

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Perfil clínico de pacientes con bacteriemia por
Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro
extendido: estudio retrospectivo en el Hospital Militar.
Quito-Ecuador.**

Proyectos de Investigación

Andrea Carolina Álvarez Bastidas

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de Médico

Quito, 15 de diciembre de 2015

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN

**Perfil clínico de pacientes con bacteriemia por
Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro
extendido: estudio retrospectivo en el Hospital Militar.
Quito-Ecuador.**

Andrea Carolina Álvarez Bastidas

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Ana Cristina Aguilar
M.D, PhD.

Firma del profesor

Quito, 15 de diciembre de 2015

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Andrea Carolina Álvarez Bastidas

Código: 00101674

Cédula de Identidad: 1713260154

Lugar y fecha: Quito, diciembre de 2015

Agradecimientos

Deseo expresar mi agradecimiento a mis tutoras, Ana Cristina Aguilar y Gabriela Bustamante. Esta tesis no hubiera sido completada sin su asesoramiento y su inagotable paciencia. De manera especial a mis padres por su apoyo incondicional en todos los peldaños de mi vida con palabras de seguridad y una taza de café. Finalmente, a mis amigos que incansablemente escuchaban mis ideas y ofrecieron una palabra de aliento cuando se necesitaba.

RESUMEN

Objetivo: Determinar características clínicas, etiología y resultados clínicos asociados con bacteriemia por Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) de origen nosocomial y de origen comunitario.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional llevado a cabo en un hospital de tercer nivel desde enero del 2010 hasta octubre del 2014 en Quito, Ecuador. Durante el periodo de estudio se detectaron 69 casos de bacteriemia causada por Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. 52 casos cumplieron con los criterios de inclusión. La información obtenida fue analizada mediante la prueba chi-cuadrado y t de Student.

Resultados: 52 pacientes fueron incluidos en el estudio con una edad promedio de 66,19 años. El 65,4% de los pacientes presentaron infección por *Escherichia coli* productora de BLEE y el 34,6% *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE. Entre los 52 casos de bacteriemia incluidos en el estudio, 30 casos fueron considerados de origen nosocomial y 22 de origen comunitario. En el grupo de presentación comunitaria, 11 casos tuvieron relación con cuidados de la salud. Los pacientes que presentaron bacteriemia de origen nosocomial fueron relativamente más jóvenes, pero esto fue solamente marginalmente significativo ($p=0,07$). Los pacientes con bacteriemia nosocomial tuvieron significativamente más probabilidad de presentar falla renal crónica que los pacientes con infecciones comunitarias ($p=0,03$). El tracto urinario fue el foco de origen más común en el grupo de bacteriemia adquirida en el comunidad que entre los casos de origen nosocomial ($p=0,03$). Por otro lado, el sistema respiratorio fue el foco de origen más común entre bacteriemias nosocomiales versus las de origen comunitario ($p=0,07$). La duración de la estancia hospitalaria media fue mayor en los pacientes con bacteriemia BLEE de origen nosocomial (28 días frente a 22 días). El porcentaje de muerte total durante la hospitalización fue del 19%. Se documentaron desenlaces fatales en ambos grupos de pacientes. Mortalidad hospitalaria fue marginalmente significativa: 26,7% de los pacientes fallecidos con bacteriemia comunitaria fallecieron durante la hospitalización frente al 9,1% pacientes con bacteriemia nosocomial ($p=0,11$). No hubo diferencias significativas entre los casos de origen nosocomial y comunitario en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria e ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos. 21,15% de los pacientes fueron tratados con antibióticos carbapenémicos (11,53% en piso y 9,61% en UCI). En comparación con los pacientes tratados con fármacos no-carbapenémicos, sólo el 11,4% de pacientes tratados con fármacos carbapenémicos ingresaron a UCI. 9 de los pacientes fueron tratados con antibióticos no carbapenémicos tuvieron un desenlace fatal.

Conclusión: Los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias BLEE de origen nosocomial son relativamente menores a 65 años de edad y tienen más probabilidad de presentar falla renal crónica que los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias BLEE de origen comunitario. Los resultados presentados en este trabajo contribuyen a la vigilancia de resistencia antimicrobiana a nivel local y latinoamericana. Los futuros proyectos de investigación podrían utilizar este documento como una referencia para profundizar y responder interrogantes existentes acerca de la epidemiología nacional de Enterobacterias BLEE.

Palabras Clave: Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), bacteriemia, infección del torrente sanguíneo, infección adquirida en la comunidad, infección nosocomial

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical features, etiology and clinical outcomes associated with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae bacteremia from nosocomial and community origin.

Methods: An observational retrospective study carried out in a tertiary hospital from January 2010 to October 2014 in Quito, Ecuador. During the study period, 69 cases of bacteremia caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase were detected. 52 cases met the inclusion criteria. The information obtained was analyzed by chi-square and Student t test.

Results: 52 patients were included in the study with an average age of 66.19 years. 65.4% of patients were infected by ESBL-producing *Escherichia coli* and 34.6% were infected by ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. Among the 52 cases of bacteremia included in the study, 30 cases were considered nosocomial origin and 22 community origin. In the community group, 11 cases were related to health care assistance. Patients who developed nosocomial bacteremia were relatively younger, but only marginally significant ($p = 0.07$). Patients with nosocomial bacteremia had more chance of developing chronic renal failure patients with community-acquired infections ($p = 0.03$). The urinary tract was the significantly more common source of origin in the group of community-acquired bacteremia than in cases of nosocomial bacteremia ($p = 0.03$). On the other hand, the respiratory system was the most common source among nosocomial bacteremia versus community origin ($p = 0.07$). The average length of hospital stay was greater in patients with nosocomial bacteremia ESBL (28 days vs. 22 days). The total death rate during hospitalization was 19%. Fatal outcomes were documented in both groups of patients. Mortality was marginally significant: 26.7% of patients with community bacteremia died during hospitalization compared with 9.1% of patients with nosocomial bacteremia ($p = 0, 11$). There were no significant differences between the cases of nosocomial and community origin in terms of length of hospital stay and admission to intensive care unit. 21.15% of the patients were treated with carbapenem antibiotics (11.53% in floor and 9.61% in ICU). Compared to patients treated with non-carbapenem drugs, only 11.4% of patients treated with carbapenem drugs were admitted to ICU. 9 patients that were treated with non-carbapenems antibiotics had a fatal outcome.

