

Miriam García-Gómez<sup>1,2</sup>  
Laura Guío<sup>1,2</sup>  
José Luis Hernández<sup>2,3</sup>  
Begoña Vilar<sup>2,3</sup>  
José Ignacio Pijoán<sup>2,4,5</sup>  
José Miguel Montejo<sup>1,2</sup>

## Bacteriemias por enterobacterias productoras de beta-lactamasas (BLEE, AmpC y carbapenemasas): asociación con los cuidados sanitarios y los pacientes oncológicos

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Cruces, Bizkaia, España.

<sup>2</sup>BioCruces Health Research Institute.

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Cruces, Bizkaia, España.

<sup>4</sup>Unidad de Epidemiología Clínica y Soporte Metodológico, Hospital Universitario Cruces, Bizkaia, España.

<sup>5</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España.

### RESUMEN

**Introducción.** Las bacteriemias por enterobacterias multirresistentes suponen un gran motivo de preocupación actualmente. Para conocer el impacto de dichas infecciones en nuestra área, realizamos el presente estudio.

**Método.** Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE y otras beta-lactamasas (BE-BL) ingresados en el Hospital Universitario Cruces durante 2 años. Estudio descriptivo y análisis de mortalidad y por subgrupos, con especial atención a los pacientes oncológicos.

**Resultados.** Durante el periodo estudiado, se diagnosticaron 3.409 episodios de bacteriemia, de los cuales 124 (3,6%) fueron BE-BL. El 40,3% de los casos fueron de origen nosocomial, el 15,3% comunitario y el 44,4% asociados a cuidados sanitarios. El 44,4% de la cohorte presentaba cáncer. La presencia de *E. coli* fue mayoritaria en las BE-BL de cualquier foco (83%). El 58,1% recibió un tratamiento empírico inadecuado. La mortalidad a los 7 días fue del 10,5% y a los 30 días del 21,8%. Ninguna de las variables analizadas mostró asociación con la mortalidad a los 7 y 14 días, aunque la presencia de cáncer de órgano sólido ( $p=0,032$ ) así como de infección por VIH en estadio avanzado ( $p=0,027$ ), se asociaron con una mayor mortalidad a los 30 días.

**Conclusiones.** Más de la mitad de los casos de BE-BL fueron de origen extra-hospitalario, y dentro de ellos, fueron mayoritarios los casos asociados a cuidados sanitarios. A pesar de que más de la mitad de los pacientes recibieron un tratamiento antibiótico empírico inadecuado, este hecho no se asoció a mayor mortalidad; encontrándose únicamente una asociación entre mortalidad a los 30 días y presencia de neoplasia sólida subyacente o de VIH avanzado.

**Palabras clave:** Beta-lactamasas de Espectro Extendido; Bacteriemia; Infección asociada a cuidados sanitarios.

### Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and other beta-lactamases (ampC and carbapenemase) producing *Enterobacteriaceae*: association with health-care and cancer

#### ABSTRACT

**Introduction.** Bloodstream infections due to multiresistant *Enterobacteriaceae* are a major matter of concern nowadays. The present study evaluated the impact of these infections in our area.

**Methods.** Prospective observational study of a cohort of patients with bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and other beta-lactamases producing organisms among hospitalized patients in Cruces Hospital for 2 years. We conducted a descriptive analysis, a subgroup analysis (cancer vs. non-cancer patients) and a mortality analysis.

**Results:** During the study period, 3409 episodes of bacteraemia were diagnosed, of which 124 (3.6%) were ESBL and other beta-lactamases producing *Enterobacteriaceae*. 40.3% of the cases were nosocomial, 15.3% community acquired and 44.4% were health-care associated. 44.4% of the cohort had cancer as underlying disease. The most commonly isolated organism was *E. coli* (83% of cases), regardless of the source of infection. 58.1% of patients received inadequate empirical therapy. 7 day-mortality was 10.5% and 30 day-mortality was 21.8%. None of the analyzed variables showed association with 7 and 14 day-mortality, but the presence of solid cancer ( $p=0.032$ ) and advanced HIV infection ( $p=0.027$ ), were significantly associated with higher 30 day-mortality.

**Conclusions.** More than half of bacteraemia episodes affected outpatients and most of them were health-care associated episodes. Even though more than half of the patients received inadequate empirical treatment, this was not related to higher mortality. We only found an association between 30 day-mortality and the presence of underlying solid malignancy or advanced HIV infection.

