

Factores de riesgo para bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido

Risk Factors for Bacteremias Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteria

Florencia Cristiano¹, Javier González¹, Domiana Da Rosa¹, Paulina Cubas¹, Camila Mascheroni¹, Iván Lima¹, Andrés Bálsamo²⁻³ y Rosario Palacio^{2*}

Resumen:

Las bacteriemias por enterobacterias se presentan como un desafío terapéutico y diagnóstico, por su frecuencia, morbimortalidad y adquisición de mecanismos de resistencia. El objetivo fue caracterizar el perfil clínico, microbiológico y epidemiológico de las bacteriemias por enterobacterias. Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles con revisión de historias clínicas. Se partió de datos microbiológicos de un hemocultivo positivo para enterobacterias, con fines asistenciales. Dentro de este grupo de enterobacterias existen cepas productoras de enzimas que hidrolizan a las oximino-penicilinas y reciben el nombre de betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Se estudiaron 100 pacientes con hemocultivo positivo para enterobacterias en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el período 2015-2016.

Se encontró que las infecciones intrahospitalarias fueron las más frecuentes. Las infecciones comunitarias producidas por enterobacterias no productoras de BLEE fueron las más prevalentes, esta diferencia fue estadísticamente significativa. Se encontró que los factores de riesgo para desarrollar bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE son: insuficiencia renal en hemodiálisis, hospitalizaciones previas, portadores de sonda vesical, e insuficiencia renal crónica. Los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* tanto a nivel comunitario como intrahospitalario. Según los resultados obtenidos, frente a la sospecha de enterobacterias productoras de

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II 2017, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Departamento de Laboratorio de Patología Clínica, Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

³Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

*Contacto: Rosario Palacio. Correo electrónico: rpalacio213@gmail.com

BLEE es recomendable comenzar el tratamiento antibiótico con carbapenems. Es importante conocer los predictores de riesgo en pacientes que se sospeche una bacteriemia por enterobacterias. Este trabajo promueve profundizar el estudio del patrón clínico microbiológico de las bacteriemias en Uruguay.

Palabras clave:

Factores de riesgo, betalactamasas de espectro extendido, enterobacterias, caso-control.

Abstract:

Bacteraemia caused by enterobacterias are a diagnostic and therapeutic challenge because of their frequency, morbidity/mortality, and their acquisition of resistance mechanisms. The goal was to distinguish the clinical, microbiological and epidemiologic profile of these bacteraemias. An observational, analytic, retrospective, case - control study with clinic history revision was performed. The starting point was the isolation of an enterobacteria from a blood culture, performed for healthcare purposes, from patients with bacteraemia. Within this group of enterobacterias certain strains produce enzymes that hydrolyze oximino-penicillins and are called extended spectrum betalactamase (ESBL). One hundred patients with positive blood culture admitted in the Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” were included in the study.

The results showed that nosocomial bacteraemias were the most prevalent. Community acquired infections caused by non-ESBL *Enterobacteriaceae* were more frequent, this difference was statistically significant. The risk factors for developing bacteraemias caused by ESBL *Enterobacteriaceae* are: patients with kidney insufficiency undergoing hemodialysis, previous hospitalizations, bladder catheter carriers and chronic kidney disease. The most frequent microorganisms isolated both in community and nosocomial levels were *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. According to the results, it is recommended to start antibiotic treatment with carbapenems when an ESBL *Enterobacteriaceae* is suspected and it is imperative to know all the risk predictors. This study promotes further research on the clinical and microbiological patterns of these bacteraemias in Uruguay.

Keywords:

Risk Factors, Extended Spectrum Betalactamase, *Enterobacteriaceae*, Case-Control.

Introducción

Las bacteriemias son infecciones graves que producen la presencia de bacterias en la sangre y se pone de manifiesto con el crecimiento de ellas en el hemocultivo. Las infecciones del torrente sanguíneo (ITOS), en las cuales se sospecha una bacteriemia pueden ser causadas por varios microorganismos y se dan en un paciente con diferentes

factores de riesgo. La combinación de estos tres elementos da como resultado una diversidad de cuadros clínicos con su máxima expresión en la sepsis.