Conclusion: Patients with ESBL Enterobacteriaceae nosocomial bacteremia are relatively younger than 65 years and have more chance of developing chronic renal failure compared with patients with ESBL bacteremia of community origin. The results presented in this work contribute to the monitoring of antimicrobial resistance at local and Latin American level. Future research projects could use this document as a reference to deepen and answer questions about existing national epidemiology of ESBL Enterobacteriaceae.

Key Words: Extended-spectrum β -lactamases (ESBL), bacteremia, bloodstream infections, community-acquired infection, nosocomial infection

TABLA DE CONTENIDO

Introducción.....	8
Materiales y métodos.....	11
Población y muestra de estudio.....	11
Métodos	
Microbiológicos.....	12
Recolección de datos y Variables.....	13
Análisis Estadístico.....	14
Resultados.....	15
Análisis de los casos de bacteriemia por Enterobacterias BLEE y sus características clínica.....	15
Etiología de bacteriemia por Enterobacterias BLEE.....	17
Resultados más relevantes encontrados en bacteriemias de origen nosocomial vs. comunitaria.....	18
Impacto del tratamiento antibiótico recibido.....	19
Discusión.....	20
Conclusiones.....	26
Referencias bibliográficas.....	27

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA #1. Perfil clínico de pacientes con infección por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido.....	17
TABLA #2. Foco de origen de bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido de de origen nosocomial y comunitario.....	18
TABLA #3. Análisis de resultados en pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de blee de origen nosocomial y comunitario.....	19

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, las infecciones se han clasificado en dos entidades: nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Una infección que se detecta en las primeras 48 horas de hospitalización se define como una infección adquirida en la comunidad, mientras que la infección que se produce posteriormente en el transcurso de la hospitalización se define como nosocomial o adquirida en el hospital (Garner, Jarvis, Emori, Horan y Hughes, 1998) (Siegman-Igra et al., 2002). Debido a los cambios que se han realizado en la prestación de asistencia sanitaria, Friedman et al. (2002) propuso una nueva clasificación para las infecciones del torrente sanguíneo adquiridas en la comunidad. Se denominó infección asociada a los cuidados de la salud cuando es detectada dentro de las primeras 48 horas después del ingreso hospitalario en pacientes con exposición a atención médica reciente (Sabatier, Peredo y Valles, 2009; Horcajada et al., 2012). De acuerdo con estos conceptos, la diferencia entre estas clases de adquisición se basa en el ambiente ecológico y la presencia o ausencia de intervenciones médicas o dispositivos en el momento de adquisición de la bacteriemia (Siegman-Igra et al., 2002). Sin embargo, ambas entidades difieren en los patógenos causantes y los patrones de resistencia antibiótica, así como edad, enfermedades de base y tasa de mortalidad asociada (Hoenigl et al., 2014).

Las bacterias gram-negativas son causas frecuentes de infecciones del tracto urinario, neumonía e infecciones intraabdominales adquiridas en el ámbito hospitalario y en la comunidad. Desde la década pasada, la aparición de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* ha complicado el tratamiento de estas infecciones. La producción de BLEE es un mecanismo de resistencia asociado a la capacidad de hidrolizar varios antimicrobianos (Perez, Pavas y Rodríguez, 2011). Peralta et al. (2012) mencionan que desde la década de los noventa se han recuperado bacterias gram negativas productoras de BLEE en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y otras salas de alto riesgo alrededor del mundo. Específicamente, estas enterobacterias resistentes son capaces de hidrolizar penicilinas y la mayoría de las cefalosporinas. A menudo, también presentan resistencia a otros antibióticos no relacionados como las quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol, y aminoglucósidos (Peralta et al., 2012).

Según el estudio de Guzmán-Blanco, Labarca, Villegas y Gotuzzo (2014) en el año de 1989 se detectó por primera vez una cepa resistente a cefotaxima (CTX-M) productora de betalactamasa en un brote de infección neonatal con *Salmonella typhimurium* en Argentina,

Bolivia y Paraguay. Un año después se describieron nuevos brotes de *Klebsiella spp.* productoras de betalactamasa de espectro extendido en México y Brasil. En los siguientes años la expresión de enterobacterias multi-resistentes en escenarios hospitalarios latinoamericanos fue endémica. El programa de vigilancia de patrones de sensibilidad/resistencia antimicrobiana SENTRY reportó que la prevalencia *Klebsiella spp.* productoras de BLEE en hemocultivos de pacientes hospitalizados fue mayor en América Latina que en Europa y América del Norte (43% vs. 22% y 6%, respectivamente, $p < 0,001$) durante el periodo 1997-2002.

En el Ecuador, se creó la Red Nacional de Vigilancia de Resistencia bacteriana (Rednarbec) conformada por 22 hospitales del país desde el año 1999. Más de una década de vigilancia han permitido conocer las variaciones de resistencias bacterianas reportadas en hospitales nacionales. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2010) desde el año 2006 los aislamientos de Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación aumentaron del 10-13% a 18-20% en el año 2009. En el año 2014 los aislamientos de *Escherichia coli* productora de betalactamasa de espectro extendido de origen nosocomial es del 36% (Guzmán-Blanco et al., 2014) y se reportaron 772 aislamientos de *E. coli* en muestras de orina en pacientes ambulatorios de los cuales el 28% fueron productores de betalactamasa de espectro extendido. De estos aislamientos se detectó que el 84% era resistente a sulfamatoxazol/trimetoprin, el 70% a ciprofloxacina y 45% a gentamicina. No se han descrito cepas BLEE resistentes a carbapenémicos (OPS, 2010).