**Keywords:** Extended-Spectrum Beta-Lactamases; Bacteraemia; Health-care associated infections.

Correspondencia:  
Dra. Miriam García Gómez.  
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Cruces.  
Plaza de Cruces s/n, 48903, Barakaldo, Bizkaia, España.  
Email: miriam.garciagomez@osakidetza.net

## INTRODUCCIÓN

Las beta-lactamasas (BL) se han convertido en uno de los mecanismos de resistencia más importantes de las bacterias gramnegativas (BGN) en las últimas décadas. Dentro de ellas, las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), las beta-lactamasas tipo AmpC y las carbapenemasas suponen un gran problema en la actualidad, debido a las limitaciones terapéuticas eficaces para su erradicación. El último informe de la European Center for Disease Prevention and Control alerta de un aumento general de la resistencia a los antimicrobianos en toda Europa en los patógenos gramnegativos vigilados<sup>1</sup>. Hay múltiples factores de riesgo asociados a la adquisición de infecciones por BGN productores de BL que, según los estudios publicados, difieren en función del origen nosocomial o comunitario de las mismas. A pesar de que existen resultados contradictorios en las publicaciones, hay una gran coincidencia en que estas infecciones multirresistentes confieren un peor pronóstico al cuadro clínico<sup>2-8</sup>. La presencia de cáncer como factor de riesgo se ha analizado ampliamente en estudios previos, observándose una mayor frecuencia de tratamiento antibiótico empírico inadecuado y una mayor mortalidad, especialmente en el caso de neoplasias sólidas<sup>9-12</sup>. El objetivo del presente estudio fue describir las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y terapéuticas de una cohorte de pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE y otras beta-lactamasas (BE-BL) en nuestro centro, y analizar los factores pronósticos asociados a mortalidad, particularmente en la cohorte de pacientes con cáncer.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Selección de casos y diseño del estudio.** Se trata de un estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes

con BE-BL ingresados en nuestro hospital durante un periodo de tiempo de 2 años (abril 2011- abril 2013). El Hospital Universitario Cruces es un centro terciario situado en Barakaldo, en la provincia de Bizkaia, con unas 900 camas y más de 50.000 ingresos anuales, que atiende a una población de más de 370.000 habitantes. Es además hospital de referencia regional en Cirugía Cardíaca Infantil, Trasplante Renal, Trasplante Hepático y Grandes Quemados. Se recogió información de la historia clínica de los pacientes en una base de datos informatizada y con variables pre-definidas. Para el análisis, cada episodio de BE-BL se consideró un caso. Las variables estudiadas se describen en la tabla 1. Dado que el estudio era observacional, y no de intervención, el manejo clínico del episodio infeccioso lo realizó su médico responsable, sin que los investigadores del estudio ejercieran ninguna influencia sobre las decisiones diagnóstico-terapéuticas.

**Definiciones.** De forma simplificada hablaremos de bacteriemias por enterobacterias productoras de beta-lactamasas (BE-BL), sin especificar el tipo de BL (BLEE, AmpC o carbapenemasa), salvo en el apartado específico de microbiología. Clasificamos las bacteriemias según su lugar de adquisición en: comunitarias, asociada a cuidados sanitarios, y nosocomiales. Consideramos de origen nosocomial a aquellas bacteriemias que tuvieron lugar a partir de las 48 horas desde el ingreso hospitalario y bacteriemia asociada a cuidados sanitarios (ACS) a las que cumplían alguno de los siguientes criterios: ingreso (de > 48 horas de duración) en un hospital de agudos en los últimos 3 meses; atención especializada en hospitalización domiciliaria u hospital de día en el mes previo a la bacteriemia (incluyendo la realización de procedimientos endoscópicos digestivos y/o urinarios y/o otros procedimientos invasivos como sondaje vesical o catéteres intravenosos); y hemodiálisis en el último mes o pacientes residentes en centros socio sanitarios o de crónicos. Las bacteriemias que no cumplían ninguna de las características anteriores fueron clasificados como comu-