La capacidad de detección de infecciones usando ITOS varía de un 15%-37% dependiendo de la gravedad del paciente y del foco de origen. Los

hemocultivos son fundamentales, no sólo para el diagnóstico, sino que permite conocer la etiología y susceptibilidad antibiótica, pudiendo apoyar o corregir el tratamiento empírico. Existen varios estudios en donde se relaciona el pronóstico del paciente con la terapéutica correcta después de las 24 horas de extraído el hemocultivo; si esto falla incrementan la mortalidad y costos hospitalarios⁽¹⁾. Cualquier demora en la iniciación de la terapéutica antibiótica adecuada es potencialmente grave para pacientes con enterobacterias productoras de BLEE⁽²⁾. Actualmente se utilizan terapias combinadas frente a un diagnóstico positivo de bacteriemia, con el fin de que el microorganismo resulte sensible a alguno de ellos.

En relación al número de episodios de bacteriemia por país, se estima que en EEUU existe una incidencia de bacteriemias entre 174 a 204 por 100.000 personas-año. Se estimó una tasa de mortalidad entre 23,5 y 27,5 por 100.000 personas-año. Existen pocos estudios de vigilancia de ITOS en América Latina. Se puede observar un aumento en los datos de vigilancia debido a diferentes protocolos diagnósticos, siendo los sistemas de información disponibles en los laboratorios de microbiología una fortaleza para la misma⁽³⁾.

Los microorganismos más frecuentemente aislados en bacteriemias como patógenos verdaderos son: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* del grupo viridans y *Enterobacter cloacae*⁽⁴⁾.

Entre Mayo de 2015 y Mayo de 2016, en el Hospital de Clínicas, se realizaron 3271 hemocultivos donde resultaron 312 positivos, siendo aproximadamente un 10% de los pacientes con

sospecha de ITOS. Un 39 % de los hemocultivos positivos corresponden a enterobacterias⁽⁵⁾.

La investigación de las bacteriemias y generación de datos es importante para el manejo de la sepsis; la mortalidad de la bacteriemia no ha decrecido en los últimos años, con un aumento en la mortalidad de la bacteriemia nosocomial. Es importante una antibioticoterapia temprana y métodos de identificación bacteriana rápidos para el manejo clínico de estas infecciones⁽⁶⁾.

La importancia clínica y microbiológica de las enterobacterias radica en la asociación de una diversidad de cuadros clínicos. Dentro de las enterobacterias, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* son las más frecuentes. En las últimas dos décadas han aumentado las descripciones alrededor del mundo entorno a los aislamientos de enterobacterias, tanto en las infecciones adquiridas en la comunidad como en las intrahospitalarias⁽⁷⁾.

El pilar fundamental para el tratamiento de enterobacterias son los betalactámicos, si bien estos tratamientos pueden ser eficaces, existen mecanismos de resistencia⁽⁸⁾⁽⁹⁾. Muchos de estos microorganismos tienen plásmidos que confieren resistencia para otros antimicrobianos. En esos casos los carbapenems pueden ser uno de los pocos efectivos. Sin embargo, existen enzimas que los hidrolizan llamadas carbapenemasas; lo cual confiere un nuevo desafío terapéutico. A diferencia de otros países de la región, en Uruguay se ha logrado controlar los brotes por estos microorganismos. En las últimas dos décadas debido al uso intenso de las cefalosporinas, ha emergido la resistencia en enterobacterias principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* productoras de BLEE, estas cepas están diseminadas por todo el mundo pero su prevalencia y características fenotípicas varían por áreas⁽¹⁰⁾.

Es importante conocer predictores de riesgo para ser usados en el paciente que se sospeche una bacteriemia por enterobacterias que puedan albergar estos microorganismos.

Dada la frecuencia de las enterobacterias, el aumento de cepas resistentes, y su morbimortalidad, el presente estudio se centrará en caracterizar el perfil clínico, microbiológico y epidemiológico de las bacteriemias por enterobacterias, así como analizar los factores de riesgo para enterobacterias productoras de BLEE.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles con revisión de historias clínicas. Se identificó un total de 25 casos y 75 controles, estableciéndose una relación 1:3.

Población de estudio: se estudiaron 100 pacientes del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el período de Mayo 2015 a Mayo 2016, con hemocultivo positivo en el que se aisló enterobacterias. Se tomó como caso a todo paciente mayor de 18 años con hemocultivo positivo con enterobacterias productoras de BLEE internados en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el período de Mayo 2015 a Mayo 2016.