Bacteriemia implica la presencia de bacterias viables en la sangre y puede producirse a partir de un foco infeccioso (Neviere, 2015). La incidencia de bacteriemia ya sea de origen nosocomial o comunitario se ha incrementado dramáticamente y varían de acuerdo a la edad, ubicación geográfica y comorbilidades (Christaki y Giamarellos-Bourboulis, 2014). Los nuevos casos de bacteriemia debido a enterobacterias productoras de BLEE se han incrementado durante la última década, lo que ha llevado al aumento de tratamiento empírico inadecuado asociado con una mayor mortalidad (Freeman et al., 2012) (García-Vázquez et al., 2011). Las opciones de tratamiento para los pacientes infectados con estos microorganismos multiresistentes son limitadas. En estudios in vitro esta clase de enterobacterias multiresistentes varían en su susceptibilidad a diferentes oximiino-betalactámicos; las cepas del tipo TEM y SHV presentan susceptibilidad disminuida con inóculos elevados (10^7) (Munoz-Price y Jacoby, 2015). En un estudio realizado en 12 hospitales en siete países para evaluar terapia antibiótica ante bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de BLEE todos los

aislamientos fueron sensibles a carbapenémicos, 71% fue resistente a gentamicina, 47% a piperacilina-tazobactam y 20% a ciprofloxacina (Paterson et al., 2004). Actualmente, la única opción terapéutica probada para infecciones severas por enterobacterias productoras de BLEE son fármacos de última línea como los carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem) (Munoz-Price y Jacoby, 2015; Falcone et al., 2014; Vardakas et al., 2012). La resistencia antibiótica creciente en infecciones nosocomiales produce que los tratamientos estándar sean ineficaces y que estos casos persistan, lo que resulta en una enfermedad prolongada, un mayor riesgo de muerte y una amenaza hacia la salud pública (WHO, 2015).

A pesar de la existencia de reportes a nivel latinoamericano, en el Ecuador la información acerca de perfiles clínicos de pacientes infectados por Enterobacterias productoras de BLEE con diferente origen sigue siendo escasa. Por lo cual, es importante comparar las características y resultados de los pacientes con bacteriemias nosocomiales y bacteriemias adquiridas en la comunidad. En este estudio se realizó un análisis descriptivo de las historias médicas de pacientes con aislamientos positivos para Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido con el objetivo de conocer las características clínicas, las etiologías y los resultados clínicos asociados con bacteriemia por Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) de origen nosocomial y de origen comunitario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y muestra de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de pacientes con reporte microbiológico de hemocultivo positivo para enterobacterias BLEE positivas desde enero del 2010 hasta octubre del 2014 (5 años 10 meses) en el Hospital de Especialidades F.F.A.A. N°1 (HE-1). El HE-1 es un hospital de tercer nivel con 236 camas ubicado en la ciudad de Quito, Ecuador, el cual atiende a pacientes privados pertenecientes a las Fuerzas Armadas y pacientes referidos por el Ministerio de Salud Pública (MSP).

En este estudio se incluyeron pacientes hospitalizados en piso y en el área de Cuidados Intensivos entre los 18 a 95 años de edad con reportes microbiológicos de hemocultivos positivos para enterobacterias productoras de BLEE que no hayan estado hospitalizados previamente en otra casa de salud de acuerdo con su historia clínica. Pacientes con múltiples hospitalizaciones o admisiones a UCI durante el periodo de estudio fueron incluidos en la muestra siempre y cuando no hayan obtenido resultados positivos para enterobacterias productoras de betalactamasa en sus ingresos previos. Fueron excluidos del estudio pacientes en los cuales no se especificó tratamiento antibiótico previo o comorbilidades, pacientes tratados por consulta externa, resultados de hemocultivos que no realizados dentro del periodo de estudio y ausencia de historia clínica. Durante el periodo de estudio fueron reportados 69 casos de bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE. Fueron excluidos del estudio 17 pacientes (11 pacientes pediátricos, 1 paciente no hospitalizado, 5 sin historia clínica), obteniendo una muestra de 52 pacientes.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital de Especialidades F.F.A.A. N°1 y el Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito. No se

requirió consentimiento informado debido a que la obtención de datos fue realizada a partir de una base de datos realizada previamente durante otro estudio.

Métodos Microbiológicos

Los cultivos de sangre fueron procesados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital HE-1 de acuerdo con los protocolos establecidos de la institución. Desde el año 2010, se realiza un método manual y un método automatizado para estudiar los cultivos de sangre. Las muestras de hemocultivos fueron incubadas por 5 días a 35 ° C. Los resultados de los hemocultivos fueron considerados positivos cuando se observó crecimiento de >100.000 UFC en una botella de muestra. Por el método manual, el fenotipo de resistencia se obtuvo de forma estandarizada por medio de la prueba de susceptibilidad in vitro utilizando el método de difusión en disco. La interpretación del antibiograma se basó en criterios microbiológicos y farmacológicos de acuerdo con los puntos de sensibilidad antimicrobiana definidos en el comité Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2008). Se evaluaron los siguientes medicamentos: amikacina, ampicilina, ampicilina sulbactam, amoxicilina-clavulánico, ceftriaxome, cefepime, cefuroxime, ciprofloxacina, gentamicina, piperacilina-tazobactam, trimetropim-sulfa, imipenem y meropenem.

La detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se basó en la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y aztreonam por medio de pruebas de difusión de disco (Ceftriaxone \leq 25mm; Cefotaxime \leq 27mm; Ceftazidime \leq 22mm; Aztreonam \leq 27mm). El crecimiento igual o menor a las concentraciones de detección de uno o más antibióticos probados fue indicador de la producción de BLEE. Posteriormente se realizó una prueba fenotípica confirmatoria por difusión de disco en presencia de ácido clavulánico (inhibidor de beta-lactamasas). En esta prueba se uso ceftazidime y cefotaxime solos y en combinación de ácido clavulánico (30 μ g y 30/10 μ g respectivamente). Un aumento de \geq 5 mm

en el diámetro de difusión para agente antimicrobiano probado en combinación con ácido clavulánico fue confirmatorio de la producción de betalactamasa de espectro extendido (CLSI, 2008).