Tabla 1	Variables estudiadas	
Datos demográficos	Edad, sexo	
Datos del paciente	Origen	Comunitario, nosocomial, asociado cuidados sanitarios
	Comorbilidad	Índice de Charlson, IRC, DM
	Inmunosupresión	Cáncer (sólido/hematológico), trasplante, quimioterapia activa, corticoterapia, tratamiento biológico, VIH estadio 3
Datos clínicos	Gravedad del episodio	Pitt score, presencia de sepsis/shock séptico
	Foco de origen de la bacteriemia, tratamiento antibiótico empírico, tratamiento antibiótico dirigido, adecuación del tratamiento antibiótico, tiempo de instauración del tratamiento definitivo, estancia media	
Datos microbiológicos	Mortalidad	Temprana Tardía
		Tipo de enterobacteria
		Tipo de beta-lactamasa Antibiograma

IRC: insuficiencia renal crónica, DM: diabetes mellitus

nitarias (tienen su origen en la comunidad y es detectada dentro de las primeras 48 horas de hospitalización, no mediando durante ese periodo ninguna actividad asistencial que pueda haberla inducido)<sup>2,13,14</sup>. La severidad de la infección fue evaluada en el momento de la instauración de la bacteriemia mediante el índice de "Pittsburgh Bacteremia Score". Sepsis grave y shock séptico: definidos según los criterios de consenso de la International Sepsis Definitions Conference<sup>15</sup>. Insuficiencia renal crónica (IRC): pérdida irreversible de la función renal calculada como un filtrado glomerular < 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos en sangre <1000 células/mm<sup>3</sup>. Incluimos dentro del grupo de inmunosupresión a aquellos pacientes en tratamiento quimioterápico activo, tratamiento corticoideo (>15 mg/día durante más de 15 días), tratamiento con inmunosupresores clásicos y fármacos biológicos, neutropenia de cualquier origen e infección por VIH estadio 3. Tratamiento empírico y definitivo adecuado: administración de un régimen terapéutico como tratamiento empírico o definitivo, respectivamente, que contenga al menos un antibiótico activo frente al microorganismo (demostrado mediante sensibilidad *in vitro*)<sup>16</sup>. Retraso de tratamiento adecuado: tiempo (días) transcurridos entre el diagnóstico de bacteriemia y la instauración de tratamiento específico adecuado. Estancia hospitalaria: días transcurridos desde el episodio de bacteriemia hasta el alta hospitalaria o fallecimiento en el centro. Mortalidad precoz: muerte por cualquier causa en los 7 primeros días tras el diagnóstico de bacteriemia. Mortalidad tardía: muerte por cualquier causa en los 30 días tras el diagnóstico de bacteriemia.

**Estudio microbiológico.** Procesamiento de hemocultivos: Los hemocultivos se procesaron por el sistema BACTEC 9240 (Becton-Dickinson). Pruebas de identificación bacteriana y sensibilidad antibiótica: Todas las enterobacterias se identificaron y se estudió la sensibilidad por el sistema automatizado VITEK 2 (BioMérieux). La interpretación de la sensibilidad se realizó siguiendo los criterios del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Pruebas fenotípicas de confirmación de BLEE: Para la confirmación fenotípica de BLEE se utilizó el test de sinergismo con ácido clavulánico. Para ello realizamos dos técnicas: prueba de sinergia de doble disco y con tiras de E-test®. En el caso de la *Klebsiella oxytoca* con un perfil compatible con hiperproducción de k1, resistencia a ceftriaxona y aztreonam pero sensibilidad mantenida a ceftazidima, se enviaron al centro de referencia para estudio molecular de BLEE. En ausencia de detección de éstas se consideró hiperproducción de k1. Pruebas fenotípicas de confirmación de AmpC: Para la confirmación fenotípica de AmpC se utilizó la prueba del sinergismo con cloxacilina. Pruebas fenotípicas de detección de CBPM: Se utilizó el test de Hodge modificado (siguiendo las normas del CLSI), que detecta cualquier tipo de carbapenemasa, y pruebas de sinergismo con EDTA, que son específicas de las metalo-beta-lactamas. Todas las cepas sospechosas de ser productoras de CBPM, AmpC y k1 hiperproducida se enviaron al centro de referencia Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid para su estudio molecular.