Caso: todo paciente mayor de 18 años con bacteriemias con hemocultivo positivo en el que se aislaron enterobacterias productora de BLEE internados en el Hospital de Clínicas en el período antedicho.

Control: todo paciente mayor de 18 años con bacteriemias con hemocultivo positivo en el que se aislaron enterobacterias no productoras de BLEE internados en el Hospital de Clínicas en el período antedicho.

Modalidad de selección de los casos y controles: se seleccionaron todos los hemocultivos por enterobacterias en el período de estudio, posteriormente se clasificaron en el grupo de caso o control según la presencia o no de BLEE.

Prueba diagnóstica: El área de microbiología del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas cuenta con un equipo automatizado: BacT/ALERT®3D para el monitoreo continuo de las muestras biológicas. El mismo detecta la producción de CO² producido por microorganismos por detección colorimétrica y alerta frente a un hemocultivo positivo. A partir de la botella positiva se realiza un directo con una tinción de Gram; en caso de encontrar un microorganismo se informa al servicio correspondiente.

La identificación y el estudio de susceptibilidad definitivo para BLEE se realizó por el equipo automatizado VITEK® 2 que en sus resultados determina si una cepa es BLEE positiva o negativa; e informa la concentración inhibitoria mínima (CIM) de cada antimicrobiano estudiado según criterios de la CLSI⁽¹¹⁾⁽¹²⁾.

Definiciones operativas:

BLEE: enzimas que hidrolizan a las oximi-nopenicilinas y reciben el nombre de betalactamasa de espectro extendido.

Bacteriemia: presencia de microorganismos en sangre, se pone de manifiesto con el desarrollo de ellas en el hemocultivo.

Bacteriemia comunitaria: aparece en un paciente que no tiene vínculo con el hospital ni otros centros de salud⁽¹³⁾.

Bacteriemia hospitalaria: se da en un paciente con más de 48 h de internación, antes de 3 meses de alta, o que presentó cirugía en el último año.

Criterios de exclusión:

- Todo paciente menor de 18 años
- Toda bacteriemia que sea por otro microorganismo que no sea una enterobacteria
- Retrocultivos aislados
- Bacteriemia del recién nacido

Variables seleccionadas

Las variables de la Tabla 1 fueron seleccionadas en base a la lectura exhaustiva sobre factores de riesgo para el desarrollo de BLEE en enterobacterias.

Tabla 1. Variables seleccionadas para la recolección de datos

Nombre de la variable	Tipo de variable
Edad	Cuantitativa
Sexo	Cualitativa
Infarto agudo de miocardio	Cualitativa
Insuficiencia renal moderada y severa	Cualitativa
Diabetes Mellitus	Cualitativa
Accidente cerebrovascular	Cualitativa
Inmunodepresión	Cualitativa
Neoplasias	Cualitativa
Antibioticoterapia en los últimos 3 meses	Cualitativa
Corticoterapia	Cualitativa
Hospitalización en los últimos 3 meses	Cualitativa
Pacientes de CTI	Cualitativa
Intubación orotraqueal	Cualitativa
Catéter venoso central	Cualitativa
Sonda nasogástrica	Cualitativa
Sonda vesical	Cualitativa
Leucocitosis	Cuantitativa

Se consideró terapia empírica la administrada antes que estuviera disponible el perfil de susceptibilidad.

Recursos Materiales: se utilizaron 100 planillas de datos obtenidas de las historias clínicas de los pacientes considerados para esta investigación. Se utilizó computadoras para búsquedas bibliográficas, ingreso, procesamiento y análisis de datos mediante el programa Epi-info.

Recursos Humanos: seis estudiantes de la carrera Doctor en Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República y dos tutores: la Prof. Adj. Dra. Rosario Palacio y el Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo.

Consideraciones Éticas: Se contempló los principios bioéticos y las reglas éticas necesarias para la realización de investigaciones con seres humanos. El protocolo fue presentado previamente al Comité de Ética del Hospital de Clínicas, fue aprobado el 21 de junio de 2017.

Ninguno de los participantes recibió remuneración económica alguna.

Conflicto de intereses: no existen conflictos de intereses.

Resultados

Los datos utilizados para la realización de las tablas son analizados a partir de una base de datos del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica del Hospital de Clínicas.