Recolección de datos y Variables

Para todos los pacientes incluidos en el estudio se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, comorbilidades, sitio de infección primaria que conduce a bacteriemia secundaria (confirmado por cultivos), infección mixta por bacterias multi-resistentes y tratamiento antibiótico recibido (carbapenémico o no-carbapenémico). La exposición a fármacos antimicrobianos fue evaluada durante la hospitalización de los pacientes o en el periodo entre el ingreso a un servicio clínico o quirúrgico y el ingreso a UCI, independientemente del número de dosis recibidas. La duración de la terapia antibiótica administrada no fue analizada. Además, se tomó en cuenta historia de cirugía previa y el uso previo de medicamentos corticosteroides o antineoplásicos cuando se administraron 2 semanas antes de la confirmación de bacteriemia. Se recogieron datos adicionales como medidas de los resultados que incluyeron: duración de la estancia hospitalaria, ingreso a UCI y número de fallecimientos durante la estancia hospitalaria.

Se categorizó el diagnóstico de bacteriemia de acuerdo al probable sitio de origen (nosocomial y comunitario). Se consideró de origen nosocomial cuando se obtuvo un hemocultivo positivo para Enterobacterias productoras de BLEE después de las 48 horas del ingreso hospitalario. Bacteriemia presente al ingreso al hospital o en desarrollo dentro de las 48 horas desde el momento del ingreso se definió como adquirida en la comunidad. Bacteriemia asociada a Cuidados de la Salud se define cuando la infección ocurre dentro de las primeras 48 horas de ingreso en pacientes que residen en la comunidad pero tienen contacto constante con centros de atención sanitaria (Sabatier, Peredo y Valles, 2009). Esto

incluye: 1. Terapia intravenosa, cuidado de heridas, o quimioterapia intravenosa dentro de los últimos 30 días 2. Residencia en un hogar de ancianos u otro centro de atención a largo plazo 3. Hospitalización durante dos o más días dentro de los últimos 90 días 4. Asistencia a un hospital o clínica de hemodiálisis dentro de los últimos 30 días (García-Gómez et al., 2015) (Sabatier, Peredo, y Valles, 2009). Debido a que estos casos se presentan dentro de las primeras 48 horas a partir del ingreso hospitalario, los casos de bacteriemia relacionados a Cuidados de la Salud fueron considerados como adquiridos en la comunidad. Además se evaluaron los casos de bacteriemias de acuerdo al foco de origen: tracto urinario, sistema respiratorio, intraabdominal, catéter vascular. No fueron incluidos en el estudio casos de bacteriemia sin foco.

Estos datos se obtuvieron a partir de la base de datos anteriormente obtenida de pacientes de todas las edades con bacteriemia por bacterias productoras de BLEE durante el mismo periodo de estudio creada con el objetivo de evaluar la tasa de mortalidad en pacientes que ingresaron con bacteriemia.

Análisis Estadístico

Los datos numéricos se expresan como media \pm desviación estándar y rango intercuartil. Los datos categóricos se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado mientras que los continuos fueron analizados con la prueba t de Student. Todas las pruebas son de dos colas y se realizaron mediante SPSS 22.0 software.

RESULTADOS

Cincuenta y dos pacientes cumplieron con los requisitos de inclusión del presente estudio. 32 pacientes (61,5%) fueron hombres y 20 fueron mujeres (38,5%). La edad media de los pacientes fue de 66,19 años. Todos los pacientes presentaron comorbilidades; Hipertensión arterial 63,46%; Diabetes Mellitus Tipo II 42,30%; Enfermedad Renal Crónica 38,46%; IVU a repetición 23%, Enfermedades oncológicas 13,46%. El 65,4% de los pacientes presentaron infección por *Escherichia coli* productora de BLEE y el 34,6% por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE.

Análisis de los casos de bacteriemia por Enterobacterias BLEE y sus características clínicas

Los casos de bacteriemia por Enterobacterias productoras de BLEE fueron clasificados de acuerdo al origen de adquisición. Entre los 52 casos de bacteriemia incluidos en el estudio, 30 casos fueron considerados de origen nosocomial y 22 de origen comunitario. En el grupo de presentación comunitaria, 11 casos tuvieron relación con cuidados de la salud: 9 pacientes recibieron asistencia sanitaria ambulatoria y 2 fueron hospitalización previamente y recibieron terapia intravenosa. Ningún paciente de la muestra residía en centros de atención a largo plazo.

Las características clínicas más relevantes de los casos de bacteriemia estudiados se presentan en la Tabla #1. En respuesta al objetivo principal del estudio en comparación con los casos de bacteriemias adquiridas en la comunidad, los pacientes que presentaron bacteriemia de origen nosocomial fueron relativamente más jóvenes, pero esto fue solamente marginalmente significativo ($p=0,07$). En general, los pacientes con bacteriemia nosocomial tenían significativamente más probabilidad de presentar falla renal crónica que los pacientes con infecciones comunitarias ($p=0,03$). El 10% de los pacientes con bacteremias

nosocomiales presentaron enfermedades autoinmunes, mientras que ninguno de los pacientes con bacteremia comunitaria tuvieron este cuadro ($p=0,05$). Ninguna de las otras características consideradas fue distinta entre pacientes con estos dos orígenes de bacteriemia.

Entre todos los participantes se encontraron 6 pacientes con infección por otro microorganismo multiresistente. En el grupo con bacteriemia de origen nosocomial se aisló *Pseudomona aeruginosa* en 3 pacientes y *Acitenobacter baumannii* en un paciente. Entre los pacientes con bacteriemias de origen comunitario se aisló *Pseudomona aeruginosa* y *Serratia Marcescens* en una muestra cada una. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la clase de enterobacteria BLEE aislada ni exposición a tratamiento antineoplásico o inmunosupresor.

