	13,29	22	10,89	33	15,57
Enterococcus faecalis	39	9,42	26	12,87	13	6,13
Escherichia coli	21	5,07	13	6,44	8	3,77
Staphylococcus otros	21	5,07	13	6,44	8	3,77
Staphylococcus aureus	20	4,83	9	4,46	11	5,19
S. aureus metiliclin resistente	18	4,35	8	3,96	10	4,72
Pseudomonas aeruginosa	18	4,35	6	2,97	12	5,66
Acinetobacter baumannii	16	3,86	10	4,95	6	2,83
Enterobacter cloacae	12	2,90	8	3,96	4	1,89
Candida albicans	11	2,66	7	3,47	4	1,89
Klebsiella pneumoniae	10	2,42	6	2,97	4	1,89
Candida spp	9	2,17	4	1,98	5	2,36
Enterococcus spp	8	1,93	6	2,97	2	0,94
Enterococcus faecium	6	1,45	4	1,98	2	0,94
Serratia marcescens	4	0,97	3	1,49	1	0,47
Enterobacter aerogenes	3	0,72	1	0,50	2	0,94
Corynebacterium spp	3	0,72	1	0,50	2	0,94
Streptococcus mitis	3	0,72	1	0,50	2	0,94
Bacillus spp	2	0,48	1	0,50	1	0,47
Citrobacter freundii	2	0,48	-	-	2	0,94
Bgn no fermentador	2	0,48	1	0,50	1	0,47
Proteus mirabilis	2	0,48	1	0,50	1	0,47
Streptococcus spp	2	0,48	2	0,99	-	-
Streptococcus anginosus	1	0,24	1	0,50	-	-
Acinetobacter spp	1	0,24	1	0,50	-	-
Stenotrophomonas (xanthomona m.)	1	0,24	1	0,50	-	-
Bact. grupo fragilis	1	0,24	1	0,50	-	-
Streptococcus otros	1	0,24	1	0,50	-	-
Citrobacter spp	1	0,24	1	0,50	-	-
Morganella morgagni	1	0,24	-	-	1	0,47
S. pneumoniae	1	0,24	1	0,50	-	-
Klebsiella oxytoca	1	0,24	1	0,50	-	-
Enterobacter spp	1	0,24	1	0,50	-	-
Staphylococcus saprophyticus	1	0,24	-	-	1	0,47
Pseudomonas spp	1	0,24	1	0,50	-	-
Cryptococcus neoformans	1	0,24	1	0,50	-	-
Gemella spp	1	0,24	1	0,50	-	-
S. pyogenes	1	0,24	-	-	1	0,47
TOTAL	414		202		212	

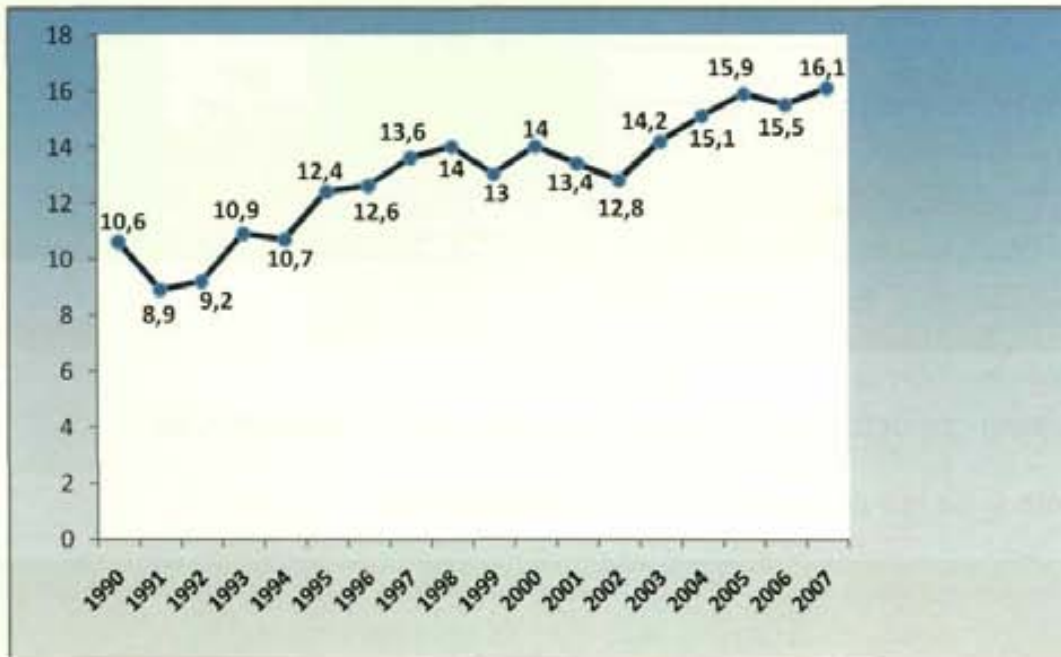
Microorganismos aislados en bacteriemias primarias y asociadas a catéter.

Adaptado de ENVIN-UCI 2005.

MICROORGANISMO	TOTAL		≤7 días		> 7 días	
	n	%	n	%	n	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	18,46	5	10,87	19	22,62
<i>Escherichia coli</i>	17	13,08	8	17,39	9	10,71
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	7,69	7	15,22	3	3,57
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	7,69	2	4,35	8	9,52
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	6,15	2	4,35	6	7,14
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	5,38	2	4,35	5	5,95
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	4,62	1	2,17	5	5,95
<i>Enterococcus faecium</i>	5	3,85	3	6,52	2	2,38
<i>Enterococcus spp</i>	4	3,08	1	2,17	3	3,57
<i>Serratia marcescens</i>	4	3,08	1	2,17	3	3,57
<i>Candida spp</i>	4	3,08	1	2,17	3	3,57
<i>Candida albicans</i>	3	2,31	0	0,00	3	3,57
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	3	2,31	2	4,35	1	1,19
<i>S. aureus</i> meticilin resistente	3	2,31	1	2,17	2	2,38
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	1,54	2	4,35	0	0,00
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,54	0	0,00	2	2,38
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1,54	0	0,00	2	2,38
<i>Staphylococcus otros</i>	2	1,54	0	0,00	2	2,38
<i>S. pneumoniae</i>	2	1,54	2	4,35	0	0,00
<i>Stenotrophomonas (xanthomona m.)</i>	2	1,54	0	0,00	2	2,38
Bact. Grupo <i>fragilis ovatus</i>	1	0,77	1	2,17	0	0,00
<i>Corynebacterium spp</i>	1	0,77	0	0,00	1	1,19
<i>Acinetobacter spp</i>	1	0,77	0	0,00	1	1,19
<i>Bacillus spp</i>	1	0,77	1	2,17	0	0,00
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,77	0	0,00	1	1,19
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,77	1	2,17	0	0,00
<i>Morganella morgagni</i>	1	0,77	1	2,17	0	0,00
<i>Prophyromonas spp</i>	1	0,77	0	0,00	1	1,19
<i>S. pyogenes</i>	1	0,77	1	2,17	0	0,00
<i>Klebsiella spp</i>	1	0,77	1	2,17	0	0,00
TOTAL	130		46		84	

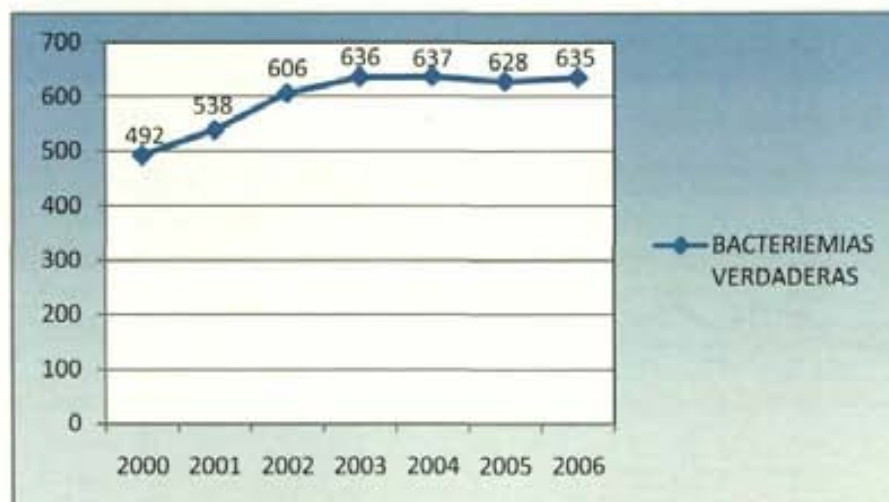
Microorganismos aislados en bacteriemias secundarias. Adaptado de ENVIN-UCI 2005.

De acuerdo a los resultados del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles (EPINE), un 16,1% de las infecciones nosocomiales en el año 2007 fueron bacteriemias (6).



Porcentaje de bacteriemias respecto al total de infecciones nosocomiales durante el periodo 1990-2007.

De acuerdo a los resultados del grupo de vigilancia de bacteriemias de nuestro entorno hospitalario, en el año 2006 se detectaron 635 episodios de bacteriemia verdadera.



A continuación se describen las características de los episodios de bacteriemia y de los pacientes que los presentaron.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	TOTAL
Nº HC	7.851	8.254	9.012	9.716	8.833	10.002	10.413	64.081
PACIENTES A LOS QUE SE LES HA PRACTICADO HC								
	2.825	3.606	3.343	4.246	3.764	3.430	3.092	24.306
MEDIA HC/PACIENTE	2,8	2,3	2,7	2,3	2,3	2,9	3,4	2,6
PACIENTES CON HC + HC CONTAMINANTES	887	899	1.060	1.060	1.160	1.222	1.263	7.551
	395	361	454	613	522	594	628	3567
Nº EPISODIOS BACTERIEMIA VERDADERA								
	492	538	606	636	637	628	635	4172
%ENFERMOS CON EPISODIO DE BACTEREMIA	17,4	14,9	18,1	15	16,9	18,3	20,5	17,2
NOSOCOMIALES	184 (37,4%)	205 (38,2%)	296 (48,8%)	279 (43,9%)	288 (45,2%)	308 (49%)	236 (37,2%)	1.796
EXTRAHOSPITALARIAS	308 (62,6%)	333 (61,8%)	310 (51,2%)	357 (56,1)	349 (54,8%)	320 (51%)	399 (62,8%)	2.376

HC:hemocultivo

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Edad	60,8±22,3	61,5±21,3	62,8±19,7	61,6±20,7	63,7	63,6	63,4
-bacteriemia nosocomial	68,3±26	66,7±16	65,7	64	64,8	65±17,4	63,9
-bacteriemia extrahospitalaria	56,4±15	58,3±23,5	60,3	59,9	62,9	62,3±23,5	63,1
Sexo (hombres)	298 (60,6%)	302 (56,1%)	367 (60,1%)	357 (56,1%)	371 (58,2%)	388 (61,8%)	361 (56,9%)
Estancia hospitalaria (días)	19,7±23	21,3±31,4	15±1,5	13 (0-177)	-	27,3±33,2	13

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
GRAMPOSITIVOS	48,5	46,3	58,2	51,9	51,5	53,2	42,2
GRAMNEGATIVOS	46,7	47,8	54,4	51,6	56,4	55,7	65,7
ANAEROBIOS	3,2	3,34	5,3	4,4	4,1	4	5,8
HONGOS	1,6	2,23	0,16	3,1	2,2	2,1	2,8
POLIMICROBIANA	17,5	16,2	16,6	12,5	9,7	15	-