Se observó un total de 100 hemocultivos positivos para enterobacterias, de ellos, el 57% (57/100) fue de origen intrahospitalario. En la serie analizada, el 25% (25/100) desarrolló al menos una enterobacteria productora de BLEE, con un predominio a nivel intrahospitalario del 72% (18/25). Del total de las bacteriemias comunitarias, un 16% (7/43) correspondió a enterobacterias productoras de BLEE. (Figura 1).

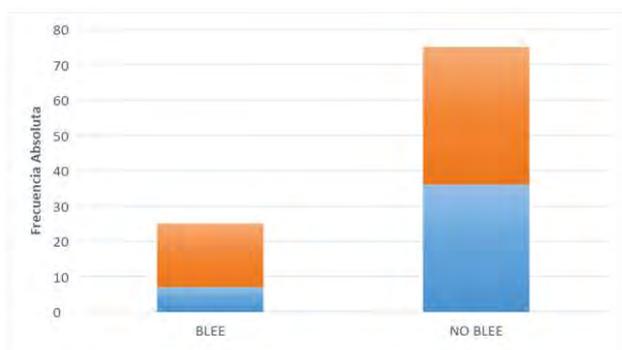


Figura 1. Distribución de enterobacterias, su perfil de resistencia y origen en el período Mayo 2015- Mayo 2016 Hospital de Clínicas

La diferencia observada en cuanto a la distribución según el origen de la bacteriemia (comunitaria e intrahospitalaria) es estadísticamente significativa (test de z $p < 0,05$), existe un mayor porcentaje de bacteriemias de origen nosocomial, la distribución de los microorganismos se presentan en el Figura 2.

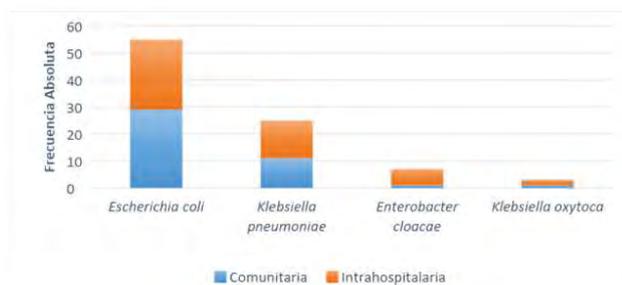


Figura 2. Distribución de las enterobacterias aisladas en bacteriemias a nivel comunitario e intrahospitalario

Se observa que en el ámbito intrahospitalario se aisló mayor cantidad de microorganismos causantes de bacteriemias que en la comunidad.

En las bacteriemias de origen comunitario e intrahospitalario los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli*, y *Klebsiella pneumoniae*. A nivel hospitalario *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella oxytoca*, se distribuyen con mayor frecuencia que en la comunidad. En el ámbito comunitario se encontró *Salmonella spp.* y no se encontraron casos de *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, y de *Serratia spp* (Figura 2).

A nivel intrahospitalario no se encontró el microorganismo *Salmonella spp.*, mientras que se encontraron *Citrobacter freundii* (n=2), *Citrobacter koseri* (n=1), *Morganella morganii* (n=1), *Proteus mirabilis* (n=1), *Proteus vulgaris* (n=1), *Serratia marcescens* (n=2), *Serratia spp.* (n=1).

A nivel comunitario *Escherichia coli* resultó sensible 100% a amikacina, imipenem y meropenem; su sensibilidad fue del 90% para cefotaxime, ceftazidime, cefepime y piperacilina tazobactam, un 83% fue sensible a ciprofloxacina, 66% presentó sensibilidad a trimetoprim sulfametoxazol y 34% a gentamicina.

Klebsiella pneumoniae presentó una sensibilidad del 100% a amikacina, imipenem, meropenem, fue sensible a trimetoprim sulfametoxazol en un 91%, la sensibilidad bajó a 82% para cefotaxime, ceftazidime, cefepime, ciprofloxacina y piperacilina tazobactam, para gentamicina su sensibilidad fue 55%.

Klebsiella oxytoca y *Enterobacter cloacae* fueron sensibles a todos los antibióticos utilizados, este último fue resistente al trimetoprim-sulfametoxazol (**Tabla 2**).