**TABLA #1. PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO
EXTENDIDO**

Características de los Pacientes	Bacteriemia nosocomial n= 30 (57,7%)	Bacteriemia adquirida en la comunidad n= 22 (42,3%)	Valor p
Hombre	21 (70)	11 (50)	0,14
Edad			
Pacientes > 65 años	16 (53,3)	17 (77,3)	0,07
Edad media años – (RI*)	64 (55-76)	69 (68-75)	
Comorbilidades			
Hipertensión Arterial	20 (66,7)	13 (59,1)	0,57
Diabetes Mellitus	11 (36,3)	11 (50)	0,33
EPOC ⁺	4 (13,3)	1 (4,5)	0,28
Falla cardiaca crónica	2 (6,7)	1 (4,5)	0,74
Falla renal crónica	13 (43,3)	7 (32)	0,03
Cirrosis	-	2 (9,1)	0,09
IVU ⁺⁺ a repetición	5 (16,7)	7 (31,8)	0,10
Enfermedades Autoinmunes	3 (10)	-	0,05
Cáncer	3 (10)	6 (27,3)	0,10
Microorganismo BLEE			
<i>Escherichia coli</i>	20 (66,7)	11 (50)	0,22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (33,3)	11 (50)	
Otros microorganismos multiresistentes	4 (13,3)	2 (9,1)	0,63
Medicamentos			
Número de pacientes expuestos a corticoesteroides/antineoplásicos/tto inmunosupresor	9 (30)	5 (22,7)	0,55
Cirugía Previa	11 (36,7)	9 (40,9)	0,75
Tratamiento carbapenémico	5 (16,7)	6 (27,3)	0,35

⁺ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ⁺⁺ Infección de vías urinarias *RI: Rango Intercuartil

Etiología de bacteriemia por Enterobacterias BLEE

El foco de origen de bacteriemia en la población estudiada fue a partir de infección del tracto urinario (42,3%). La segunda causa más común encontrada fue infección del sistema respiratorio (36,5%). El 30% de los pacientes presentaron bacteriemia por infección intraabdominal y el 11% restante por infecciones asociados a catéteres intravasculares. Como se detalla en la Tabla N #2, el tracto urinario fue el foco de origen significativamente más común en el grupo de bacteriemia adquirida en el comunidad que entre los casos de origen nosocomial (p=0,03). Por otro lado, el sistema respiratorio fue el foco de origen más común entre bacteriemias nosocomiales versus las de origen comunitario (p=0,07).

TABLA #2. FOCO DE ORIGEN DE BACTERIEMIAS POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO DE DE ORIGEN NOSOCOMIAL Y COMUNITARIO.

Etiología de Bacteriemia	Origen nosocomial	Origen Comunitario	Valor p
Infección del tracto urinario	9 (30 %)	13 (59,1 %)	0,03
Infección del sistema respiratorio	14 (46,7 %)	5 (22,7 %)	0,07
Infección intraabdominal	5 (16,7 %)	3 (13,6 %)	0,76
Catéter vascular	2 (6,7 %)	1 (4,5 %)	0,74

Resultados más relevantes encontrados en bacteriemias de origen nosocomial vs. comunitario

En la Tabla #3 se describen las diferencias entre factores predisponentes a resultados deficientes en pacientes con bacteriemia por Enterobacterias productoras de BLEE. La duración de la estancia hospitalaria media fue mayor en los pacientes con bacteriemia BLEE de origen nosocomial (28 días frente a 22 días). Comparado con los pacientes que seguían con vida al final de su hospitalización, los pacientes fallecidos tenían una media de estancia hospitalaria más alta (36,7 días). 61,5% de los pacientes incluidos en la muestra fueron admitidos en Unidad de Cuidados Intensivos. De estos, 21 pacientes presentaron bacteriemia de origen nosocomial y 12 pacientes de origen comunitario. No hubo diferencia significativa entre los casos de origen nosocomial y comunitario en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria e ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.

El porcentaje de muerte total durante la hospitalización fue del 19%. Se documentaron desenlaces fatales en ambos grupos de pacientes. Mortalidad hospitalaria fue marginalmente significativa: 26,7% de los pacientes fallecidos con bacteriemia comunitaria fallecieron durante la hospitalización frente al 9,1% pacientes con bacteriemia nosocomial ($p=0,11$). Los

dos pacientes que murieron en el grupo de infección BLEE adquirida en la comunidad se encontraban hospitalizados en UCI en el momento de la muerte.

TABLA #3. ANÁLISIS DE RESULTADOS EN PACIENTES CON BACTERIEMIA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE DE ORIGEN NOSOCOMIAL Y COMUNITARIO.

Resultados	Bacteriemia nosocomial	Bacteriemia adquirida en la comunidad	Valor p
Días de Hospitalización			
Estancia hospitalaria media – días (DS**)	28 (\pm 21)	22 (\pm 18)	0,22
\geq 30 días	9 (30)	6 (27,3)	0,83
Ingreso a UCI*	21 (70)	12 (54,5)	0,25
Número de Fallecimientos durante hospitalización	8 (26,7)	2 (9,1)	0,11

*UCI: Unidad de Cuidados Intensivos **DS: Desviación estándar

Impacto del tratamiento antibiótico recibido

21,15% de los pacientes fueron tratados con antibióticos carbapenémicos (11,53% en piso y 9,61% en UCI). 3 pacientes recibieron aminoglucósidos, 9 recibieron cefalosporinas de tercera generación y 3 pacientes cefalosporinas de cuarta generación, 13 pacientes recibieron una penicilina de amplio espectro (amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam) y 10 pacientes recibieron terapia antibiótica con quinolonas. En comparación con los pacientes tratados en piso, el esquema de antibiótico más común empleado en UCI fue piperacilina-tazobactam. En comparación con los pacientes tratados con fármacos no-carbapenémicos, sólo el 11,4% de pacientes tratados con fármacos carbapenémicos ingresaron a UCI. 9 de los pacientes fueron tratados con antibióticos no carbapenémicos tuvieron un desenlace fatal. Sin embargo, los resultados no fueron significativos ($p=0,35$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó de forma retrospectiva historias médicas de pacientes en los que se aislaron microorganismos Enterobacterias BLEE con el fin de obtener una mejor comprensión de la epidemiología y resultados clínicos asociados con bacteriemia. Bacterias gram-negativas, principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* se han generalizado en los hospitales de toda Latinoamérica como una causa importante de infecciones del torrente sanguíneo adquiridas tanto en la comunidad como de origen nosocomial. Aun cuando este estudio presenta varias limitaciones, se observó que existen diferencias entre los casos de bacteriemias adquiridas en estos escenarios.

A diferencia de los pacientes con bacteriemia adquirida en la comunidad, los casos de bacteriemia nosocomial por BLEE tuvieron una menor proporción de pacientes mayores a 65 años de edad, pero también presentaron mayor probabilidad de falla renal crónica. Es común que pacientes con esta patología, al igual que los casos estudiados, sean sometidos a diálisis como parte de su tratamiento clínico. Yang et al. (2014) estudiaron las características asociadas a bacteriemia nosocomial en pacientes sometidos a hemodiálisis. Estos pacientes tienden a ser susceptibles a bacteriemia por *K. pneumoniae* BLEE debido a los cateterismos vasculares frecuentes y la necesidad de antibióticos de amplio espectro durante periodos de hospitalización prolongados.