Microorganismos implicados (%)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
URINARIO	27,2	23,4	25,7	26,9	25,6	22,9	31,2
RESPIRATORIO	16,2	11,4	11,2	12,9	-	-	8,8
-neumonía	-	-	-	-	8,5	12,4	-
-vías respiratorias bajas (excluida neumonía)	-	-	-	-	3,9	2,4	-
CATETER	16,7	14,5	24	17,1	8,5	18,8	10,2
DIGESTIVO	8,7	14,7	13	12,9	-	-	-
PRIMARIA	17,5	9,7	6,3	7,1	10,7	8,1	7,9
HERIDA QUIRÚRGICA	2,8	2,4	2,1	0,8	2,9	3,3	1,1
ENDOCARDITIS	3,6	3	1,6	2	1,9	2,9	1,7
PIEL Y PARTES BLANDAS	3,7	4,6	3,1	5,3	4,4	5,4	5,0
ABDOMINAL	-	-	-	-	13,8	11,9	16,7
GENITAL	-	-	-	-	0,3	0,6	0,5
OIDO	-	-	-	-	0,1	-	0,5
FARINGEA	-	-	-	-	0,5	0,3	-
OSEA	-	-	-	-	0,8	0,8	1,6
SNC	1,2	-	-	-	0,9	0,5	1,4
CATETER							
DIALISIS/PROTESIS/FAVI	-	-	-	-	18	1,6	-
FLEBITIS Y ARTERITIS	-	-	-	-	-	0,2	-
DESCONOCIDO	1,2	16,3	12,9	14,9	7,7	7,8	9,3

SNC:sistema nervioso central

Foco de la bacteriemia (%)

1.3. Factores de riesgo de adquisición

Diversos factores se han asociado al riesgo de presentar un episodio de bacteriemia. Estos varían ampliamente en función de la población de estudio, las características de base de la misma, el microorganismo implicado y el ámbito de instauración del episodio. Así, se han identificado como factores de riesgo de presentar un episodio de bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) el número medio de días previos al episodio de bacteriemia, servicio de ingreso, edad, estar sometido a ventilación mecánica y estado de portador de un catéter venoso central (7). Otro trabajo tuvo como objetivo analizar los factores relacionados con presentar una bacteriemia polimicrobiana asociada a catéter venoso central en pacientes pediátricos que recibían asistencia sanitaria extrahospitalaria (8). Cuando se compararon con los pacientes que presentaron una bacteriemia monomicrobiana, aquellos con bacteriemia polimicrobiana presentaron una edad inferior y no habían sido dados de alta de forma reciente del hospital. Así, los pacientes de edad inferior a 3 años tuvieron un riesgo superior a 4 veces el observado en los pacientes de edad de 3 años o más (OR 4,54; IC95%:1,68-12,29). De igual modo, los pacientes que habían sido dados de alta en los últimos 7 días tuvieron un riesgo inferior de presentar un episodio de bacteriemia polimicrobiana (OR 0,46; IC95%:0,22-0,95).

Un trabajo prospectivo comparó las características de 146 episodios de bacteriemia en pacientes de edad superior a 80 años con las de episodios de bacteriemia en pacientes de entre 18 y 64 años y pacientes de entre

65-79 años (9). Los pacientes de edad superior presentaron una incidencia menor de inmunodeficiencia y un mayor número de episodios de adquisición comunitaria y de infecciones por gramnegativos. Otro trabajo prospectivo incluyó 1.157 bacteriemias para evaluar las características de aquellos episodios acontecidos en pacientes que recibían asistencia sanitaria extrahospitalaria (10). Un total de 281 episodios estuvieron relacionados con la asistencia sanitaria extrahospitalaria, de los que 68 (24%) se dieron en pacientes ingresados en una institución para crónicos, 104 (37%) en pacientes que recibían terapia por vía endovenosa, asistencia sanitaria domiciliaria, quimioterapia o diálisis, y 169 (60%) en pacientes que habían sido hospitalizados durante los 90 días previos a la instauración de la bacteriemia. El aislamiento de cepas de SARM se dio con más frecuencia en las bacteriemias relacionadas con la asistencia sanitaria extrahospitalaria.

Un estudio retrospectivo en pacientes con cáncer comparó 16 episodios de bacteriemia por *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina con 32 episodios por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y frente a 32 controles (11). En comparación con los controles, un mayor número de pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* resistente a vancomicina había recibido un aminoglucósido en los 30 días previos a la instauración de la bacteriemia (OR 5,8; IC95%:1,2-27,6; p=0,03), mientras que un mayor número de pacientes con bacteriemia por *E. faecium* resistente a vancomicina había recibido un carbapenémico en el mismo periodo (OR 11,7; IC95%:3,6-38,6; p<0,001).

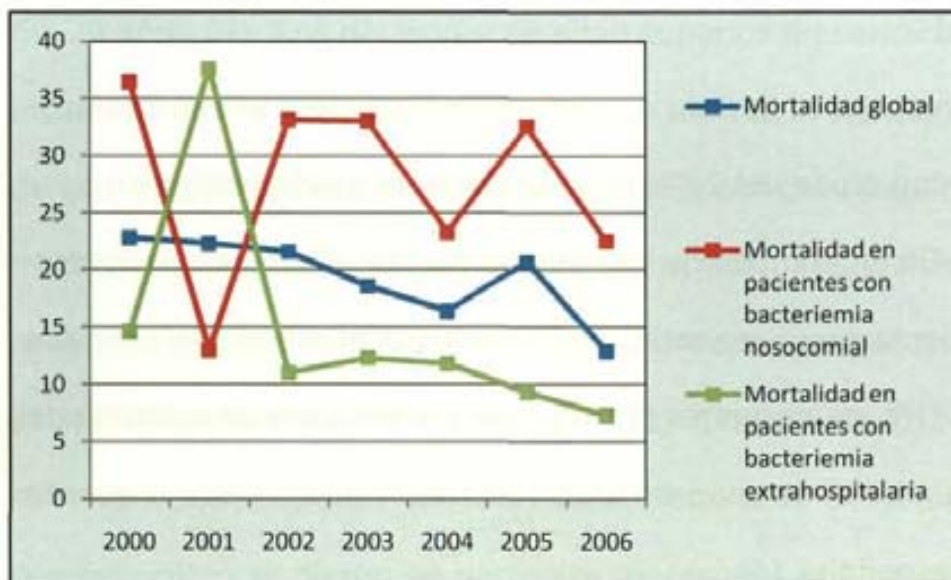
1.4. Mortalidad

En un estudio prospectivo llevado a cabo en 49 hospitales se reportó un valor de mortalidad cruda del 27% en pacientes con bacteriemia nosocomial (4). De igual modo, la mortalidad fue del 25,1% en pacientes críticos que presentaron un episodio de bacteriemia primaria y/o asociada a catéter, y del 41% en pacientes críticos que presentaron un episodio de bacteriemia secundaria, de acuerdo a los resultados de un trabajo llevado a cabo en UCIs españolas (5).

En nuestro entorno hospitalario la mortalidad alcanzó el 12,9% en los pacientes que presentaron un episodio de bacteriemia en el 2006.

Asimismo, este valor fue del 22,5% en los pacientes que presentaron un episodio de bacteriemia nosocomial y del 7,3% en aquellos que presentaron un episodio de bacteriemia comunitaria.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Mortalidad global	112 (22,8%)	120 (22,3%)	132 (21,6%)	119 (18,6%)	94 (16,4%)	130 (20,7%)	82 (12,9%)
Mortalidad pacientes con bacteriemia nosocomial	67 (36,4%)	77 (13%)	98 (33,1%)	92 (33%)	53 (23,3%)	100 (32,5%)	53 (22,5%)
Mortalidad pacientes con bacteriemia extrahospitalaria	45 (14,6%)	43 (37,6%)	34 (11%)	44 (12,3%)	41 (11,8%)	30 (9,3%)	29 (7,3%)



Mortalidad (%)

Diversos factores se han asociado a un aumento de la mortalidad en pacientes con bacteriemia. Entre ellos, cabe destacar el estar sometido a ventilación mecánica, presencia de fallo renal agudo, una edad superior, el número de días de ingreso hospitalario previos al episodio, la gravedad de la enfermedad de base, presentar infección por cepas multirresistentes y la administración de tratamiento antibiótico inadecuado. Sin embargo, los resultados de los trabajos llevados a cabo son, con frecuencia, dispares. Esto es debido en parte al elevado número de factores que pueden contribuir a la obtención de un resultado determinado.

2. Beta-lactamasas de espectro extendido

2.1. Definición

En los bacilos gramnegativos, el principal mecanismo de resistencia frente a los antibióticos beta-lactámicos es la producción de beta-lactamasas (12). Se han descrito diversas clasificaciones de estas enzimas.

2.1.1. Clasificación general

Es un sistema de clasificación básico descrito en diversos trabajos (13, 14). Diferencia tres grupos de beta-lactamasas:

- cefalosporinasas de clase C (AmpC)- cromosómicas, inducibles y no inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas
- beta-lactamasas de espectro ampliado (blee)- plasmídicas e inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas
- beta-lactamasas con actividad carbapenemasa- dentro de este grupo se ubican las metalo-beta-lactamasas de clase B (MBL), codificadas en plásmidos o integrones y no inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas

2.1.2. Clasificación de Ambler

Engloba las beta-lactamasas en cuatro clases moleculares diferentes, de la A a la D, basándose en la secuencia de aminoácidos de las distintas enzimas (15). Aquellas pertenecientes a las clases A, C y D contienen un residuo de serina en su centro activo. Las MBL son enzimas que pertenecen a la clase B y las AmpC a la clase C, mientras que las blee pertenecen a la clase A ó D (16).

-Metallo-beta-lactamasas: clase B

Las enzimas de la clase B1 poseen tres histidinas y una cisteína en el motivo de unión al zinc e incluyen las MBL IMP, VIM, GIM y SPM-1. Las enzimas de la clase B2 poseen un residuo de asparragina en lugar del residuo de histidina de la primera posición del principal motivo de unión al zinc, NXHxD, y derivan de cepas de *Aeromonas spp.* y de la enzima SFH-1 de *Serratia fonticola*. Por último, la clase B3 engloba únicamente la MBL L1. Generalmente, las MBL codificadas en el cromosoma de una especie o género concreto suelen ser bastante similares (17).

Sin embargo, una notable excepción es el caso de las MBL tipo BlaB y GOB producidas por *Chryseobacterium meningosepticum*, perteneciendo la primera al subgrupo B1 y la segunda al B3. Otra característica de las MBL codificadas en cromosomas es que su expresión suele corregularse con la de las beta-lactamasas que contienen un residuo de serina. Así, tanto *Aeromonas hydrophila* como *Aeromonas veronii* producen tres beta-lactamasas, una penicilinasas, una cefalosporinasas y una MBL, las cuales se sobreexpresan cuando se seleccionan mutantes con alto nivel de resistencia a beta-lactámicos. De forma similar, cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* pueden resultar resistentes a beta-lactámicos por la sobreexpresión tanto de la MBL L1 como de la enzima de la clase A L2. También, cepas de *Bacteroides spp.* pueden presentar resistencia a beta-lactámicos por la producción de una MBL denominada CfiA o CcrA codificada en el cromosoma. No obstante, el gen que codifica para esta MBL es con

frecuencia silente, por lo que requiere una secuencia de surrogación que proporcione un promotor adecuado para la expresión del mismo. Por otro lado, los genes de las MBL tipo IMP, VIM y GIM-1 vienen codificados en plásmidos, lo cual permite la transferencia entre diferentes microorganismos. La primera MBL tipo IMP fue detectada en cepas GN17203 de *Pseudomonas aeruginosa* en Japón en el año 1988 (18). De igual modo, se aisló una MBL de tipo VIM, VIM-1 (Veronese imipenemasa), por primera vez en cepas de *P. aeruginosa* en Italia (19). En cepas de este mismo microorganismo se aisló de forma inicial una MBL tipo SPM, SPM-1 (Sao Paulo MBL) en el año 1997 en Sao Paulo (20), y una MBL tipo GIM, GIM-1 (German imipenemasa) en el año 2002 en Alemania (21).

-AmpC: clase C

Son producidas por microorganismos como *Enterobacter cloacae*. Estas enzimas hidrolizan las cefalosporinas de tercera generación, pero no son inhibidas por ácido clavulánico, característica que las diferencia de las blee.