Tabla 2. Distribución de la sensibilidad en porcentajes de las enterobacterias a nivel comunitario

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Cefotaxime	90%	82%
Ceftazidime	96%	82%
Cefepime	93%	82%
Piperacilina tazobactam	97%	82%
Imipenem	100%	100%
Meropenem	100%	100%
Gentamicina	34%	55%
Amikacina	100%	100%
Ciprofloxacina	83%	82%
Trimetoprim sulfametoxazol	66%	91%

A nivel intrahospitalario, *Escherichia coli* fue sensible 100% a amikacina, imipenem y meropenem. Presentó una sensibilidad algo menor a cefepime, la cual fue del 96%. Por otro lado, presentó una sensibilidad mayor a 80% para cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacina y piperacilina tazobactam. Su sensibilidad para trimetoprim sulfametoxazol fue 73% y para gentamicina 58%.

Klebsiella pneumoniae no fue sensible 100% a ningún antibiótico. Presentó 93% de sensibilidad para amikacina, imipenem y meropenem. Su sensibilidad bajó a 50% para ciprofloxacina. Por otro lado, frente a gentamicina, piperacilina tazobactam y trimetoprim sulfametoxazol su sensibilidad fue de un 43%, frente a cefepime fue 36%, y para cefotaxime y ceftazidime presentó un 29%.

Enterobacter cloacae no fue sensible a cefotaxime, ceftazidime ni gentamicina y fue sensible con un 83% a amikacina, imipenem y meropenem. Por otro lado, su sensibilidad fue del 50% a ciprofloxacina y piperacilina tazobactam. Frente a cefepime y trimetoprim sulfametoxazol 17%. *Klebsiella oxytoca* fue sensible a todos los antibióticos utilizados en un 100%, menos a gentamicina a la cual presentó un 50% de sensibilidad (Tabla 3).

En el análisis para detección de factores de riesgo en el desarrollo de bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE se observó que hospitalización previa, portadores de sonda vesical e insuficiencia renal crónica aumentan la probabilidad de desarrollar enterobacterias productoras de BLEE en los hemocultivos positivos. En cuanto a las variables neoplasia, diabetes, corticoterapia, cirugía en el año previo, insuficiencia renal en diálisis peritoneal, infarto agudo de miocardio, intubación orotraqueal, enfermedad cerebro vascular, metástasis sólida y antecedentes de bacteriemia a *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*, si bien los OR fueron mayores a 1, el IC no permite afirmar con un 95% de confianza que estamos frente a un factor de riesgo en esta serie (Tabla 4).

En los registros de las historias clínicas se observa falta de información en relación al tratamiento y paraclínica. El dato de tratamiento empírico se observó en 57 historias, de ellos, en 49 se registra cambio en el plan antibiótico luego de obtener el resultado del hemocultivo positivo. El 50% de los casos clínicos se acompañaron de una leucocitosis con un valor de 13 mil/mm³(Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de la sensibilidad en porcentajes de las enterobacterias a nivel intrahospitalario

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
Cefotaxime	88%	29%	0%
Ceftazidime	85%	29%	0%
Cefepime	96%	36%	17%
Piperacilina tazobactam	85%	43%	50%
Imipenem	100%	93%	83%
Meropenem	100%	93%	83%
Gentamicina	58%	43%	0%
Amikacina	100%	93%	83%
Ciprofloxacina	81%	50%	50%
Trimetoprim sulfametoxazol	73%	43%	17%

Tabla 4. Factores de riesgo de los pacientes con bacteriemias

VARIABLES	BLEE	NO BLEE	OR	IC 95%
Hospitalización previa	12	12	4,8	1,74-13,28
Sonda Vesical	12	18	2,9	1,11-7,60
Insuficiencia Renal Crónica	10	14	2,9	1,04-7,85
Vía venosa Central	5	6	2,8	0,73-10,75
Neoplasia	10	15	2,6	0,97-7,14
Diabetes	7	11	2,2	0,72-6,70
Corticoides	3	5	1,9	0,35-8,88
Cirugía 1 año previo	6	11	1,8	0,56-5,62
Insuficiencia Renal con Diálisis Peritoneal Crónica Ambulatoria	1	2	1,5	0,05-20,65
Infarto Agudo de Miocardio	3	7	1,3	0,26-5,50
Intubación Orotraqueal	4	10	1,2	0,31-4,30
Enfermedad Cerebro Vascular	2	5	1,2	0,15-6,61
Metástasis Sólida	2	5	1,2	0,15-6,61
Antecedente de bacteriemia por <i>K. pneumoniae</i> o <i>E. coli</i>	2	5	1,2	0,15-6,61

Discusión

En los últimos años se observó un aumento de enterobacterias productoras de BLEE como causa de bacteriemias tanto a nivel hospitalario como comunitario⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. Existen pocos trabajos nacionales publicados sobre bacteriemias. Este trabajo propone profundizar en el estudio del patrón clínico microbiológico de las bacteriemias en Uruguay.