En este estudio se evaluó infección por catéteres intravasculares como fuente de origen para bacteriemia nosocomial. Aunque no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, varios reportes relacionan el acceso vascular como causa del 48 al 73% de las bacteriemias en pacientes sometidos a diálisis (Allon, 2004) (Yang et al., 2014).

Algunas de las enfermedades de base más frecuentes en este estudio llevaron a los pacientes a repetidos contactos con centros de asistencia sanitaria en los tres meses anteriores

al periodo de hospitalización incluido en este trabajo, hospitalizaciones previas y tratamientos antibióticos constantes. Es probable que la exposición frecuente al tratamiento antimicrobiano previo jugó un papel importante en la selección de organismos productores de BLEE como se ha demostrado anteriormente en otros estudios (Ho, Chan, Tsang, Wong y Young, 2002) (Jiménez, Alvarado, Gómez, Carrero y Fajardo, 2014).

La exposición a antibióticos es conocida como un factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia adquirida en la comunidad causada por *E. coli* BLEE. Se han llevado a cabo diferentes estudios que han investigado factores de riesgo asociados con la adquisición de *E. coli* productoras de BLEE dentro de la comunidad. Rodríguez-Baño et al. (2008) realizaron un estudio caso-control en once hospitales de España donde se confirmó el uso previo de fluoroquinolonas, cefalosporinas y aminopenicilinas como un factor de riesgo para infecciones por organismos productores de BLEE. En otros estudios se resalta que el uso de piperacilina-tazobactam y vancomicina, usados generalmente en pacientes de UCI que requieren cobertura antimicrobiana de amplio espectro, es un factor de riesgo para la infección con bacterias productoras de BLEE (Harris et al., 2007). Este es un factor a considerar debido a que en este estudio 12 pacientes recibieron piperacilina-tazobactam y 1 paciente recibió vancomicina como tratamiento ante bacteriemia. Debido al pequeño número de pacientes en el grupo con infección adquirida en la comunidad no es posible confirmar esto en el presente estudio.

Al igual que en otros estudios, la tasa de mortalidad entre pacientes tratados con fármacos no-carbapenémicos fue mayor. En contraste, al evaluar la prescripción de tratamiento carbapenémico y no carbapenémico en los grupos con bacteriemia nosocomial y comunitaria no hubo ninguna diferencia significativa.

Al tratarse de bacteriemias por bacterias productoras de BLEE es necesario discutir los tratamientos disponibles en la actualidad. La elección de un antibiótico adecuado es esencial, ya que la falta de tratamiento con un antibiótico activo frente a Enterobacterias productoras de BLEE se asocia con la falta de una respuesta adecuada y una alta tasa de mortalidad (Park et al., 2014). Actualmente, los antibióticos carbapenémicos son ampliamente considerados como los fármacos de elección ante infecciones por microorganismos BLEE (Munoz-Price & Jacoby, 2015; Peralta et al., 2012; Rodríguez-Baño et al., 2010). La eficacia del tratamiento con carbapenémicos se basa en estudios observacionales. En un estudio prospectivo de 85 episodios de bacteriemia por *K. pneumoniae* BLEE hubo 3,7% de mortalidad entre los pacientes tratados con monoterapia de carbapenémicos (Paterson et al., 2004). En comparación, el 64% de los pacientes que no recibieron antibióticos activos contra este microorganismo y el 44% de los pacientes tratados con cefalosporinas o una combinación de inhibidor beta-lactámico/beta-lactámico como piperacilina-tazobactam (Paterson et al., 2004). Del mismo modo, en un estudio retrospectivo con una cohorte de 331 pacientes con bacteriemia por BLEE se determinó que la mortalidad a los 14 días fue mayor entre los pacientes que recibieron piperacilina-tazobactam como tratamiento empírico en lugar de carbapenémicos (17 vs. 8%) (Munoz-Price & Jacoby, 2015).

Debido al aumento de infecciones del torrente sanguíneo por BLEE, el uso empírico de carbapenémicos creciente en pacientes con sospecha de infección y factores de riesgo para Enterobacterias BLEE también es esperado. En este escenario, también se predice el incremento de la resistencia bacteriana ante estos fármacos y es necesario el estudio de otras alternativas de tratamiento. Cefepime es una cefalosporina de cuarta generación con buena actividad contra la mayoría de gram negativos nosocomiales y a diferencia de otras cefalosporinas es resistente a la hidrólisis de betalactamasas in vitro por lo que ha sido estudiado como una opción terapéutica ante infecciones BLEE (Zanetti et al., 2003). En una

revisión de 28 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de BLEE con susceptibilidad reportada a las cefalosporinas, 15 pacientes no respondieron a la terapia con estos agentes (Paterson et al., 2001). De igual forma, el papel de las combinaciones de inhibidores de beta-lactámicos/beta-lactámicos es un tema de discusión. En un estudio retrospectivo de más de 200 individuos en el cual se comparó el tratamiento con piperacilina-tazobactam con un carbapenémico, el tratamiento con piperacilina-tazobactam se asoció con un mayor riesgo de muerte (Munoz-Price & Jacoby, 2015). De acuerdo con los estudios mencionados, el tratamiento de las infecciones severas debido a cepas productoras de BLEE es probable que resulte en el fracaso del tratamiento. En un estudio diseñado para investigar la actividad de cefepime y piperacilina-tazobactam en pruebas estándar de concentración mínima inhibitoria (CIM) se determinó que las cepas TEM y SHV BLEE suelen aparecer susceptibles a estos fármacos. Sin embargo, ambos fármacos mostraron susceptibilidad disminuida cuando el inóculo se encuentra en 10^5 y 10^7 organismos (Thomson y Moland, 2001). El efecto del inóculo puede ser una explicación de los resultados inferiores que presentaron los pacientes al ser tratados con cefalosporinas o combinaciones de inhibidores de beta-lactámicos/beta-lactámicos aparentemente activos.