-Blee: clase A o D

Por definición las blee son enzimas beta-lactamasas de clase molecular A ó D que:

- son capaces de hidrolizar cefalosporinas con un grupo oximino (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona) a una velocidad igual o mayor del 10% de la observada para bencilpenicilina
- presentan un residuo serina en el centro activo

- generalmente son inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas como ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam

Las enzimas de la clase A son capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de espectro reducido y de tercera generación, y monobactámicos. Las oxacilinasas son blee pertenecientes a la clase D. La mayoría de las blee son codificadas en plásmidos que se transfieren de cepa a cepa dentro de una misma especie y entre distintas especies bacterianas. Estas enzimas han surgido de la sustitución de aminoácidos en penicilinasas fundamentalmente de la familia Temoniera (TEM), variable sulfidril (SHV) y oxacilin (OXA), aunque en los últimos años han aparecido blee de diferentes familias como CTX-M, PER, VEB, GES, TLA, BES, SFO e IBC (22). Actualmente se conocen más de 160 tipos de blee de la familia TEM y más de 100 de la familia SHV (<http://www.lahey.org/studies/webt.htm>). Estas mutaciones les confieren una actividad hidrolítica que no sólo afecta a penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación, sino también a cefalosporinas con un grupo oximino (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona) y monobactámicos (aztreonam). Las cefamicinas, cefalosporinas con un grupo 7-alfa-metoxi (cefoxitina), y los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem) generalmente conservan su actividad frente a las blee.

Las enzimas de las familias TEM, SHV y CTX pertenecen a la clase A de la clasificación de Ambler. Las de la familia OXA a la clase D.

Blee clase A: TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB

Las enzimas nativas de la familia TEM, TEM-1 y TEM-2, son capaces de hidrolizar penicilinas y cefalosporinas de primera generación, pero no presentan actividad frente a cefalosporinas con un grupo oximino. Por mutación de las enzimas nativas surgió, en el año 1987, TEM-3, considerada hasta ahora el primer miembro de la familia TEM que presentaba actividad frente a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. No obstante, se ha descrito que la primera enzima TEM codificada en un plásmido con alta resistencia a ceftazidima se detectó en cepas de *Klebsiella oxytoca* en Liverpool por el año 1982 (23).

La enzima nativa presenta cuatro elementos estructurales conservados en la evolución que limitan el centro activo. Las mutaciones observadas parecen afectar a aminoácidos de localización próxima a estos elementos estructurales. Las sustituciones de estos aminoácidos pueden resultar en una ampliación del centro activo de la enzima, permitiendo así la interacción con los voluminosos sustituyentes oximino de las cefalosporinas de amplio espectro. El gen que codifica para la enzima TEM-1 forma parte principalmente del genoma de cepas de *Escherichia coli*, aunque cada vez hay un mayor número de cepas de *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae* que lo poseen. En los últimos años se han identificado alrededor de 100 beta-lactamasas tipo TEM, la mayoría de ellas blee.

La enzima nativa de la familia SHV, SHV-1, se localiza fundamentalmente en especies del género *Klebsiella*.

En varias cepas de *Klebsiella pneumoniae* el gen que codifica para la enzima reside en el cromosoma, lo cual indica que dicho gen evolucionó formando parte del cromosoma y posteriormente se incorporó en un plásmido, con capacidad de transferirse a otras especies. La enzima SHV-1 confiere resistencia a penicilinas de amplio espectro, pero no presenta actividad frente a cefalosporinas con grupo oximino. La sustitución en la posición 238 del aminoácido glicina por serina llevó a la aparición de SHV-2 en el año 1983, una enzima con afinidad aumentada hacia las cefalosporinas con un grupo oximino. A partir de entonces se ha reportado la aparición de diferentes blee de la familia SHV con sustituciones de aminoácidos adicionales, no sólo en un amplio rango de cepas de la familia *Enterobacteriaceae*, sino también en cepas de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*

Adicionalmente, dentro de la clase A se ubican las cefotaximasas (CTX-M), las cuales confieren elevada resistencia frente a cefotaxima. Un tipo de beta-lactamasas estructuralmente relacionado con las CTX-M está constituido por Toho-1 y Toho-2, que, al igual que las cefotaximasas, presentan una elevada actividad frente a cefotaxima. El origen de las enzimas de la familia CTX-M fue probablemente por transferencia genética horizontal y posterior mutación de beta-lactamasas de clase C de *Kluyvera spp.* Así, las CTX-M presentan una mayor identidad con las beta-lactamasas producidas por cepas de este microorganismo que con beta-lactamasas de tipo TEM o SHV, con las que únicamente comparten un 40% o un porcentaje inferior de similitud. La primera beta-lactamasa

perteneciente a la familia CTX-M se aisló en 1989 (24). Estas enzimas presentan una elevada actividad hidrolítica frente a cefotaxima, además de frente a penicilinas y cefalosporinas de espectro reducido (25).

A pesar de que generalmente las blee CTX-M no presentan actividad frente a ceftazidima, se han descrito mutaciones que confieren actividad ceftazidimasa. Además, no es necesaria la sustitución de aminoácidos en la enzima nativa para mostrar su actividad. Se ha observado que tazobactam presenta una actividad inhibitoria frente a estas enzimas diez veces superior a la del ácido clavulánico.

Las blee tipo PER presentan únicamente entre un 25 y un 27% de homología con las blee tipo TEM y SHV. La blee PER-1 se detectó originariamente en cepas de *P. aeruginosa*, aunque posteriormente también se ha observado que cepas de *Salmonella entérica serovar Typhimurium* y *Acinetobacter spp.* son capaces de producirla. Esta enzima es capaz de hidrolizar penicilinas y cefalosporinas, y es inhibida por ácido clavulánico. La enzima PER-2 presenta un 86% de homología con PER-1 y se ha detectado en cepas de *S. entérica serovar Typhimurium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Vibrio cholerae O1 El Tor*. Otras blee descritas pertenecientes a la clase A son las del tipo VEB. VEB-1 fue detectada originariamente en una cepa de *E. coli* aislada en un niño vietnamita ingresado en un hospital francés (26). Otras blee tipo VEB han sido descritas con posterioridad. Estas enzimas confieren un elevado nivel de resistencia a ceftazidima, cefotaxima y aztreonam, y son inhibidas por ácido-clavulánico. El gen que codifica para VEB-1 se ubica en un plásmido

que, a su vez, es portador de otros genes que confieren resistencia a otros antibióticos no beta-lactámicos.

Blee clase D: OXA

Las enzimas de la familia OXA deben su nombre a la capacidad de hidrolizar la cloxacilina y oxacilina a una velocidad superior al 50% de la observada para bencilpenicilina. Se diferencian de las blee características pertenecientes a las familias TEM y SHV en que generalmente no son inhibidas por clavulánico. Sin embargo, se ha visto que esta propiedad sí la presentan ciertas enzimas, como OXA-18 y OXA-45 (27, 28).

Se han aislado fundamentalmente en cepas de *P. aeruginosa*, aunque también en miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. La mayoría de beta-lactamasas OXA no presentan una elevada actividad hidrolítica frente a las cefalosporinas de amplio espectro y no se consideran blee.

Sin embargo, OXA-10 es capaz de hidrolizar cefotaxima, ceftriaxona y aztreonam, por lo que se considera blee. Se han descrito otras enzimas OXA que además pueden conferir resistencia frente a ceftazidima. Se han reportado pocos casos de blee pertenecientes a la familia OXA, y éstos se han concentrado en su mayoría en ciertas regiones de Turquía, a partir de aislamientos de *P. aeruginosa*.

2.1.3. Clasificación de Bush

Se basa en propiedades fenotípicas de las enzimas beta-lactamasas, como perfil del sustrato, del inhibidor, peso molecular y punto isoeléctrico.

-Grupo 2:2b (2be, 2br), 2d

De acuerdo a esta clasificación las blee pertenecen al grupo 2b y al grupo 2d, dentro del grupo 2. Las enzimas ubicadas en el grupo 2b son capaces de hidrolizar penicilina y ampicilina, y en menor grado carbenicilina o cefalotina, pero no hidrolizan cefalosporinas de amplio espectro o aztreonam. En él se incluye el subgrupo 2be, al cual pertenecen fundamentalmente las blee derivadas de las familias TEM y SHV. La letra "e" indica que estas blee presentan un espectro extendido y pueden ser divididas en ceftazidimasas (mayor actividad hidrolítica frente a ceftazidima que frente a cefotaxima) y cefotaximasas (mayor actividad hidrolítica frente a cefotaxima que frente a ceftazidima) (29). Por otro lado, las blee derivadas de la familia OXA pertenecen al grupo 2d. A diferencia de las blee, las enzimas resistentes a inhibidores de beta-lactamasas (IRT) no son, como su propio nombre indica, inhibidas por estas moléculas (30). Derivan de las enzimas TEM-1 y TEM-2, vienen codificadas en plásmidos y se ubican en el grupo 2br de la clasificación de Bush. Suelen conservar actividad frente a cefalosporinas de reducido y amplio espectro, cefamicinas, carbapenémicos y, en muchos casos frente a piperacilina-tazobactam. Sin embargo, suelen presentar afinidad disminuida por aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas, y

tal como se ha mencionado, interactúan con los inhibidores clavulánico, sulbactam y tazobactam.

-Grupo 3:3a, 3b, 3c

Esta clasificación ubica a las MBL en el grupo 3. Estas enzimas presentan la característica de ser inhibidas por ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) así como por otros agentes quelantes de cationes divalentes, pero no por ácido clavulánico. De entre este grupo, el subgrupo 3a engloba enzimas con un amplio espectro de actividad, el subgrupo 3b incluye enzimas con una afinidad preferencial por carbapenémicos y el subgrupo 3c engloba enzimas que no hidrolizan los carbapenémicos de forma tan eficiente en comparación con otros beta-lactámicos.