En este estudio se encontró un claro predominio de bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE en el ámbito intrahospitalario con respecto a la comunidad, dato que era esperable debido a la vulnerabilidad del paciente hospitalizado y de la resistencia antibiótica generada en el ámbito nosocomial. Las bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE aisladas a nivel comunitario (16%), concuerda con otros autores como la revisión bibliográfica realizada por García Hernández A., y col.⁽¹⁾, donde describen un cambio epidemiológico en cuanto a la distri-

bución de enterobacterias BLEE aumentando su presencia en el medio comunitario⁽¹⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾. La pregunta que debemos responder es por qué aparece este mecanismo de resistencia en pacientes que no tienen contacto con el sistema de salud y dónde se encuentran los reservorios. En este sentido el estudio de Mesa y col. reportan aislamiento en la comunidad con una prevalencia de un 6% en aguas residuales y alimentos⁽²⁰⁾, siendo estos probables fuentes de infección para el hombre susceptible.

En cuanto a la distribución de las enterobacterias tanto a nivel hospitalario como comunitario, se observó que los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, siendo esta última un problema de salud pública por su rápida adquisición de mecanismos de resistencia y propagación⁽⁷⁾⁽⁶⁾.

A diferencia de otros países, no encontramos en los casos estudiados ninguna *Klebsiella* pro-

ductora de carbapenemasas (KPC). Se aisló un caso de *Klebsiella pneumoniae* con resistencia intermedia a los carbapenems por mecanismos de impermeabilidad a dichos antibióticos, hecho que explica la sensibilidad encontrada menor al 100%. Según los resultados obtenidos, frente a la sospecha de enterobacterias productoras de BLEE es recomendable comenzar el tratamiento antibiótico con carbapenems. Si bien estos antimicrobianos deben usarse con precaución (para limitar la producción de cepas resistentes) en las bacteriemias que se sospecha una enterobacteria en un paciente con factores de riesgo para BLEE, su uso estaría justificado con la finalidad de mejorar el pronóstico, disminuir la morbimortalidad y los costos asistenciales⁽²¹⁾⁽²²⁾. Se aisló en un *Enterobacter cloacae* una New Delhi Metalobetalactamasa (NDM). La producción de carbapenemasas hace de estas infecciones un verdadero desafío terapéutico con una alta morbimortalidad⁽²³⁾. En estos casos es necesario recurrir a una terapia de rescate usando otros antimicrobianos como colistin, tigeciclina y fosfomicina asociado a un carbapenems⁽²⁴⁾.

La hospitalización previa, el cateterismo vesical y la insuficiencia renal crónica son factores predisponentes para bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE. Hecho que concuerda con el estudio de Trecaichi. E y col. "Detecting risk and predicting mortality in patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections"⁽²⁵⁾.

El estudio "Risk Factors and Prognosis of Nosocomial Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β - Lactamase-Producing *Escherichia coli*" por Rodríguez-baño, J. y col.⁽²⁶⁾ presenta cifras similares a la reportada en nuestra serie en lo que refiere al cambio de tratamiento.

Dentro de las limitaciones de este estudio se

destacan las clásicas de todo estudio caso-control como la presencia de sesgos de selección de controles. La elección del grupo control es la clave de este tipo de estudio y lo importante es que este grupo sea representativo de la población de donde provienen los casos y la única diferencia es no presentar la condición de enfermedad. En este estudio el sesgo de selección podría estar presente en la selección del grupo control ya que no se extrajo una muestra aleatoria de la población mediante técnicas probabilísticas. Si bien se registró el cambio de tratamiento no fue posible evaluar si el mismo fue adecuado (Tabla 5).