**Análisis de los datos (análisis estadístico).** Los datos

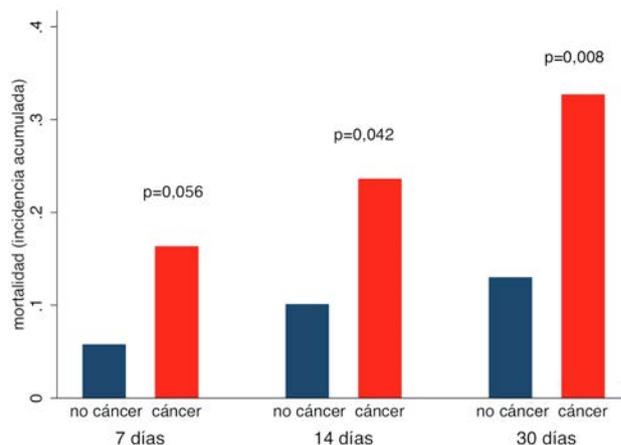
fueron analizados mediante el software estadístico Stata v12.1 (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP). Las variables categóricas se describen como frecuencias (%) y las continuas como medias con desviación estándar (DE) o medianas con rangos en función de las características distribucionales de los datos. Para evaluar la existencia de potenciales predictores de la mortalidad se utilizaron modelos de regresión logística binaria con la muerte a los 7, 14 y 30 días respectivamente como variables respuesta. Se evaluaron los siguientes factores pronósticos potenciales: la existencia de cáncer y tipo (sólido o hematológico), neutropenia, exposición a tratamiento quimioterápico, corticoterapia y/o tratamientos inmunosupresores y biológicos, la existencia de una infección por VIH estadio C3 y el estado de receptor de un trasplante. Aquellos factores que de forma bivariante presentaban una  $p < 0,2$  en su asociación con la mortalidad fueron incluidos en un modelo de regresión múltiple. El nivel de significación estadística para cada variable en el modelo final fue del 5%. Se excluyó del análisis de mortalidad a 6 pacientes en los que no se instauró tratamiento antibiótico, dado que se adoptaron medidas paliativas debido a su enfermedad de base (análisis de mortalidad en 118 pacientes).

## RESULTADOS

**Análisis descriptivo.** Durante el periodo estudiado, se diagnosticaron en nuestro Hospital 3.409 episodios de bacteriemia, de los cuales 1.208 (35,4%) fueron causados por enterobacterias y 124 episodios fueron causados por enterobacterias portadoras de BL, lo que supone el 3,6 % de las bacteriemias totales y el 10,3% de las bacteriemias por enterobacterias. De los 124 casos de BE-BL detectados, 80 (64,5%) fueron en varones y 44 (35,5%) en mujeres. La edad media fue de  $68,2 \pm 15,4$  años. El 40,3% (50 casos) de los casos fueron de origen nosocomial, el 15,3% (19 casos) comunitario y el 44,4% (55 casos) fueron ACS. La mediana del Índice de Charlson fue de 4,5 (rango 0-13), siendo más bajo en mujeres (mediana 4) que en varones (mediana 5), aunque sin significación estadística. Respecto al Pitt Score, la mediana fue de 2 (rango 0-10). El 38,7% de las bacteriemias (48 casos) debutaron como sepsis grave/shock séptico. Los focos de bacteriemia más frecuentes fueron el urinario y el biliar (en ambos 53 casos: 42,7%), seguidos del de piel y partes blandas (7 casos: 5,7%), respiratorio (6 casos: 4,8%), dispositivo intravascular (3 casos: 2,4%) y otros (2 casos: 1,6%). En mujeres fue más frecuente el foco digestivo (21/44) y en los hombres el urinario (39/80) seguido del digestivo (32/80). Cincuenta y cinco pacientes (44,4%) presentaban cáncer (38 sólidos, 17 hematológicos), 35 pacientes eran diabéticos (28,2%) y 25 pacientes sufrían insuficiencia renal crónica (20,2%). Diez pacientes habían recibido un trasplante de órgano sólido: 8 renal, 1 hepático y 1 pulmonar. Treinta y un pacientes (25%) estaban inmunodeprimidos, de los cuales 11 recibían tratamiento quimioterápico (8,9%), 17 corticoterapia (13,7%), 10 terapia biológica (8%) y 4 presentaban infección por VIH estadio 3 (3,2%). La caracterización microbiológica y la sensibilidad antibiótica *in vitro* quedan recogidas en las tablas