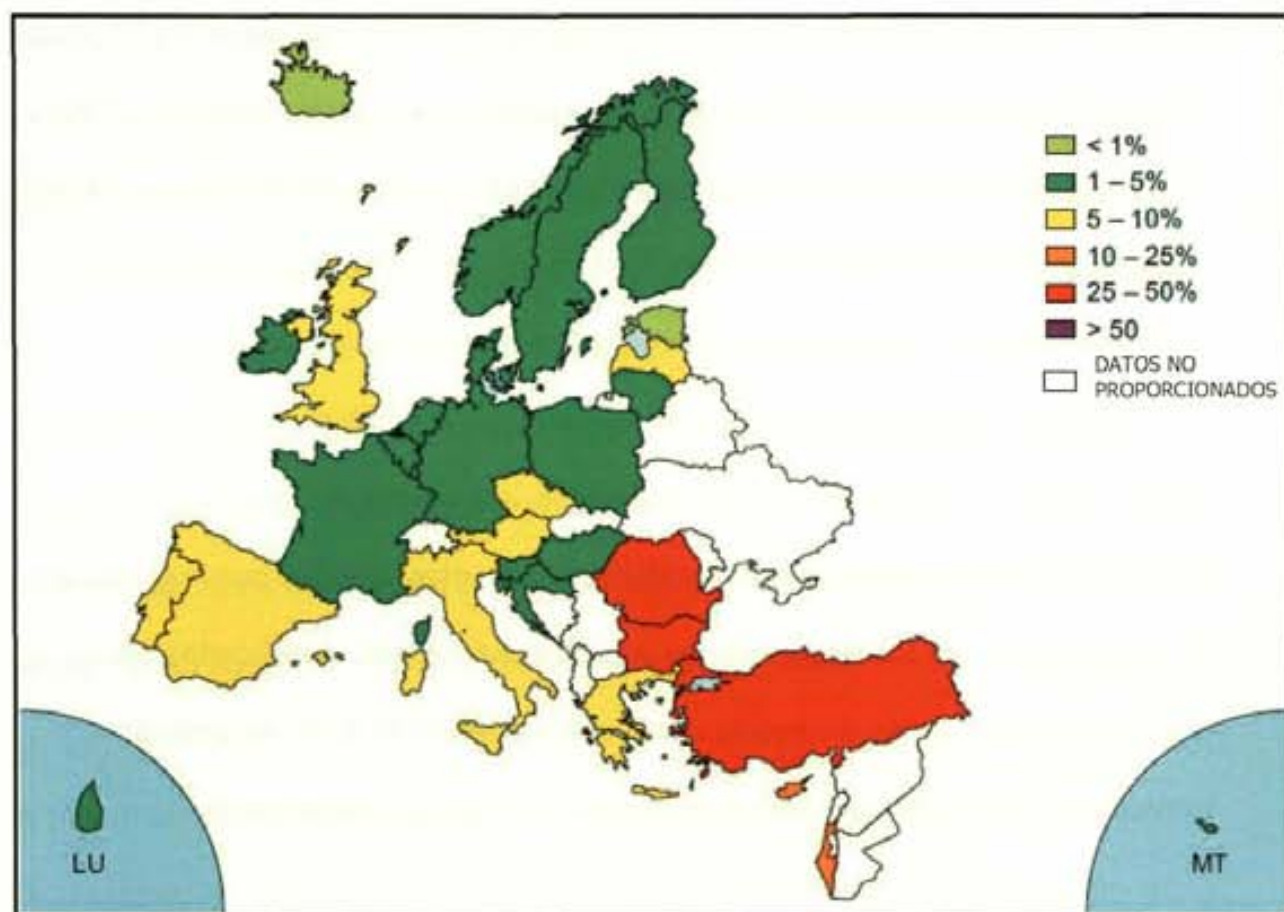
A pesar de que la definición de blee parece sencilla, no siempre resulta fácil clasificar una enzima como tal (31). De acuerdo a la clasificación de Bush, las enzimas pertenecientes a las familias TEM y SHV que presentan actividad frente a cefalosporinas con un grupo oximino son blee. Sin embargo, se han detectado otras enzimas que, aunque comparten con las anteriores su espectro de actividad y la capacidad de ser inhibidas por ácido clavulánico, pertenecen a otras clases que han evolucionado de forma diferente. Entre ellas se encuentran las blee tipo CTX-M, PER y VE13. De igual modo, algunas mutantes de la clase TEM presentan una mayor actividad frente a cefalosporinas que TEM-1, pero no son capaces de hidrolizar aquellas cefalosporinas con un grupo oximino a una velocidad

igual o superior al 10% de la observada para bencilpenicilina. Por otro lado, ciertas mutaciones pueden aumentar la actividad hidrolítica de algunas beta-lactamasas pertenecientes a las clases C o D, las cuales presentan resistencia intrínseca a clavulánico. Por último, algunas enzimas tipo GES presentan, además del perfil característico de las blee tipo TEM y SHV, capacidad de hidrolizar carbapenémicos. A estas consideraciones se ha de sumar la controversia sobre la denominación de blee a aquellas beta-lactamasas con espectro de actividad blee, pero de origen cromosómico. Algunos autores consideran que el término blee debe reservarse para aquellas clases adquiridas, no típicas de la especie, independientemente de si son codificadas por plásmidos o por insertos en el cromosoma (31). De este modo, las enzimas AmpC codificadas en plásmidos detectados en cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp.* se podrían considerar blee, pero para ello se necesita llegar a un consenso.

2.2. Epidemiología

La prevalencia de cepas productoras de blee varía según el país y la institución. El rango en Europa oscila desde un 1-5% en el norte hasta un 39-47% en los países del este (32). En un informe llevado a cabo por la European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) durante el año 2006 en 31 países europeos se reportó una resistencia a cefalosporinas de tercera generación inferior al 5% por parte de cepas invasivas de *E. coli* procedentes de la mayoría de países participantes (18 de 31) (33). No obstante, el porcentaje de cepas resistentes a este

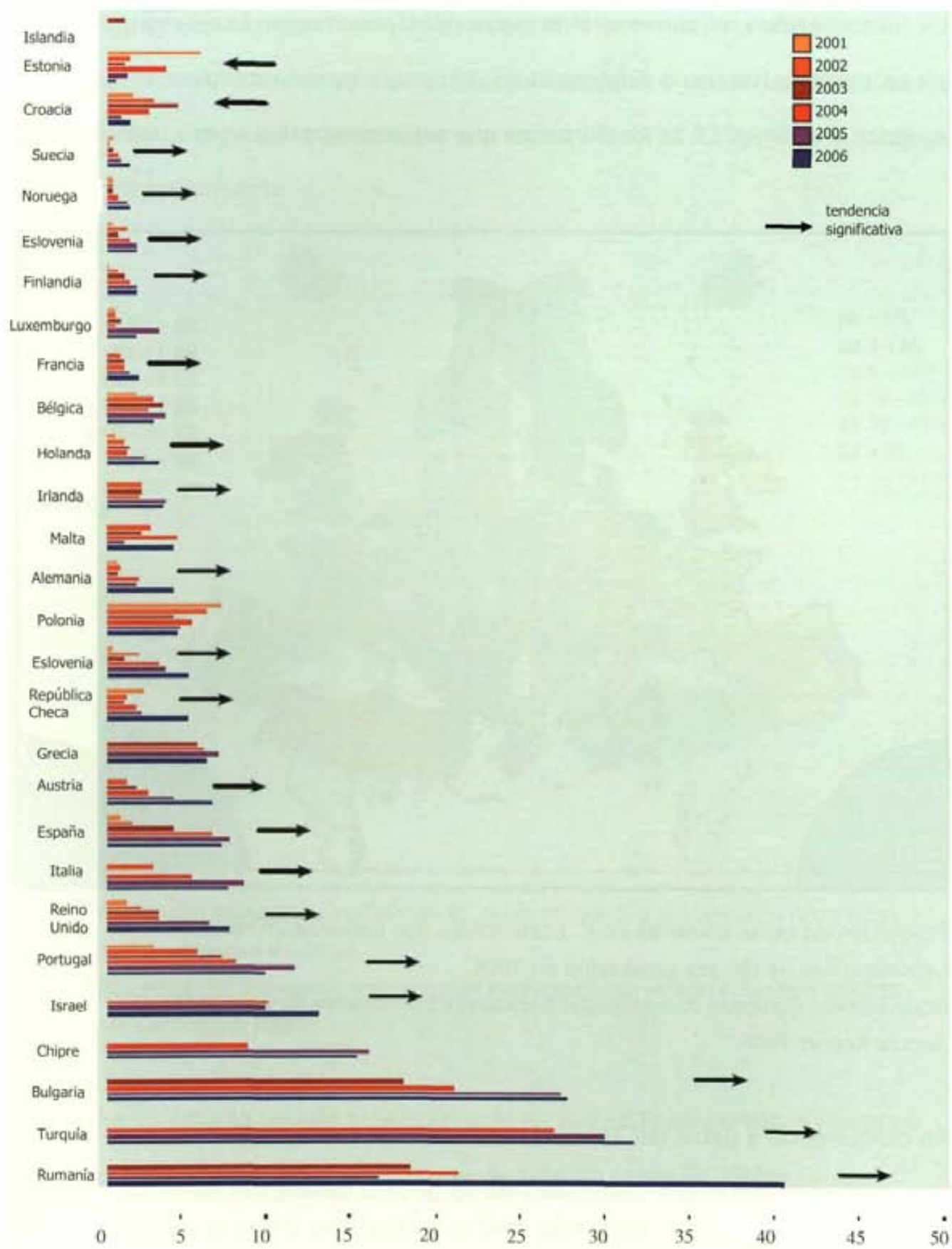
antimicrobiano superó el 10% en Bulgaria (29%), Chipre (16%), Israel (13%), Rumanía (41%) y Turquía (33%).



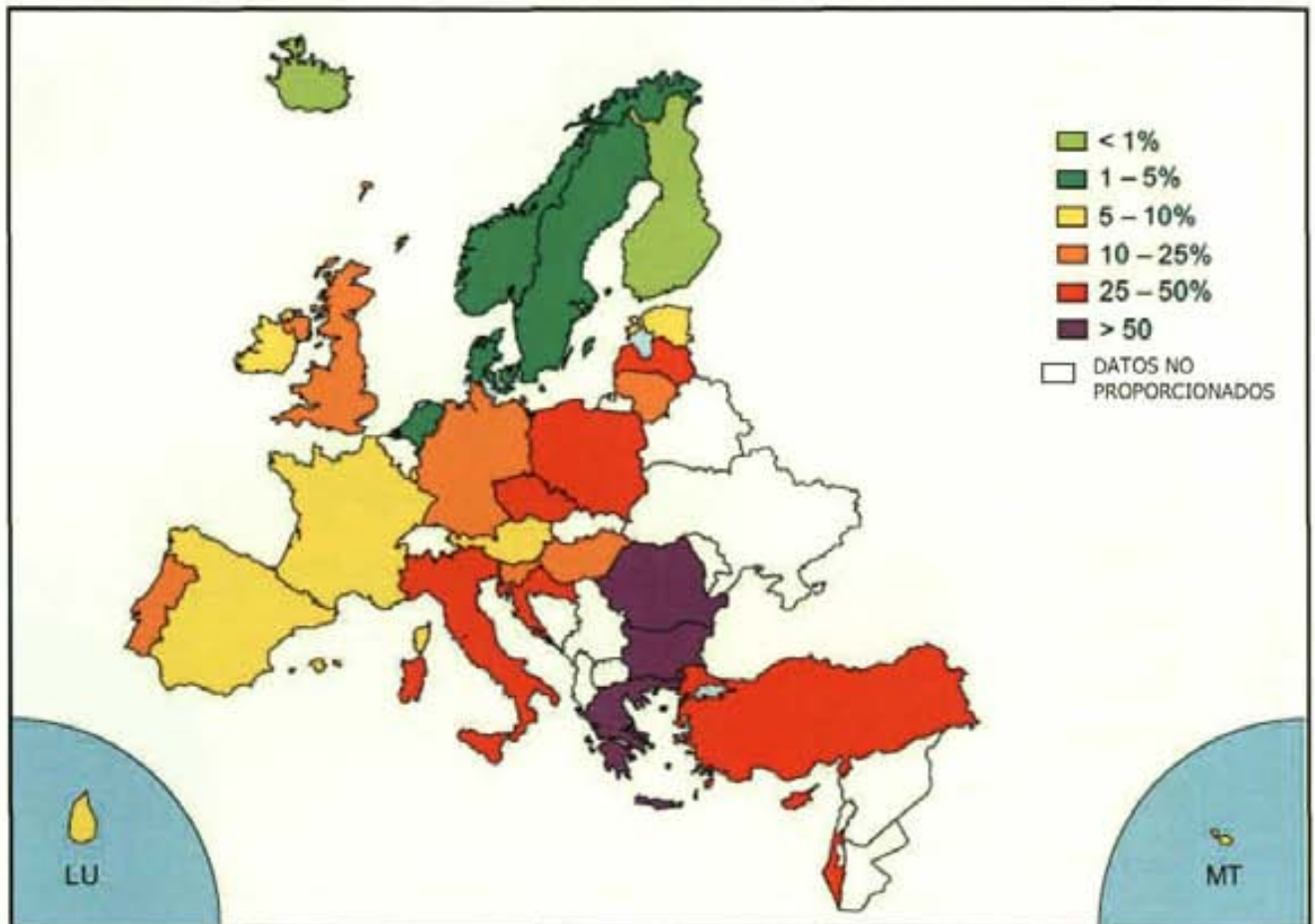
Proporción de cepas invasivas de *E. coli* que presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación en 2006.

Adaptada del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2006.

En comparación a datos anteriores, el porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación aumentó de forma significativa en la mayoría de países (19 de 28) en el 2006 en comparación al 2001 (figura adaptada de EARSS Annual Report 2006).



De forma paralela, el porcentaje de cepas de *K. pneumoniae* invasivas que presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue superior al 10% en 17 de los 30 países que reportaron datos.