Tabla 5. Tratamiento empírico/Cambio de tratamiento

Cambio de tratamiento	Frecuencia absoluta
NO	8
SI	49
TOTAL	57

Como perspectivas a futuro, el equipo de investigación propone:

a) realizar un estudio de cohorte que permita demostrar la relación causa-efecto en tiempo real, debido al mejor seguimiento realizado a los pacientes con los factores de riesgo descriptos que ingresan al hospital y medir el resultado final, en este caso: bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE;

b) instaurar protocolos a nivel hospitalario para prevenir la diseminación de la resistencia a los antimicrobianos. A los efectos de mejorar la calidad asistencial del paciente, se propone tener un score rápido que incluya los factores de riesgo para implementar un tratamiento empírico adecuado; y

c) realizar un seguimiento que pueda evaluar los cambios entre el tratamiento empírico y el adecuado luego del resultado microbiológico. Es necesario el registro del uso de los antimicrobianos

en los hospitales para el diseño e integración del Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA).

Conclusión

Las bacteriemias por enterobacterias asociadas a multirresistencia presentan alta morbi-mortalidad, registrándose un aumento en la prevalencia de las mismas a nivel mundial. Dentro de las que poseen multirresistencia, se encuentran las BLEE, que fueron el centro de esta investigación. El diagnóstico precoz basándose en factores de riesgo para BLEE es clave al momento de seleccionar un tratamiento empírico dirigido a cada paciente. Es importante tener en cuenta los resultados de nuestro estudio como apoyo para revisar el tratamiento empírico de bacteriemias e infecciones graves, siendo necesarios nuevos estudios que involucren mayor período u otros centros para aumentar la muestra.

Agradecimientos

Se agradece a la dirección de los departamentos: Laboratorio Clínico, Registros Médicos y a la Unidad Académica de Bioética de la Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Referencias

1. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): Significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter*. 2011;24(2):57-66.
2. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):943–50.
3. Schönheyder HC, Paul M. Placing the burden of bacteraemia in perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):489–91.
4. Algorta G, Macedo M, Vola M, Pardo L. Bacteriemias y sepsis. En: Universidad de la República, Facultad de Medicina. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. FEF-MUR: Montevideo; 2004. p. 195–206.
5. Dato No Publicado. Departamento laboratorio de Microbiología.
6. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Brazilian J Infect Dis*. 2014;18(4):421–33.
7. Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum β -lactamases in ambulatory care: A clinical perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(Supl. 1):104-10.
8. Gavrieliu LC, Benea OE, Benea S. Antimicrobial resistance temporal trend of *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood. *J Med Life*. 2016;9(4):419–23.

9. Padilla Chumacero M. Detección de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* mediante método de jarlier. *Arch Boliv Med*. 2011;16(84):7-12.
10. Garcia-Fulgueiras V, Araujo L, Bado I, Cordeiro NF, Mota MI, Laguna G, et al. Allodemic distribution of plasmids co-harboring blaCTX-M-15/aac(6')-Ib-cr/qnrB in *Klebsiella pneumoniae* is the main source of extended-spectrum β -lactamases in Uruguay's paediatric hospital. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;9:68-73.
11. Patel JB, Cockerill F, Bradford PA, Eliopoulos GM. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Twenty-fifth informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
13. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):791-7.
14. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Mundy LM. Predictors of mortality from community-onset bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(7):671-4.
15. Kang C-I, Cheong HS, Chung DR, Peck KR, Song J-H, Oh M-D, et al. Clinical features and outcome of community-onset bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(1):85-8.
16. Rodriguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1897-902.
17. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum- β -lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4085-91.
18. Angel Díaz M, Ramón Hernández J, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A. [Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Nov;27(9):503-10.
19. Alpuche A, Daza CA. Infecciones nosocomiales por bacterias resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;22(4):192-9.
20. Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR, Cortés P, González JJ, Lavilla S, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(1):211-5.
21. Mulvey MR, Grant JM, Plewes K, Roscoe D, Boyd DA. New Delhi metallo- β -lac-

- tamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(1):103-6.
22. Paciel D, Rieppi G, Buroni M, Medina J. Uso de antimicrobianos en infecciones por microorganismos multi y panresistentes y Guías para el tratamiento de bacterias productoras de KPC. *Uso de antimicrobianos en infecciones por microorganismos multi y panresistentes y Guías para el tratamiento de bacterias productoras de KPC*. Montevideo: Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Udelar-Fmed; 2011. p.1-23.
23. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004;39(1):31-7.
24. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Jesús Rodríguez-Baño. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(5):337-1.
25. Treca Ricci EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Future Microbiol*. 2012;7(10):1173-89.
26. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk Factors and Prognosis of Nosocomial Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5): 1726–1731.