2 y 3, respectivamente. La presencia de *E. coli* fue mayoritaria en las BE-BL de cualquier foco (83%). Destaca la presencia de *K. pneumoniae* en pacientes con trasplante renal y en los tratados con corticoterapia, respecto a otros gérmenes, así como su ausencia en otros tipos de poblaciones consideradas clásicamente de riesgo para este microorganismo (neutropénicos, oncohematológicos y diabéticos). Respecto al tratamiento empírico, 52 pacientes (41,9%) fueron tratados con un beta-lactámico/inhibidor de beta-lactamasa, 37 (29,8%) con un carbapenémico, 23 (18,6%) con una cefalosporina, 8 (6,5%) con una fluoroquinolona y 2 (1,6%) con tigeciclina. Dos pacientes (1,6%) no recibieron ningún tratamiento antibiótico empírico debido a la situación clínica de gravedad que presentaban, habiéndose decidido por su médico responsable la limitación del esfuerzo terapéutico. Setenta y dos pacientes (58,1%) recibieron un tratamiento empírico inadecuado, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas por el hecho de pertenecer a un grupo específico de pacientes. En relación al tratamiento definitivo, 105 pacientes (84,7%) recibieron un carbapenémico, 7 (5,7%) un betalactámico/inhibidor de beta-lactamasa, 2 (1,6%) cotrimoxazol, 2 (1,6%) tigeciclina, 1 (0,8%) cefepima y otro (0,8%) ciprofloxacino. Doce pacientes (9,7%) de la cohorte no tenían un tratamiento definitivo adecuado, 6 (4,8%) de los cuales no recibieron ningún antibiótico, al ser adoptada en estos casos una actitud paliativa por su médico correspondiente por tratarse de situaciones clínicas terminales. En cuanto al tiempo hasta la instauración del régimen definitivo adecuado, se consiguió en las primeras 48 horas en el 72,3% de los casos, y más allá de las primeras 48 horas en el 27,7%. La mediana de estancia hospitalaria fue de 18,5 días (rango 0-132 días). La mortalidad precoz fue del 10,5% y la tardía del 21,8%, existiendo una mortalidad tardía superior en varones (25% vs. 15,9%) sin significación estadística ( $p=0,241$ ). En la tabla 4 se recogen los datos de mortalidad en función del lugar de adquisición de la bacteriemia.

**Análisis por subgrupos (oncológicos vs. no oncológicos).** De los pacientes oncológicos, 36 (65,4%) eran varones y 19 (34,6%) mujeres, con una media de edad de  $65,2 \pm 15,0$  años vs.  $70,6 \pm 15,4$  años de los pacientes no oncológicos ( $p=0,053$ ). Las características basales de ambos subgrupos, así como su análisis comparativo quedan reflejados en la tabla 5. Cabe mencionar que en el grupo de pacientes oncológicos el origen más frecuente de la bacteriemia fue el digestivo, mientras que en los no oncológicos fue el urinario, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,002$ ). La mediana del Pitt Score en los pacientes oncológicos fue de 2 (rango 0-9) mientras que en pacientes no oncológicos fue de 1 (rango 0-10), con una significación estadística marginal ( $p=0,060$ ). Treinta y cinco pacientes del grupo oncológico (63,6%) recibieron un tratamiento empírico inadecuado frente a 37 pacientes de grupo no oncológico (53,5%), sin existir significación estadística. Tampoco existieron diferencias en el tiempo de retraso de instauración de tratamiento definitivo entre ambos grupos. La mediana de estancia hospitalaria en pacientes oncológicos fue de 17 días (rango 0-132) vs. 20 días (rango 1-126) en pacientes no oncológicos ( $p=0,474$ ). La mortalidad fue mayor en



**Figura 1** Mortalidad a los 7,14 y 30 días en pacientes oncológicos vs. no oncológicos

**Tabla 2** Caracterización microbiológica

Microorganismo productor de BE-BL	Total de aislamiento (n=124)
<i>Escherichia coli</i>	104 (83,9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (9,7%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 (3,2%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (1,6%)
<i>Citrobacter</i> spp.	1 (0,8%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0,8%)

BE-BL = Bacteriemias por enterobacterias productoras de beta-lactamasas

**Tabla 3** Sensibilidad antibiótica *in vitro*

Agente antimicrobiano	Total de cepas sensibles aisladas (n=124)
Amikacina	104 (83,9%)
Gentamicina	86 (69,4%)
Ciprofloxacino	25 (20,1%)
Cotrimoxazol	39 (31,4%)
Imipenem	123 (99,2%)

pacientes oncológicos en comparación con los no oncológicos en los tres puntos temporales estudiados aunque esta diferencia fue estadísticamente significativa solo a los 14 ( $p=0,042$ ) y los 30 días ( $p=0,008$ ) (figura 1).