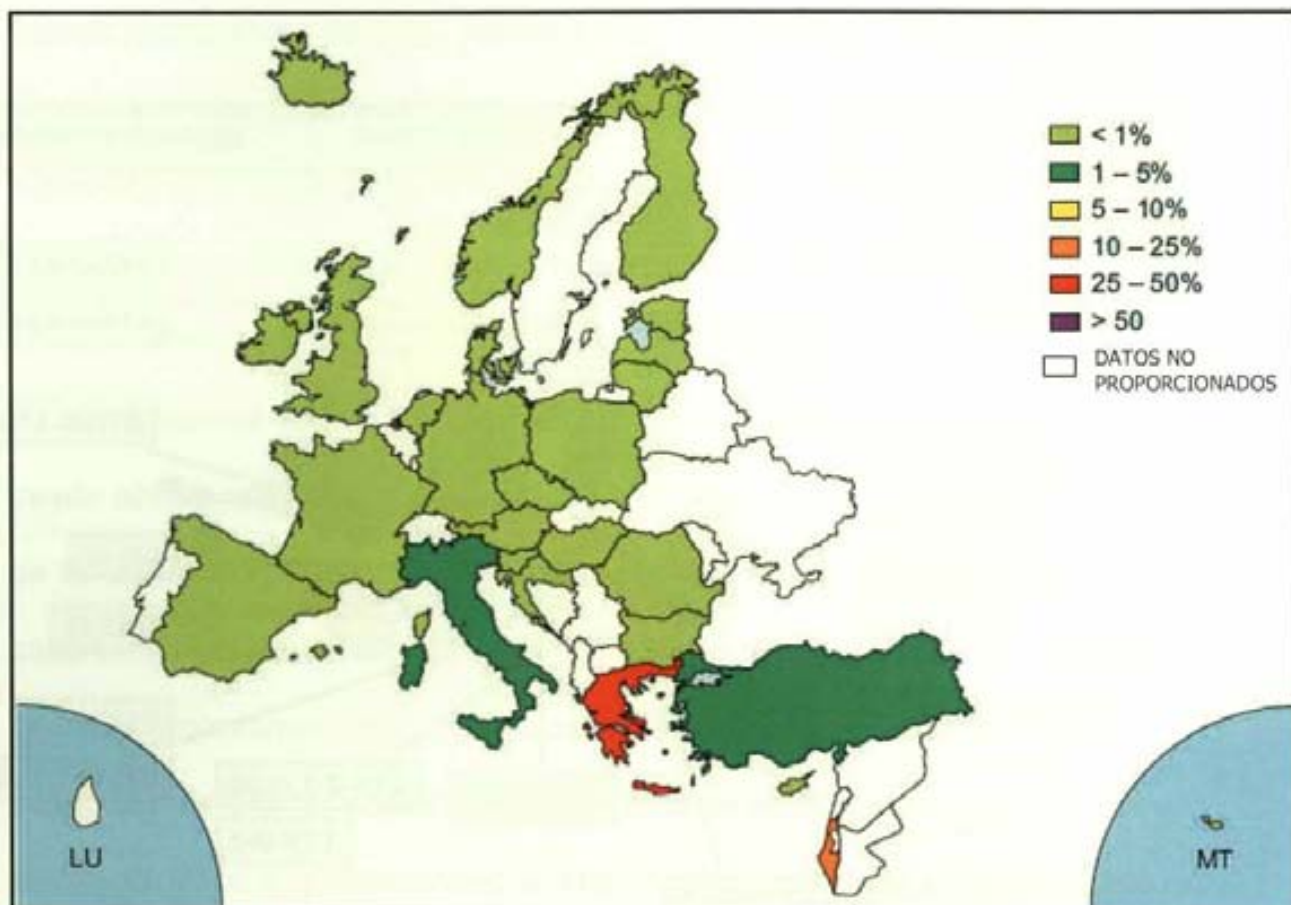


Proporción de cepas invasivas de *K. pneumoniae* que presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación en 2006.

Adaptada del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2006.

En comparación a datos del 2005, el porcentaje de cepas de *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación aumentó en 13 de 24 países.

Por otra parte, el porcentaje de cepas de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos fue inferior al 1% en la mayoría de países, a excepción de Israel, Grecia y Turquía, en los que alcanzó el 11%, 32% y 3%, respectivamente.



Proporción de cepas invasivas de *K. pneumoniae* que presentaron resistencia a carbapenémicos en 2006.

Adaptada del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2006.

En un estudio llevado a cabo en más de 100 UCIs en Europa el rango de prevalencia de cepas productoras de blee en cepas de *Klebsiella spp.* osciló entre el 3% en Suecia y el 34% en Portugal (34).

En un estudio llevado a cabo en España en el 2001 se observó que de 1.962 aislamientos de *E. coli* un 1,55% fue productor de blee (37).

Otro trabajo llevado a cabo en 40 hospitales españoles de marzo a junio del 2000 reportó que el 2,7% de las cepas de *K. pneumoniae* analizadas fueron productoras de blee, mientras que esto ocurrió en el 0,5% de las cepas de *E. coli* (38). Las blee predominantes en las cepas de *E. coli* fueron CTX-M-9 (27,3%), SHV-12 (23,9%) y CTX-M-14 (20,5%), mientras que en las cepas de *K. pneumoniae* fueron TEM-3 (16,7%) y TEM-4 (25%) (39).

Una prevalencia superior se reportó en un trabajo llevado a cabo en Italia desde abril a septiembre de 2006, en el que el 17,2% (28/163) de cepas de *E. coli* mostró capacidad de producir blee (40). En un trabajo llevado a cabo en Polonia durante el 2003 se reportó que entre el 26,7% y el 40% de microorganismos gramnegativos aislados en dos UCIs mostraron capacidad de producir blee (41). Las cepas productoras de blee fueron principalmente *K. pneumoniae*, a diferencia de estudios llevados a cabo en España, en los que *E. coli* suele constituir la especie mayoritaria. Dentro de la especie *K. pneumoniae*, entre un 58,6% y un 94,2% de las cepas mostraron capacidad de producir blee.

E. coli, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* han constituido los principales microorganismos productores de blee en diversos estudios epidemiológicos. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado considerablemente el número de especies capaces de producir estas enzimas. Es de notable importancia la mayor proporción de cepas de *P.*

mirabilis capaces de producir blee, así como de especies del género *Salmonella*. Este último caso es alarmante, ya que las especies de este género habitualmente forman parte tanto de la microflora de los animales de granja como de los alimentos que se obtienen a partir de ellos. En un estudio llevado a cabo en Nepal se reportó que el 0,5% de cepas de *Salmonella enterica serotipo Paratifi A* mostró capacidad de producir blee (42). El gran número de especies descrito con capacidad de producir blee pone de manifiesto la importancia de ciertos elementos genéticos, como plásmidos, integrones, transposones y secuencias de inserción, en la difusión de estas enzimas (43).

2.3. Factores de riesgo de adquisición

Se han identificado como factores que aumentan el riesgo de selección de cepas productoras de blee una estancia prolongada en el hospital, principalmente en una UCI, existencia de hospitalizaciones previas, administración de múltiples tratamientos antibióticos, particularmente cefalosporinas de amplio espectro, inserción de catéteres (venosos y/o arteriales), drenajes biliares y sondas urinarias, intubación y ventilación mecánica asistida, y ciertas enfermedades de base como neoplasia e insuficiencia cardiaca (44). Otros factores de riesgo descritos adicionalmente son la hemodiálisis, cirugía abdominal, estado de portador de gastrostomía o yeyunostomía y colonización intestinal por estas cepas (45). Adicionalmente, a la elevada prevalencia reportada pueden contribuir las limitaciones en la identificación microbiológica de cepas

productoras de blee así como la transmisión cruzada entre pacientes y entre el personal sanitario y pacientes, debido a la adopción deficiente de ciertas medidas, como las de aislamiento de contacto y el correcto lavado de manos (35).

2.4. Tratamiento

Las posibilidades terapéuticas de las infecciones por microorganismos productores de blee son escasas, debido al amplio espectro de inactivación de antibióticos que presentan estas enzimas y a la posibilidad de resistencia cruzada con otros grupos de antibióticos no beta-lactámicos.

Actualmente los carbapenémicos se consideran los antibióticos de elección dada su elevada actividad tanto in vivo como in vitro frente a microorganismos productores de blee (46, 47). A pesar de que ocasionalmente se ha observado sinergia entre carbapenémicos y otras clases de antibióticos, no existe evidencia de la superioridad de la asociación en comparación a la monoterapia con estos agentes (46).

En cuanto al agente carbapenémico de elección, no resulta fácil la selección de uno de ellos. A pesar de que las CMIs de ertapenem para cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee y AmpC son en su mayoría igual o inferiores a 1mcg/mL, estos valores son ligeramente superiores a los reportados para cepas no productoras de estas enzimas, lo cual no se observa con imipenem o meropenem. Este hecho podría contribuir a una menor efectividad de ertapenem frente a las cepas productoras de blee. Si

bien se desconoce la relevancia en la práctica clínica, sí se ha reportado la detección de cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee resistentes a ertapenem por pérdida de la porina Omp36 (48).

La terapia con carbapenémicos no está exenta de complicaciones. Por una parte, ésta puede asociarse a una mayor selección de cepas resistentes al antibiótico, en especies de *Pseudomonas* o en *Acinetobacter baumannii*, y/o con superinfección por otros patógenos intrínsecamente resistentes como *S. maltophilia*. Por otra parte, tal como se ha mencionado anteriormente, se ha de considerar que la pérdida de determinadas porinas constituye un mecanismo potencial de resistencia a los carbapenémicos, descrito inicialmente en un aislamiento de una cepa de *K. pneumoniae* en Escocia (49). Por último, la prevalencia, cada vez superior, de producción de enzimas con capacidad de hidrolizar estos agentes contribuye adicionalmente a la limitación del papel de estos antimicrobianos en el tratamiento de infecciones por blee.

Las cefamicinas suelen ser efectivas frente a miembros de la familia *Enterobacteriaceae* productores de blee de tipo TEM, SHV y CTX-M. Sin embargo, dos mecanismos de resistencia han sido identificados durante el tratamiento con estos agentes: la pérdida de porina y emergencia de AmpC, las cuales confieren resistencia también a las cefamicinas. La pérdida de porina puede potenciar la resistencia conferida por blee tipo TEM y SHV, así como por AmpC. En los últimos años se han aislado varios microorganismos productores de blee resistentes a cefamicinas por alguno de los mecanismos de resistencia expuestos anteriormente. En un estudio

español se detectó que casi la cuarta parte de cepas de *E. coli* y el 4% de cepas de *K. pneumoniae* mostraron resistencia a cefoxitina (39). Todo ello hace que las cefamicinas no constituyan una alternativa de primera línea en infecciones por cepas productoras de blee, a pesar de su actividad in vitro (46).

La inactivación de cefalosporinas de tercera o cuarta generación es atribuible al efecto inóculo (aumento de la concentración mínima inhibitoria para el agente antimicrobiano en presencia de un mayor inóculo de microorganismos). Cefepime parece presentar una actividad intrínseca superior a las cefalosporinas de tercera generación frente a cepas productoras de blee. De acuerdo a los resultados de los estudios incluidos en una revisión, se sugirió el valor de esta cefalosporina para el tratamiento, tanto empírico como dirigido, de las infecciones por cepas productoras de blee (50). Sin embargo, se han reportado CMI's de cefepime para cepas productoras de blee de 8 mcg/mL. En estos casos, la pauta habitual de 1-2 gramos de cefepime cada 12 horas no alcanzaría los valores óptimos del índice farmacocinético-farmacodinámico predictor de eficacia para los beta-lactámicos, concretamente el tiempo durante el cual la concentración del antibiótico supera la CMI en el intervalo de administración de estos antimicrobianos ($t > \text{CMI}$).