En este estudio se demostró que existe una diferencia marginal entre los casos de origen nosocomial y comunitario causada por Enterobacterias BLEE en cuanto a la mortalidad hospitalaria. Kang et al. (2006) compararon 377 episodios de bacteriemias de origen nosocomial y en la comunidad. Los autores encontraron una tasa de mortalidad bruta del 66% entre los pacientes con bacteriemia nosocomial. Sin embargo, hay una falta de consenso en la literatura sobre el efecto de bacteriemia BLEE sobre la mortalidad, probablemente debido al pequeño tamaño de las muestras de los estudios individuales. Nguyen, Toyé, Kanji, y Zvonar (2015) encontraron que no existe un aumento en el riesgo de

muerte asociado con infecciones producidas por bacterias productoras de BLEE, sin considerar el origen las mismas.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, debido al método de estudio observacional y retrospectivo los datos clínicos se recogieron a partir de registros médicos electrónicos y revisión de las historias. Por lo tanto, factores de riesgo desconocidos pudieron estar distribuidos de forma desigual entre los grupos estudiados. En segundo lugar, aunque este estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, se incluyó un número pequeño de pacientes, lo que resulta en un poder estadístico limitado y pocas características clínicas con significancia estadística. En tercer lugar, en este estudio se incluyeron pacientes que fueron referidos desde otros centros. Sin embargo al no ser una muestra representativa, los resultados no son generalizables a otras instituciones. Finalmente, es necesario reconocer que la selección de pacientes a partir de muestras clínicas analizadas en un laboratorio de base hospitalaria puede haber introducido algún sesgo. Todas las muestras consideradas para el estudio microbiológico se originaron de pacientes hospitalizados y de individuos con contacto frecuente con el sistema sanitario. Esto puede explicarse por el hecho de ser un hospital de tercer nivel que recibe muestras de pacientes que visitan regularmente otros centros de salud o policlínicos. Por lo tanto, el grupo de pacientes con bacteriemia adquirida en la comunidad constituye una minoría en este estudio.

A pesar del tamaño de la muestra analizada, este trabajo presenta varias fortalezas. Es un estudio que toma en cuenta un periodo de tiempo mayor a 5 años y aborda interrogantes no analizadas en otros estudios, como: ¿Cuáles son otros microorganismos multiresistentes que pueden asociarse con Enterobacterias BLEE? Por otro lado, los datos iniciales desplegados en los resultados pueden servir de base para otros estudios en poblaciones similares. Los futuros proyectos de investigación podrían utilizar este documento como una referencia para afondar y responder las interrogantes existentes alrededor del tratamiento

apropiado ante bacteriemia por microorganismos resistentes. Finalmente, se trata de un estudio que contribuye a la falta de evidencia nacional en cuanto al tema y define sus variables de acuerdo al origen de adquisición de bacteriemia.

CONCLUSIONES

Los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias BLEE de origen nosocomial son relativamente más jóvenes y tienen más probabilidad de presentar falla renal crónica que los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias BLEE de origen comunitario. Los resultados presentados en este trabajo contribuyen a la vigilancia de resistencia antimicrobiana a nivel local y latinoamericana. Además ayudan a determinar cuáles son los pacientes que pueden beneficiarse de terapia empírica dirigida a bacterias productoras de BLEE ante sospecha de bacteriemia de origen nosocomial y de esta se podría influir en la tasa de mortalidad por esta causa a largo plazo. Los futuros proyectos de investigación podrían utilizar este documento como una referencia para profundizar y responder interrogantes existentes acerca de la epidemiología nacional de Enterobacterias BLEE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allon, M. (2004). Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis.*; 44: 779–791.
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility tests. (2008). Eighteenth informal supplement M100-S18. CLSI, Wayne PA, USA.
- Christaki, E., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2014). The complex pathogenesis of bacteremia: From antimicrobial clearance mechanisms to the genetic background of the host. *Virulence*, 5(1), 57–65. <http://doi.org/10.4161/viru.26514>
- Falcone, M., Vena, A., Mezzatesta, M.L., Gona, F., Caio, C., Goldoni, P., Trancassini, A.M., Conti, C., Orsi, G.B., Carfagna, P., Stefani, S., & Venditti, M. (2014). Role of empirical and targeted therapy in hospitalized patients with bloodstream infections caused by ESBL producing Enterobacteriaceae. *Ann Ig.* 26:293-304
- Freeman, J.T., McBride, S.J., Nisbet, M., Gamble, G.D., Williamson, D.A., Taylor, S.L. & Holland, D.J. (2012). Bloodstream infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary care hospital in New Zealand: risk factors and outcomes. *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 16 , Issue 5 , e371 - e374. doi:10.1016/j.ijid.2012.01.008
- Friedman, N.D., Kaye, K.S., Stout, J.E., McGarry, S.A., Trivette, S.L., Briggs, J.P., Lamm, W., Clark, C., MacFarquhar, J., Walton, A.L., Reller, L.B. & Sexton, D.J. (2002). Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Ann Intern Med.* 2002;137:791-797. doi:10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007
- García-Gómez M, Guío L, Hernández JL, Vilar B, Pijoán JI, & Montejó JM. (2015). Bacteriemias por enterobacterias productoras de beta-lactamasas (BLEE, AmpC y carbapenemasas): asociación con los cuidados sanitarios y los pacientes oncológicos. *Rev Esp Quimioter.* 2015 Oct; 28 (5):256-62.
- García-Hernández, A.M., García-Vázquez, E., Hernández-Torres, A., Ruiz, J., Yagüe, G., Herrero, J.A. & Gómez, J. (2011). Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasa de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter.* 24(2):57- 66
- Garner, J.S., Jarvis, W.R., Emori, T.G., Horan, T.C. & Hughes, J.M. (1988). CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16: 128–140
- Guzmán-Blanco, M., Labarca, J. A., Villegas, M.V., & Gotuzzo, E. (2014). Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 18(4), 421-433. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.10.005>