**Análisis de mortalidad.** Se realizó un análisis de mortalidad a los 7, 14 y 30 días desde el diagnóstico de bacteriemia para tratar de identificar las variables asociadas con mortalidad. Se excluyó del análisis a 6 pacientes en los que no se

Mortalidad	Nosocomial	Comunitaria	Asociada a cuidados sanitarios	Global
Día 7	7/50 (14%)	1/19 (5,2%)	5/55 (9%)	13/124 (10,5%)
Día 14	9/50 (18%)	1/19 (5,2%)	10/55 (18,2%)	20/124 (16,1%)
Día 30	13/50 (26%)	3/19 (15,8%)	11/55 (20%)	27/124 (21,8%)

	Oncológicos (n=55)	No oncológicos (n=69)	p*
<b>Lugar de adquisición</b>			
Asociada a cuidados sanitarios	24 (43,64%)	31 (44,93%)	0,16
Comunitaria	5 (9,09%)	14 (20,29%)	
Nosocomial	26 (47,27%)	24 (34,78%)	
<b>Foco de origen</b>			
Urinario	14 (25,45%)	39 (56,52%)	0,002
Intestinal	30 (54,55%)	23 (33,33%)	
Partes blandas	3 (5,45%)	4 (5,80%)	
Respiratorio	3 (5,45%)	3 (4,35%)	
Asociado a catéter	3 (5,45%)	0	
Otros	2 (3,64%)	0	
<b>Microorganismo BE-BL</b>			
<i>E. coli</i>	48 (87,27%)	56 (81,16%)	0,16
<i>K. pneumoniae</i>	2 (3,64%)	10 (14,49%)	
<i>K. oxytoca</i>	2 (3,64%)	2 (2,90%)	
<i>E. cloacae</i>	1 (1,82%)	1 (1,45%)	
<i>Citrobacter spp.</i>	1 (1,82%)	0	
<i>P. mirabilis</i>	1 (1,82%)	0	
<b>Tratamiento empírico</b>			
No tratamiento empírico	2 (3,64%)	0	0,45
Carbapenémicos	16 (29,09%)	21 (30,43%)	
BLBLI	23 (41,82%)	29 (42,03%)	
Cefalosporinas	9 (16,36%)	14 (20,29%)	
Fluoroquinolonas	3 (5,45%)	5 (7,25%)	
Tigeciclina	2 (3,64%)	0	
<b>Tratamiento definitivo</b>			
No tratamiento definitivo	5 (9,09%)	2 (2,90%)	0,29
Carbapenémicos	45 (81,82%)	60 (86,96%)	
BLBLI	3 (5,45%)	4 (5,80%)	
Cotrimoxazol	0	2 (2,90%)	
Fluoroquinolonas	1 (1,82%)	0	
Tigeciclina	1 (1,82%)	0	
Cefepima	0	1 (1,45%)	

instauró tratamiento antibiótico, dado que se adoptaron medidas paliativas debido a la gravedad de su enfermedad de base (n=118). Ninguno de los potenciales predictores evaluados se asoció significativamente a mortalidad precoz en el análisis univariante ni en el multivariante. En cuanto a la mortalidad en el día 14, se encontró

únicamente una tendencia a mayor mortalidad de los pacientes con VIH avanzado (p= 0,069), sin que esta asociación fuera estadísticamente significativa. En el análisis multivariante de mortalidad a los 30 días, la presencia de cáncer o infección por VIH en estadio avanzado se asoció significativamente con una mayor mortalidad (neoplasia sólida, p= 0,032; VIH estadio 3, p=0,027).