Esto podría ser la justificación de los resultados observados en un ensayo randomizado que incluyó pacientes con neumonía nosocomial por cepas productoras de blee tratados con imipenem frente a cefepime (51). Se obtuvo respuesta clínica en el 100% (10/10) de los pacientes que

recibieron tratamiento con imipenem, mientras que la respuesta fue del 69% (9/13) en los pacientes que recibieron cefepime. Este estudio estuvo incluido en la revisión mencionada previamente. De acuerdo a la evidencia disponible, la utilización de cefepime como agente de primera elección en este tipo de infecciones es controvertida. Por tanto, su uso debería quedar reservado para infecciones por cepas con CMI inferior a 2mcg/mL y en dosis elevadas (46).

En cuanto a las cefalosporinas de tercera generación, está ampliamente descrito el fracaso terapéutico de estos agentes en el tratamiento de infecciones por cepas productoras de blee, por lo que no se recomienda su utilización en esta indicación (52).

Por definición, las blee son inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas. No obstante, se ha reportado con frecuencia resistencia de estas cepas frente a la asociación de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas. Este hecho es atribuible mayoritariamente al efecto inóculo, a la pérdida de porina o a la coexistencia de ambos mecanismos. Por ello, estos agentes antimicrobianos no suelen constituir la primera opción en el tratamiento de las infecciones por cepas productoras de blee (46, 53). La localización de la infección en vías urinarias bajas podría hacer factible el uso de estos antibióticos cuando se trate de cepas con sensibilidad intermedia, ya que la elevada concentración de antibiótico supera ampliamente el efecto inóculo.

No obstante, algunos autores sugieren que el tratamiento con piperacilina-tazobactam puede ser útil en infecciones graves por cepas productoras de blee que muestren sensibilidad al antimicrobiano (54).

Tal como se ha comentado anteriormente, los genes que codifican las blee se transfieren mediante plásmidos, los cuales son con frecuencia portadores de otros genes que codifican resistencia a diferentes clases de antibióticos. Por esto, las cepas productoras de blee suelen ser resistentes a un número mayor de grupos de antimicrobianos que las cepas no productoras de estas enzimas (55). Se ha observado que gran número de cepas productoras de blee muestran resistencia a los aminoglucósidos, afectando principalmente a gentamicina. El mecanismo implicado parece ser la presencia de genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos (EMA). Por ello, no se recomiendan como tratamiento de elección en infecciones graves por cepas productoras de blee. La utilidad de los aminoglucósidos queda limitada, por su eliminación renal, únicamente a infecciones del tracto urinario por estos microorganismos, siempre y cuando la cepa aislada muestre sensibilidad (46). A pesar de que en infecciones por bacilos gramnegativos los aminoglucósidos se utilizan con frecuencia en asociación a beta-lactámicos más inhibidores de beta-lactamasas, no existe evidencia de la superioridad de la biterapia en el tratamiento de infecciones por cepas productoras de blee.

Aunque la resistencia a las quinolonas se codifica en el cromosoma, se ha observado una asociación entre la producción de blee y la presencia de resistencia a estos antimicrobianos (56). Así, en un trabajo llevado a cabo

en España se reportó que un 62,5% de 170 cepas de *E. coli* productoras de blee y un 11,5% de 70 cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee mostraron resistencia a ciprofloxacino (39). Los posibles mecanismos que explican la sensibilidad disminuida a ciprofloxacino en estas cepas son mutaciones en el locus *mar*, lo cual confiere resistencia a diferentes clases de antibióticos, y disminución de la acumulación del antibiótico por alteraciones de las proteínas externas de la membrana y/o expresión de bombas de eflujo (56). Otra explicación diferente a este hallazgo podría ser que las bacterias capaces de adquirir la capacidad de producir blee son seleccionadas por la amplia utilización de quinolonas (56). La relación hallada entre la producción de blee y la resistencia a las quinolonas limita el papel de estos antimicrobianos en el tratamiento de infecciones por microorganismos productores de estas enzimas.

Recientemente se ha reportado resistencia a quinolonas mediada por plásmidos portadores del gen *qnrA* en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Este gen está implicado en resistencia de bajo grado a quinolonas por un mecanismo de protección de la diana. La prevalencia del mismo en cepas productoras de blee es variable, inferior al 1% en España, del 4% en un hospital de París y hasta del 48% en cepas productoras de blee procedentes del Sudeste asiático. Se han descrito varios alelos del gen *qnrA* y otros dos genes, *qnrS* y *qnrB*, los cuales son capaces de ocasionar resistencia plasmídica a quinolonas de bajo nivel (55). Adicionalmente, se ha descrito una acetilasa, codificada por el gen *aac(6')-Ib-cr* que causa resistencia de bajo grado a las quinolonas que contienen un grupo

piperacínico, como son ciprofloxacino y norfloxacino, así como frente a algunos aminoglucósidos (57). La existencia de plásmidos portadores tanto del gen que confiere resistencia a quinolonas como del gen que codifica la bleb micina podría suponer una rápida difusión de este fenotipo de multirresistencia a múltiples antibióticos.

Otros agentes, como nitrofurantoina o fosfomicina, parecen conservar su actividad frente a cepas productoras de bleb micina, aunque la utilidad de los mismos queda relegada a infecciones del tracto urinario no complicadas (46, 58). Asimismo, colistina y polimixina B suelen ser activas frente a la mayoría de cepas productoras de bleb micina (46). Sin embargo, las pautas posológicas para el tratamiento de este tipo de infecciones no están bien establecidas, especialmente cuando se trata de pacientes críticos que presentan la función renal alterada. Los integrones de la clase I de las cepas productoras de bleb micina contienen un gen que codifica resistencia a sulfamidas en su región común, y además pueden incluir diferentes genes que codifican resistencia a trimetoprim (55). Esta situación puede limitar la utilidad de este grupo de antimicrobianos en infecciones por cepas productoras de bleb micina.

En diferentes ocasiones se ha reportado la sensibilidad in vitro de diversos microorganismos gramnegativos con patrón de multirresistencia frente a tigeciclina, incluyendo cepas productoras de bleb micina y/o MBL (59, 60, 61, 62). Así, un estudio incluyó 104 cepas productoras de carbapenemasas pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* durante el periodo 2000-2005 con el objetivo de valorar su sensibilidad frente a diferentes

antimicrobianos (63). De acuerdo a los resultados, tigeciclina fue el único antibiótico que inhibió el 100% de las cepas (CMI₅₀ 0,5 mcg/mL).

Adicionalmente, el 88,1% y el 73,3% de las cepas resultó sensible tras su exposición frente a polimixina B (CMI₅₀ ≤ 1 mcg/mL) y amikacina (CMI₅₀ 8 mcg/mL), respectivamente.

Este hecho conduce a la consideración del tratamiento con tigeciclina como una buena alternativa en las infecciones por cepas productoras de blee. No obstante, la limitada evidencia disponible en pacientes críticos y/o con infecciones por cepas productoras de blee aconseja precaución en la utilización de tigeciclina como agente de primera elección (64).

Otras futuras líneas de investigación apuntan hacia la utilización terapéutica de fagos en infecciones por cepas productoras de blee (65), aunque la efectividad de estos ha sido demostrada de forma limitada y en estudios realizados en animales.

2.5. Reservorios

A la dificultad que representa el tratamiento antibiótico hay que añadir la rápida y amplia diseminación de los microorganismos productores de blee. Estos patógenos se suelen seleccionar en el ámbito hospitalario, particularmente en las UCIs. No obstante, en los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de portadores de cepas productoras de blee en el medio ambulatorio en España (de 2.1% en el año 2001 a 7.5% en el año 2002) (66). Las cepas de *E. coli* productoras de CTX-M han constituido la especie aislada de forma mayoritaria (67),

con frecuencia como agentes etiológicos de bacteriemias asociadas a infecciones del tracto urinario (68).

En un estudio llevado a cabo en 40 hospitales españoles se reportó que el 51% de las cepas de *E. coli* productoras de blee se aislaron de muestras procedentes del ámbito extrahospitalario (38). De esta forma, la comunidad podría actuar como un reservorio de los microorganismos productores de estas enzimas (66). Debido al limitado número de alternativas terapéuticas disponibles, es necesario el diseño de estudios que analicen los factores de riesgo de adquisición de infecciones por cepas productoras de blee en este ámbito, así como el significado clínico, las opciones terapéuticas y los mecanismos de difusión de las mismas en este medio (66, 67).

Otro tipo de pacientes que también podría actuar como reservorio de microorganismos productores de blee son aquellos que residen en centros de acogida e instituciones para pacientes crónicos (69). Un estudio parisino analizó, durante el periodo 1993-2005, la incidencia de aislamientos de cepas productoras de blee en 39 instituciones relacionadas con asistencia sanitaria extrahospitalaria de corta estancia, en las que estaban ingresados 14.000 pacientes, y en 8 instituciones relacionadas con asistencia sanitaria extrahospitalaria de larga estancia, en las que estaban ingresados 7.000 pacientes (70). La incidencia de cepas productoras de blee por 1.000 días de hospitalización en los centros de larga estancia aumentó de 0,07 en 1996 a 0,28 en 2005. Mientras que

en el año 2001 menos del 45% de cepas productoras de blee procedió de aislamientos de *E. coli*, en el año 2005 esta cifra superó el 80%.

De forma paralela a la comunidad, este estudio pone de manifiesto la amplia difusión de cepas productoras de blee en centros relacionados con asistencia sanitaria extrahospitalaria.

El desconocimiento de la epidemiología de cepas productoras de blee en la comunidad así como de la repercusión de la existencia de portadores hace difícil el establecimiento de medidas adecuadas de control, aunque todo apunta a que los programas de vigilancia y control de estos microorganismos en los hospitales no son extensibles a la comunidad (71). Ello hace necesario la adopción de programas de vigilancia, particularmente de aquellas cepas productoras de blee que pueden producir bacteriemia de origen comunitario, y así poder diseñar recomendaciones específicas apropiadas para el tratamiento empírico de infecciones del tracto urinario y abdominales procedentes del medio ambulatorio (67).

Aunque se había sugerido que las cepas productoras de blee difundían desde el hospital hasta el medio ambulatorio, diferentes trabajos han puesto de manifiesto la situación contraria, esto es, el ingreso de cepas productoras de blee procedentes del ámbito extrahospitalario en el hospitalario. Uno de los trabajos orientado a dilucidar cuál es el flujo de adquisición de estas cepas incluyó tres estudios, llevados a cabo desde junio a diciembre de 2003 (72). El primero de ellos fue un estudio prospectivo en el que se identificaron 11 cepas productoras de blee en 80

aislamientos procedentes de hemocultivo durante los dos primeros días del ingreso hospitalario. De ellas, 3 fueron cepas adquiridas en la comunidad y 8 de adquisición relacionada con asistencia sanitaria extrahospitalaria. El segundo fue un estudio caso-control e incluyó 38 pacientes que presentaron aislamiento de cepas productoras de blee en hemocultivo en los dos días tras el ingreso hospitalario y 72 pacientes seleccionados de forma randomizada sin aislamiento de cepas productoras de blee. Un total de 7 (18,4%) de los 38 casos presentaron bacteriemia adquirida en la comunidad, mientras que el resto (31) presentó bacteriemia asociada a asistencia sanitaria extrahospitalaria. El análisis multivariado identificó como factores predictores de presentar bacteriemia por cepas productoras de blee el ser hombre (OR 2,57;IC95%:1,08-6,12;p=0,03) y el ingreso procedente de una institución relacionada con asistencia sanitaria extrahospitalaria (OR 4,76;IC95%:1,83-12,40;p=0,001). El último estudio incluyó el análisis del estado de portador de cepas productoras de blee en 241 pacientes en el momento del ingreso. Un total de 26 (10,8%) pacientes fueron portadores fecales de 31 cepas productoras de blee. El análisis multivariado identificó como factores asociados al estado de portador fecal de estas cepas el estado funcional dependiente (OR 4,2;p=0,004), estar recibiendo tratamiento antibiótico (OR 3,4;p=0,015), insuficiencia renal crónica (OR 2,8;p=0,03), enfermedad hepática (OR 11,1;p=0,02) y la utilización de antagonistas de receptores H₂ (OR 2,8;p=0,03). En global, se identificaron 80 cepas productoras de blee procedentes de los 3 estudios, 15 de adquisición en la

comunidad y 65 de adquisición relacionada con la asistencia sanitaria extrahospitalaria.