- Harris, A., McGregor, J.C., Johnson, J.A., Strauss, S.M., Moore, A.C., Standiford, H.C., Hebden, J.N. & Morris, J.G. (2007). Risk factors for Colonization with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Bacteria and Intensive Care Unit Admission. *Emerging Infectious Diseases*. 1144-1149
- Ho, P.L., Chan, W.M., Tsang, K.W., Wong, S.S. & Young, K. (2002). Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase: a case control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis*. 34(8):567-573.
- Hoenigl, M., Wagner, J., Raggam, R. B., Pruessler, F., Prattes, J., Eigl, S. & Krause, R. (2014). Characteristics of Hospital-Acquired and Community-Onset Blood Stream Infections, South-East Austria. *PLoS ONE*, 9(8), e104702.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0104702>.
- Horcajada, J.P., Shaw, E., Padilla, B., Pintado, V., Calbo, E. Benito, N., Gamallo, R., Gozalo, M. & Rodriguez-Baño, J. (2012). Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 19, Issue 10, 962 – 968.
doi: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12089>
- Jiménez, A., Alvarado, A., Gómez, F., Carrero, G., & Fajardo, C. (2014). Risk factors associated with the isolation of extended spectrum betalactamases producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital in Colombia. *Biomédica*, 34(Suppl. 1), 16-22. Obtenido el 12 de octubre 2015 de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572014000500003&lng=en&tlng=en. 10.7705/biomedica.v34i0.1650.
- Kang, C.-I., Kim, S.-H., Bang, J.-W., Kim, H.-B., Kim, N.-J., Kim, E.-C. & Choe, K.-W. (2006). Community-Acquired versus Nosocomial *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Clinical Features, Treatment Outcomes, and Clinical Implication of Antimicrobial Resistance. *Journal of Korean Medical Science*. 21(5), 816–822.
<http://doi.org/10.3346/jkms.2006.21.5.816>
- Munoz-Price, L. & Jacoby, G. (2015). Extended-spectrum beta-lactamases. *Up To Date*. Jul 24, 2015. Disponible en: http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/extended-spectrum-beta-lactamases?source=search_result&search=Enterobacteriaceae+producing+extended+spectrum+beta-lactamase+%28ESBLs%29+bacteremia++treatment&selectedTitle=1~150#H14
- Neviere, R. (2015). Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Definitions, epidemiology, and prognosis. *Up to Date*. Obtenido el 30 de octubre de 2015 de: <http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/sepsis-and-the-systemic-inflammatory-response-syndrome-definitions-epidemiology-and-prognosis?source=preview&language=en-US&anchor=H4&selectedTitle=1~150#H4>
- Nguyen, M.-L., Toye, B., Kanji, S., & Zvonar, R. (2015). Risk Factors for and Outcomes of Bacteremia Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species at a Canadian Tertiary Care Hospital. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 68(2), 136–143.

- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2010). Informe Anual de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos – 2010. San José, Costa Rica, 29-30 noviembre. Obtenido el 1 de diciembre de 2015 de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24101&Itemid=. 22 de noviembre del 2015.
- Park, Y. S., Bae, I. K., Kim, J., Jeong, S. H., Hwang, S., Seo, Y. H., Cho, Y.K., Lee, K. & Kim, J. M. (2014). Risk Factors and Molecular Epidemiology of Community-Onset Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Bacteremia. *Yonsei Medical Journal*, 55(2), 467–475. <http://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.467>
- Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, McCormack JG & Yu VL. (2001). Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2001;39(6):2206.
- Paterson, D.L., Ko, W.C., Von Gottberg, A., Mohapatra, S., Casellas, J.M., Goossens, H., Mulazimoglu, L., Trenholme, G., Klugman, K.P., Bonomo, R.A., Rice, L.B., Wagener, M., McCormack, J.G., & Yu, V.L. (2004). Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of Production of Extended-Spectrum β -Lactamases. *Clin Infect Dis*. 39 (1): 31-37 doi:10.1086/420816
- Peralta, G., Lamelo, M., Álvarez-García, P., Velasco, M., Delgado, A., Horcajada, J.P., Montero M., Roiz, M.P., Fariñas, M.C., Alonso, J., Martínez-Martínez, L., Gutiérrez-Macías, A., Alava, J.A., Rodríguez, A., Fleites, A., Navarro, V., Sirvent, E. & Capdevila, J.A. (2012) Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 12:245
- Pérez, N., Pavas, N. & Rodríguez, E.I. (2011). Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. *Infectio*. 15(1):147-154.
- Rodríguez-Baño, J., Alcalá, J.C., Cisneros, J.M., Grill, F., Oliver, A. & Horcajada, J.P. (2008). Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 168:1897-902.
- Rodríguez-Baño J, Picón EN, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, Almela M, Almirante B, Grill F, Colomina J, Molinos S, Oliver A, Fernández-Mazarrasa C, Navarro G, Coloma A, López-Cerero L. & Pascual A. (2010). Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010, 48:1726–1731.
- Sabatier, C., Peredo, R. & Valles, J. (2009). Bacteriemia en el paciente crítico. *Med. Intensiva*. 2009 Oct; 33(7): 336-345. Obtenido el 22 de noviembre de 2015 de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912009000700004&lng=es.

- Siegman-Igra, Y., Fourer, B., Orni-Wasserlauf, R., Golan, Y., Noy, A., Schwartz, D., & Giladi, M. (2002). Reappraisal of Community-Acquired Bacteremia: A Proposal of a New Classification for the Spectrum of Acquisition of Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 34 (11): 1431 -1439 doi: 10.1086/339809
- Thomson, K.S. & Moland, E.S. (2001). Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 45(12):3548.
- Vardakas, K.Z., Tansarli, G.S., Rafailidis, P.I., & Falagas, M.E. (2012). Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum B-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*; 2012 August 21 doi:10.1093/jac/dks301
- Yang, C.-C., Wu, C.-H., Lee, C.-T., Liu, H.-T., Chen, J.-B., Chiu, C.-H., Chen, C.-H., & Chuang, F.-R. (2014). Nosocomial extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in hemodialysis patients and the implications for antibiotic therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 28, 3 – 7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.07.012>
- Zanetti, G., Bally, F., Greub, G., Garbino, J., Kinge, T., Lew, D., Romand, J.A., Bille, J., Aymon, D., Stratchounski, L., Krawczyk, L., Rubinstein, E., Schaller, MD., Chiolerio, R., Glauser, M.P. & Cometta, A. (2003). Cefepime Study Group. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 47(11):3442.