## DISCUSIÓN

Todos los autores europeos describen un aumento notable en los últimos años de las infecciones por enterobacterias productoras de BL<sup>17-20</sup>. Durante el año 2000 un estudio español multicéntrico<sup>19</sup> de infecciones por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, objetivó una prevalencia de BLEE del 2,7% en *K. pneumoniae* y del 0,5% en *E. coli*. En 2006, se desarrolló un segundo estudio nacional comparativo, constatándose un incremento considerable de su prevalencia: 5,04% en *K. pneumoniae* y 4,04% en *E. coli*<sup>20</sup>. Unido a este incremento en su prevalencia, se ha observado un cambio en la epidemiología de estas infecciones. Así, a finales de los años 90, la mayoría de las cepas productoras de BLEE estaban relacionadas con brotes nosocomiales y raramente asociadas a infecciones adquiridas en la comunidad; la prevalencia de producción de BLEE era mayor en cepas de *K. pneumoniae* que en *E. coli*<sup>17,18,20</sup>. Esta situación ha cambiado en los últimos años y la mayoría de cepas BLEE aisladas, son ahora *E. coli*, de origen comunitario y asociadas a infecciones urinarias<sup>2,21</sup>. También se describe una mayor incidencia de estas infecciones en centros de crónicos y asociadas a cuidados sanitarios<sup>18</sup>. Esto es especialmente preocupante, ya que refleja la cada vez mayor participación de los patógenos multirresistentes en infecciones adquiridas en la comunidad, hecho que podría asociarse a una mayor morbi-mortalidad. Ya en el 2006, Rodríguez-Baño et al. describen

\* test exacto de Fisher, BIBLI= beta-lactámico/inhibidor de beta-lactamasas.

en un estudio de bacteriemias por *E. coli* BLEE que el 49% de los casos fueron nosocomiales, el 19% comunitarias puras, siendo el 32% de los casos restantes asociados a los cuidados sanitarios<sup>21</sup>. Este nuevo escenario epidemiológico, también se observa en nuestro estudio, ya que más de la mitad de BE-BL fueron de origen extrahospitalario: el 44,4% estaban asociados a cuidados sanitarios y el 15,3% eran puramente comunitarias, siendo *E. coli* el germen implicado en casi el 85% de los casos.

Las opciones de tratamiento en las infecciones causadas por estos microorganismos son limitadas, ya que presentan resistencia a cefalosporinas (excepto cefamicinas), penicilinas de amplio espectro y aztreonam. Además, con frecuencia, los plásmidos que codifican esta resistencia portan genes de resistencia a otros antibióticos, como las quinolonas, aminoglucósidos y cotrimoxazol, y el fenómeno de resistencia cruzada es muy frecuente<sup>1,18,21-23</sup>. Esta multiresistencia dificulta enormemente la selección de un tratamiento adecuado<sup>17</sup>. Estudios españoles de los últimos años<sup>21,24</sup> describen resistencias de *E. coli* BLEE a ciprofloxacino de 68-89%, y a cotrimoxazol de 64-82%, datos concordantes con los de nuestro estudio, con resistencias a quinolonas y cotrimoxazol de 79,8% y 68,6% respectivamente. Por tanto, el uso de ambos grupos de antibióticos en regímenes empíricos no estaría indicado. Asimismo, existen datos insuficientes para recomendar su uso en el tratamiento definitivo de estas infecciones<sup>8</sup>, aunque podrían considerarse como alternativa a los carbapenémicos si se demuestra su susceptibilidad *in vitro*<sup>8,23,25</sup>. Teniendo en cuenta la evidencia disponible, los carbapenémicos deberán ser considerados los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones graves causadas por estos microorganismos<sup>8</sup>.

Otro aspecto importante a destacar es el hecho de que casi un 45% de nuestra cohorte presentaba neoplasia como enfermedad de base, fenómeno descrito también por otros autores<sup>5</sup>. Un estudio español publicado por Gudiol et al. en 2008 realizado en pacientes con neoplasias (sólidas y hematológicas) mostraba que los pacientes con bacteriemia por *E. coli* BLEE recibían más frecuentemente un tratamiento empírico inadecuado que aquellos con bacteriemia por *E. coli* no BLEE, y que el primer grupo se asociaba con mayor tasa de mortalidad global, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas<sup>9</sup>. Kang et al., en cambio, describen en una población con neoplasias hematológicas una mortalidad significativamente mayor en los pacientes con bacteriemia por BLEE frente a bacteriemia no BLEE (44,8% vs. 14,2%, respectivamente;  $p < 0,001$ )<sup>11</sup>. En nuestro estudio, los pacientes oncológicos presentaban una mortalidad significativamente mayor a los 30 días desde el diagnóstico de bacteriemia en comparación al grupo no oncológico. Esta diferencia se debe principalmente a la alta mortalidad de los pacientes con tumores sólidos.