Otra fuente de diseminación potencial de cepas productoras de blee en los próximos años podría estar constituida por los animales (73). La colonización intestinal por estas cepas, tanto en animales como en humanos, puede desempeñar un papel importante en la diseminación de resistencia. Es importante tener en cuenta que los genes que codifican para blee, con frecuencia se localizan en plásmidos que codifican adicionalmente genes de resistencia a otros antibióticos. Así, la utilización masiva de ciertos antimicrobianos tanto en los animales como en la comida utilizada para alimentarlos podría actuar como seleccionador de genes que codifican para blee (74). No obstante, se obtuvieron conclusiones diferentes en un trabajo que incluyó 567 pacientes hospitalizados y 100 sujetos vegetarianos con el objetivo de analizar si el contacto y/o consumo de carne de ave constituyó un factor de riesgo de colonización rectal por cepas de *E. coli* resistentes a antibióticos (75). El análisis multivariado únicamente identificó el haber viajado al extranjero, tanto en los pacientes hospitalizados como en los vegetarianos, y el ingreso en una UCI, en los pacientes hospitalizados, como factores de riesgo de colonización rectal por cepas de *E. coli* resistentes a antibióticos.

3. Impacto de la administración de tratamiento antibiótico inadecuado

El aumento en la resistencia a antibióticos ha limitado las opciones de tratamiento y dificultado la elección de terapia empírica adecuada.

Asimismo, este aumento en la resistencia se ha asociado en diferentes trabajos a un incremento en la mortalidad, estancia hospitalaria o en los costes asociados a la atención sanitaria (76). No obstante, la bibliografía disponible no proporciona una evidencia consistente respecto a la asociación entre tratamiento empírico adecuado y mortalidad.

Esta asociación se ha demostrado en diversos trabajos que han analizado episodios de bacteriemia por *SARM* y por *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (*SASM*). Así, un meta-análisis que incluyó 31 estudios reportó un aumento significativo de la mortalidad asociada a bacteriemia por *SARM* en comparación a la asociada a bacteriemia por *SASM* (OR 1,93; IC95%:1,54-2,42; $p < 0,001$) (77). De igual forma, un estudio retrospectivo incluyó 438 pacientes con infección por *S. aureus* complicada con bacteriemia, de los que en 193 (44%) el agente etiológico de la infección fueron cepas *SARM* (78). Tras el ajuste por las variables confusoras, el riesgo de mortalidad asociado a una infección por *SARM* fue superior de forma significativa al asociado a una infección por *SASM* (HR 1,8; IC95%:1,2-3,0; $p < 0,01$), excepto en pacientes con neumonía.

No obstante, los resultados de un estudio prospectivo que incluyó 30 y 185 pacientes con bacteriemia adquirida en la comunidad por cepas de *SARM* y *SASM*, respectivamente, fueron diferentes (79). El análisis de

regresión Cox identificó como únicos factores de riesgo independientes de mortalidad a los 30 días una edad superior, presencia de shock y trombocitopenia (<100.000 plaquetas/ μL). Tras el ajuste por otras variables, la mortalidad a los 30 días en los pacientes con bacteriemia por cepas de *SARM* no fue superior de forma significativa a la que presentaron los pacientes con bacteriemia por cepas de *SASM* (HR 1,01; IC95%:0,30-3,39; $p=0,986$). Los resultados de un estudio prospectivo reciente que incluyó 414 episodios de bacteriemia por cepas de *SARM* identificaron, como factores predictores de mortalidad, la recepción de vancomicina de forma empírica y una CMI de $2 \mu\text{g/mL}$ de este glucopéptido frente a la cepa aislada (OR 6,39; IC95%:1,68-24,3), la recepción de tratamiento antibiótico empírico inadecuado (OR 3,62; IC95%:1,20-10,9), una edad superior (OR 1,02; IC95%:1,00-1,04), el uso de corticoides (OR 1,85; IC95%:1,04-3,29), presencia de enfermedad fatal terminal (OR 10,2; IC95%:2,85-36,8) o de evolución rápida (OR 1,81; IC95%:1,06-3,10), foco de bacteriemia de alto riesgo (OR 3,60; IC95%:1,89-6,88) o de riesgo intermedio (OR 2,18; IC95%:1,17-4,04) y la presencia de shock (OR 7,38; IC95%:4,11-13,3) (80). De acuerdo a estos resultados, la mortalidad asociada a bacteriemia por *SARM* fue superior de forma significativa cuando el tratamiento antibiótico empírico fue inadecuado y cuando se administró vancomicina de forma empírica para el tratamiento de infecciones por cepas con CMI superior a $1 \mu\text{g/mL}$. Así, la tasa superior de mortalidad observada en infecciones por *SARM* puede estar relacionada de forma más directa con la CMI de la cepa. Lamentablemente este

estudio no incluyó el análisis de parámetros PK/PD al no disponer de niveles plasmáticos de vancomicina.

Un estudio retrospectivo de cohortes incluyó 167 pacientes que presentaron bacteriemia nosocomial por cepas de *S. aureus* desde enero de 1999 hasta enero de 2001 con el objetivo de analizar el efecto del retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado en la morbilidad y mortalidad (81). El 61,7% de los episodios estuvo causado por cepas de SARM. Un total de 53 (31,7%) de los 167 pacientes fallecieron, y en 39 de ellos la muerte estuvo asociada al episodio de bacteriemia. Se utilizó el análisis en árbol de clasificación y regresión (CART) para seleccionar el punto que dividió la mortalidad relacionada a la infección en función del número de horas desde el momento en que se obtuvo el hemocultivo positivo para *S. aureus* hasta que se administró el tratamiento antibiótico adecuado. De acuerdo a dicho análisis, este punto fue de 44,75 horas. Así, 48 pacientes no recibieron tratamiento adecuado durante las primeras 44,75 horas, mientras que 119 pacientes sí lo recibieron. Un total de 42 (87,5%) de los 48 pacientes que no recibieron tratamiento adecuado presentaron infección por cepas de SARM. Los resultados mostraron que fallecieron 16 (33,3%) de los 48 pacientes que no recibieron tratamiento antibiótico adecuado de forma temprana, frente a 23 (19,3%) de los 119 pacientes que sí lo recibieron ($p=0,05$). De este modo, la mortalidad relacionada con la infección adquirió un valor 1,7 veces superior en el primer grupo. Por otro lado, la estancia hospitalaria tras la instauración de la bacteriemia no mostró diferencias significativas

entre los pacientes que no recibieron tratamiento antibiótico adecuado de forma temprana y los que sí (17,6 días frente a 14,9 días; $p=0,4$). Cuando se llevó a cabo el análisis multivariado, el retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado siguió constituyendo un factor predictor independiente de mortalidad relacionada con la infección (OR 3,8; IC95%:1,3-11,0; $p=0,01$). Asimismo, tras el ajuste por variables confusoras, la estancia hospitalaria media tras la instauración de la bacteriemia fue superior en el grupo que no recibió tratamiento antibiótico adecuado de forma temprana (20,2 días frente a 14,3 días; $p=0,05$). Adicionalmente, el análisis CART identificó un valor del índice APACHE II igual o superior a 15,5 como el mayor predictor de mortalidad relacionada con la infección. Un total de 77 pacientes presentaron este valor, 53 (68,83%) de los cuales tuvieron una fuente de infección de alto riesgo (asociadas a una mortalidad igual o superior al 10%), mientras que en 24 (31,17%) fue de bajo riesgo (asociadas a una mortalidad inferior al 10%). Cuando se evaluó el impacto del retraso en la administración de tratamiento antibiótico adecuado durante más de 45,75 horas en aquellos pacientes con un índice APACHE II ≥ 15 y fuente de infección de alto riesgo, se observó una mortalidad superior en comparación a los que recibieron tratamiento antibiótico adecuado de forma temprana (86,7% frente a 44,7%, respectivamente; $p=0,006$).

De forma paralela, otro estudio retrospectivo de 4 años incluyó 127 pacientes que presentaron bacteriemia por SARM (82). Se llevaron a cabo dos diseños diferentes, un estudio de cohortes y un estudio caso-control,

con el objetivo de evaluar el impacto de la instauración de tratamiento antibiótico inicial inadecuado. Un total de 30 (24%) de 127 pacientes recibió tratamiento antibiótico inicial adecuado. En el estudio de cohortes, la mortalidad asociada a bacteriemia por *SARM* fue del 30% en los 30 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico inicial adecuado y del 39% en los 97 pacientes que no lo recibieron, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,36$). El análisis univariado identificó como factores de riesgo de mortalidad asociada a bacteriemia por *SARM* la gravedad de la enfermedad de base (OR 8,5; IC95%: 1,9-38,2), el foco primario de infección, como foco desconocido (OR 7,6; IC95%: 3,4-17,3) y presentar cirrosis hepática (OR 3,8; IC95%: 1,3-11,0). Por otro lado, la bacteriemia asociada a catéter como foco primario de infección se asoció a un buen resultado clínico (OR 0,1; IC95%: 0,03-0,36). La administración de tratamiento antibiótico empírico inadecuado no se asoció a una mayor mortalidad en el análisis multivariado (OR 1,1; IC95%: 0,4-3,1). Cuando se excluyeron los pacientes que no llegaron a recibir tratamiento adecuado o que fallecieron de forma previa a disponer de los resultados microbiológicos, tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad asociada a la bacteriemia en función de la administración de tratamiento antibiótico adecuado o no. Adicionalmente, no se observaron diferencias en la mortalidad asociada a bacteriemia por *SARM* entre los pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado (30% (3/10)) e inadecuado (37% (7/19)) cuando se consideraron únicamente los 29 pacientes que presentaron un episodio de bacteriemia

en una UCI ($p=0,99$). Por otro lado, de acuerdo a los resultados del estudio caso-control, 9 (30%) de 30 pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado y 10 (33%) de 30 pacientes que recibieron tratamiento empírico inadecuado fallecieron a causa de la bacteriemia por *SARM* ($p>0,99$). Cuando se excluyeron los pacientes que no llegaron a recibir tratamiento adecuado o que fallecieron previamente a disponer de los resultados microbiológicos, tampoco se obtuvieron diferencias significativas en la mortalidad asociada a la bacteriemia en función de la administración de terapia antibiótica inicial adecuada o no. Los resultados de este estudio señalan que un retraso de 2 días en la adecuación del tratamiento inicial no está asociado a resultados clínicos desfavorables en pacientes con bacteriemia por *SARM*.

De forma paralela, los resultados de un meta-análisis que incluyó 9 estudios con 1.614 episodios de bacteriemia por enterococo, 683 por cepas resistentes a vancomicina (*ERV*) y 931 por cepas sensibles (*ESV*), mostraron un riesgo de mortalidad superior asociado a los episodios por *ERV* (OR 2,52; IC95%:1,9-3,4) (83).

Un estudio retrospectivo analizó los factores de riesgo de mortalidad en 136 pacientes que presentaron bacteriemia por cepas de *P. aeruginosa* durante el periodo 1998-2001 (84). El análisis multivariado identificó como factores de riesgo independientes de mortalidad a los 30 días la presencia de shock séptico (OR 45,37; IC95%:10,19-201,93; $p<0,001$), neumonía (OR 11,43; IC95%:2,60-50,19; $p=0,001$), administración de tratamiento antibiótico definitivo inadecuado (OR 11,68; IC95%:2,51-

54,38;p=0,002), administración de tratamiento antibiótico empírico inadecuado (OR 4,61;IC95%:1,18-18,09;p=0,028) y un aumento del índice APACHE II (incrementos de 1 punto, OR 1,31;IC95%:1,15-1,50;p<0,001). Para evaluar el impacto del retraso de la administración de tratamiento antibiótico adecuado en la mortalidad se excluyeron 13 pacientes que no recibieron tratamiento antibiótico definitivo adecuado. Así, la mortalidad a los 30 días fue del 43,4% (33/76) en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico adecuado con retraso, mientras que fue del 27,7% (13/47) en los que el tratamiento inicial fue adecuado (p=0,079). Cuando se analizaron únicamente los 38 pacientes neutropénicos que recibieron terapia definitiva adecuada, fallecieron 7 (26,9%) de 26 pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado y 7 (58,3%) de los 12 pacientes que recibieron tratamiento empírico inadecuado (p=0,081). De igual modo, cuando se analizaron los 85 pacientes no neutropénicos que recibieron tratamiento antibiótico definitivo, fallecieron 6 (28,6%) de 21 pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado y 26 (40,6%) de 64 pacientes que recibieron tratamiento empírico inadecuado (p=0,323). De forma paralela, no se observaron diferencias significativas cuando se realizó el análisis por el tipo de infección en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico definitivo. Así, en los pacientes que presentaron neumonía, fallecieron 2 (50%) de los 4 que recibieron tratamiento empírico adecuado y 12 (80%) de los 15 que recibieron tratamiento empírico inadecuado (p=0,272). En los pacientes que presentaron infección del tracto pancreatobiliar, falleció

1(25%) de los 4 que recibieron tratamiento empírico adecuado y 5 (21,7%) de los 23 que recibieron tratamiento empírico inadecuado ($p=1,00$). En los pacientes que presentaron infección del tracto urinario, no falleció ninguno de los 7 pacientes que recibió tratamiento empírico adecuado y 2 (33,3%) de los 6 pacientes que recibieron tratamiento empírico inadecuado ($p=0,192$). En los pacientes que presentaron infección de tejidos blandos, fallecieron 3 (60%) de los 5 que recibieron tratamiento empírico adecuado y 3 (50%) de los 6 que recibieron tratamiento empírico inadecuado ($p=1,000$). En los pacientes que presentaron infección de foco desconocido, fallecieron 5 (20,8%) de los 24 pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado y 8 (50%) de los 16 pacientes que recibieron tratamiento empírico inadecuado ($p=0,054$). Adicionalmente, en los 123 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico definitivo adecuado se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad a medida que incrementaba el retraso en la instauración de terapia adecuada ($p=0,020$).

Otro trabajo retrospectivo incluyó 2 análisis de cohortes con el objetivo de valorar el resultado de la administración de piperacilina-tazobactam en episodios de bacteriemia por cepas de *P. aeruginosa* con sensibilidad reducida frente al antimicrobiano durante el periodo 2002-2006 (85). Del total de episodios producidos por cepas con una CMI de 32 o 64 mg/mL (sensibilidad intermedia) frente a piperacilina-tazobactam, 34 recibieron terapia empírica adecuada, y piperacilina-tazobactam fue el antibiótico utilizado en 7 de ellos. La mortalidad a los 30 días fue del 85,7% en el

grupo que recibió piperacilina-tazobactam y del 22,2% en el resto de pacientes que recibió tratamiento antibiótico adecuado ($p=0,004$). Se identificó un valor de corte del índice APACHE II de 15 mediante el análisis en árbol de clasificación y regresión. Así, la mortalidad fue del 24% en aquellos pacientes con un valor del índice APACHE II igual o inferior a 15, mientras que la mortalidad fue del 66,7% en los pacientes con un valor de este índice superior a 15 ($p=0,04$). Adicionalmente, el análisis multivariado identificó como factores de riesgo de mortalidad a los 30 días un valor del índice APACHE II superior a 15 (OR 29,384; IC95%:1,375-627,868; $p=0,030$), mayor número de días de estancia hospitalaria previa al primer hemocultivo positivo (OR 1,041; IC95%:1,000-1,083; $p=0,049$) y tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam (OR 220,506; IC95%:3,826-12.707,442; $p=0,009$). De igual modo, el análisis de supervivencia Kaplan-Meier reportó un menor número de días para mortalidad intrahospitalaria en el grupo que recibió piperacilina-tazobactam como tratamiento empírico ($p<0,001$). Por otro lado, del total de episodios producidos por cepas con CMI igual o inferior a 16 mg/L (cepas sensibles), 49 recibieron tratamiento empírico adecuado, y piperacilina-tazobactam fue utilizado en 10 de ellos. La mortalidad a los 30 días no alcanzó significación estadística cuando se comparó el grupo que recibió piperacilina-tazobactam con el grupo que recibió otros antibióticos (30% frente a 20,5%; $p=0,673$). Asimismo, estos valores no fueron diferentes en la mortalidad observada frente al grupo control del primer análisis (22,2%).

Un estudio retrospectivo de cohortes incluyó 193 pacientes ingresados en un hospital que presentaron infección por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* sensibles o resistentes a fluoroquinolonas durante un periodo de un año y medio (86). De ellos, 123 estaban infectados por cepas resistentes y 70 por cepas sensibles. El análisis bivariado reveló como factores de riesgo de mortalidad la infección por cepas resistentes a quinolonas (13,10% frente a 5,7%;OR 2,46;IC95%:0,75-10,53;p=0,10), la raza afroamericana (7,3% frente a 13,5%;OR 0,51;IC95%:0,17-1,52;p=0,17), el índice de gravedad APACHE II (17 frente a 11;p<0,01), estar ingresado en una UCI durante la infección (29,4% frente a 6,4%;OR 6,13;IC95%:2,02-18,15;p<0,001), duración de la estancia hospitalaria (9 días frente a 3 días;p=0,03), el presentar una infección del tracto urinario (16,0% frente a 6,8%;OR 2,62;IC95%:0,92-7,77;p=0,04), infección por cepas de *K. pneumoniae* (20,5% frente a 7,4%;OR 3,23;IC95%:1,08-9,26;p=0,01), estar sometido a ventilación mecánica (42,9% frente a 6,4%;OR 10,91;IC95%:3,24-35,3;p<0,001), ser portador de un catéter venoso central (23,9% frente a 6,2%;OR 4,78;IC95%:1,64-14,05;p=0,001), presencia de insuficiencia renal (26,3% frente a 6,5%;OR 5,11;IC95%:1,71-14,94;p<0,001) y diabetes (5% frente a 12,9%;OR 0,36;IC95%:0,06-1,31;p=0,10). Curiosamente, el aislamiento de una cepa productora de blee no se asoció de forma significativa a la mortalidad. Cuando se llevó a cabo el análisis multivariado, las variables asociadas a mortalidad fueron la infección por cepas con resistencia a quinolonas (OR 4,41;IC95%:1,03-18,81;p=0,04), el estar ingresado en

una UCI durante la infección (OR 5,50;IC95%:1,69-17,88;p=0,005), un valor superior del índice de gravedad APACHE II (OR 1,14;IC95%:1,03-1,26;p=0,008) y la raza afroamericana (OR 0,41;IC95%:0,14-1,27;p=0,12). Por otro lado, cuando se analizó el retraso en la administración de tratamiento antibiótico adecuado, se observó que éste fue de 51 (IC95%:26-71) horas en los pacientes que presentaron infección por cepas resistentes a quinolonas, mientras que fue de 16 (IC95%:8-23) horas en los pacientes que presentaron infección por cepas sensibles (p<0,001). Asimismo, el número de pacientes que recibió terapia antimicrobiana adecuada durante las primeras 24-48 horas tras la extracción de muestras para el cultivo fue superior en el grupo infectado por cepas sensibles en comparación al grupo infectado por cepas resistentes. La inclusión del retraso en la administración de tratamiento adecuado en el modelo final reveló que no había una asociación significativa entre mortalidad e infección por cepas resistentes a fluoroquinolonas (OR 2,53;IC95%:0,50-12,7;p=0,26).

El impacto en mortalidad de la administración de tratamiento inadecuado ha sido el objetivo de algunos estudios que han incluido pacientes con aislamiento de cepas productoras de blee, aunque la evidencia disponible en infecciones por estos microorganismos es más limitada. Un estudio retrospectivo caso-control de cohortes incluyó 100 pacientes hospitalizados que presentaron infección por cepas de *E. coli* productoras de blee y 100 controles con infecciones por las mismas cepas no productoras de estas enzimas durante el periodo 1996-2003, con el

objetivo de analizar los factores de riesgo de mortalidad (87). El análisis univariado identificó como factores asociados a una mortalidad temprana en el total de pacientes la administración de tratamiento empírico inadecuado (54,5% frente a 26%; $p=0,01$) y el aislamiento de cepas productoras de blee (73% frente a 47%; $p=0,02$). Sin embargo, se observó una menor mortalidad temprana cuando las infecciones fueron del tracto urinario (9% frente a 38%; $p=0,01$). El análisis de regresión logística identificó como único factor independiente asociado a mortalidad las infecciones del tracto urinario (OR 0,1;IC95%:0,03-0,7; $p=0,01$). Por otro lado, se analizaron los factores asociados a mortalidad temprana en los 130 pacientes que presentaron una infección de localización diferente al tracto urinario. En este grupo el análisis multivariado identificó como único factor independiente asociado a mortalidad la administración de tratamiento empírico inadecuado (OR 3,0;IC95%:1,0-8,6; $p=0,03$). Asimismo, se realizó un subanálisis de los 22 pacientes que presentaron infección por cepas de *E. coli* productoras de blee y fueron tratados con beta-lactámicos conteniendo un grupo oximino de forma empírica, con posterior adecuación del tratamiento. De ellos, sobrevivieron los 12 pacientes que presentaron infección del tracto urinario, independientemente de la CMI del agente beta-lactámico con un grupo oximino frente a la cepa aislada.

Otro trabajo retrospectivo incluyó 186 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* o *P. mirabilis* productoras de blee (88). El análisis de regresión logística identificó como factores asociados a la

mortalidad a los 21 días la administración de tratamiento inicial inadecuado (OR 6,28;IC95%:3,18-12,42;p<0,001) y presentar una bacteriemia con foco de infección primario desconocido (OR 2,69; IC95%:1,38-5,27;p=0,004). Así, la mortalidad a los 21 días fue del 59,5% en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico inicial inadecuado y del 18,5% en aquellos que recibieron tratamiento antibiótico inicial adecuado (OR 2,38;IC95%:1,76-3,22;p<0,001). Diferentes resultados se obtuvieron en un estudio retrospectivo que incluyó 60 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee y 60 pacientes con bacteriemia por cepas del mismo microorganismo no productoras de estas enzimas (89). Cuando se analizaron únicamente los 38 pacientes que recibieron terapia antibiótica definitiva adecuada, la mortalidad a los 7 días fue del 3,7% (1/27) en aquellos pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado y del 9,1% (1/11) en aquellos pacientes que recibieron tratamiento empírico inadecuado (p=0,501). De igual modo, la mortalidad a los 30 días no fue diferente de forma significativa entre ambos grupos (11,1% (3/27) frente a 9,1% (1/11);p=1,000). Una revisión y meta-análisis reciente incluyó 16 estudios con el objetivo de analizar el impacto del aislamiento de cepas productoras de blee en mortalidad y retraso en la administración de tratamiento adecuado en pacientes con bacteriemia (90). Los resultados mostraron un aumento significativo en la mortalidad y en el retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado asociados a episodios de

bacteriemia por cepas productoras de blee (RR 1,85;IC95%:1,39-2,47;p<0,001;RR 5,56;IC95%:2,94-10,51;p<0,001, respectivamente). En otro trabajo se reportó que los pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* resistentes a ceftazidima presentaron un riesgo de mortalidad aproximadamente tres veces superior al que presentaron aquellos pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* sensibles a ceftazidima (91). Sin embargo, el análisis multivariado mostró como única variable independiente de mortalidad el retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado durante más de 72 horas tras la infección (OR 2,57;IC95%:0,42-15,86).