Existe gran controversia respecto a las implicaciones pronósticas que tienen las BE-BL, ya que así como algunos estudios no encuentran una asociación significativa entre su presencia y un mayor fracaso terapéutico o mortalidad<sup>24</sup>, otros concluyen que la presencia de estos organismos confiere peor pronóstico al cuadro clínico<sup>2-8,26</sup>. Para varios autores, la mortalidad en bacteriemias por estos microorganismos multirre-

sistentes se relaciona con el uso de un tratamiento empírico inadecuado<sup>2,5,6,12,21,26</sup>; con la severidad de la infección<sup>2,11,26</sup> y con la presencia de enfermedad de base grave (fundamentalmente cáncer) y/o coexistencia de varias comorbilidades<sup>5</sup>. En nuestro estudio, las enfermedades de base son las que más influyen en la mortalidad, asociándose de forma significativa con mortalidad a los 30 días el hecho de tener un cáncer de estirpe sólida o padecer infección por VIH en estadio avanzado. Es importante mencionar que a pesar de que el 58,1% de los pacientes del presente estudio recibiera un tratamiento empírico inadecuado, este hecho no se asoció con una mayor mortalidad.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son su naturaleza observacional, el ser unicéntrico, el no disponer de un grupo control de comparación, el tamaño muestral que no permite un análisis detallado de determinados subgrupos y la ausencia de tipificación genotípica del tipo de BLEE.

Se puede concluir que en nuestro medio, más de la mitad de las BE-BL fueron de origen extra-hospitalario, siendo la población asociada a cuidados sanitarios y la de pacientes con neoplasia sólida subyacente las más representadas en la cohorte, mostrando estos últimos además una mayor mortalidad tardía respecto a otros grupos. Otros factores, como la presencia de VIH avanzado se asociaron también a mayor mortalidad a los 30 días. Más de la mitad de los pacientes recibieron un tratamiento antibiótico empírico inadecuado, no obstante, este hecho no se asoció en nuestro estudio a mayor mortalidad.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la realización de este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. European Antimicrobial Surveillance System (EARSS) data. En <http://www.earss.rivm.nl>.
2. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruiz M, Peña C. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. Clin Infect Dis 2010; 50:40-8.
3. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:1257-62.
4. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 913-20.
5. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Treccarichi EM, Posteraro B, Fiori R. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:1987-94.
6. Peña C, Gudiol C, Calatayud L, Tubau F, Domínguez MA, Pujol M. et

- al. *Infections due to Escherichia coli* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect* 2008; 68: 116 – 22.
7. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42: S164-S172.
  8. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Triguero 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33:337.e1-337.e21
  9. Gudiol C, Calatayud L, García-Vidal C, Lora-Tamayo J, Cisnal M, Duarte R. et al. Bacteraemia due to extended- spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:333-41.
  10. Gudiol C, Tubau F, Calatayud C, García-Vidal C, Cisnal M, Sánchez-Ortega I. et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 657-63.
  11. Kang CI, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song JH. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol* 2012; 91:115-21.
  12. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo P. et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* 2009; 58:299- 307.
  13. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert- Lleti M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25:111-30.
  14. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Healthcare- associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137:791-7.
  15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6.
  16. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 20th informational supplement (CLSI document M100-S20). Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute, 2010.
  17. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health problem. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:159-66.
  18. Cantón R. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:S144-S153.
  19. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L, Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH- BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:77-82.
  20. Angel Díaz M, Ramón Hernández J, Martínez Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A, Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (Proyecto GEIH- BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:503-10.
  21. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Ríos MJ. et al. Bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *E. coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1407 – 14.
  22. Livermore DM. Defining an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 3-10.
  23. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 320-6.
  24. Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi I, Orden B. et al. High-level of cefotaxime and ceftazidime resistance in *Escherichia coli*: spread of clonal and unrelated isolates between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2359-66.
  25. Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB. et al. Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 860-67.
  26. Lee CI, Lee NY, Yan JJ, Lee HC, Ko NY, Chang CM. et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing phenotype signifies a poor prognosis for patients with cefpodoxime-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42:303-9.