

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**EPIDEMIOLOGIA DE LAS BACTERIEMIAS POR *E. COLI* EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MEXICO EN
UN PERIODO DE 12 MESES.**

TESIS QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

KATHIA SUSANA ZAMUDIO OSUNA

ASESOR:

DR. ARTURO GALINDO FRAGA

COASESOR:

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

MÉXICO D.F. DICIEMBRE 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorización:

Dr. Arturo Galindo Fraga

Médico Adscrito del Departamento de Infectología

Tutor de Tesis

Dr. Alfonso Guías Herrero

Profesor Titular de Medicina Interna

Cotutor de Tesis

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza

AGRADECIMIENTOS

Agradezco y dedico esta tesis a mis papás y a mis hermanos, porque de distinta forma me ayudaron a ser lo que soy y han confiado todo el tiempo en mí.

A Gabriel por no soltarme, por apoyarme en todo momento y por las tardes de estudio en las que nos hemos dicho lo feliz que somos juntos.

A Eloisa, quien “siempre desde algún lugar” me da su apoyo y mis jalones de orejas.

A Elvis y Manfredo, por ser los seres más nobles y cómo dice mi Gabicho... no hacen otra cosa más que amarnos.

A mi amigo y tutor Arturo Galindo, por su paciencia, sus consejos y por ser mi guía en este trabajo.

A todos mis maestros de este Instituto, en especial a los doctores, Alfonso Gulias, Raúl Rivera y Armando Flores por su confianza y sus conocimientos.

Y a todos mis compañeros de este Instituto de quienes aprendí y con quienes compartí no solo el conocimiento de la medicina, sino también el valor de la amistad y la unión en todo momento.

ÍNDICE

Introducción.	5
Antecedentes.	6
Justificación.	21
Hipótesis.	22
Objetivos.	22
Material y métodos.	23
Resultados.	27
Análisis y conclusiones.	48
Referencias.	51

INTRODUCCIÓN

Las infecciones en el intravasculares actualmente ocupan el lugar número 13 como causa de muerte en Estados Unidos (1). La bacteriemias por gramnegativos, son complicaciones graves de las infecciones bacterianas y conllevan una alta morbilidad y mortalidad, a pesar de los avances en los cuidados de soporte y potentes antimicrobianos actuales. (2)

Escherichia coli representa uno de los bacilos gramnegativos aislado en sangre con mayor frecuencia; puede originar infecciones severas y asociarse con una alta mortalidad en algunos pacientes.

La bacteriemia por *E.coli* puede originarse como una infección primaria, de cualquier sitio extraintestinal, de un dispositivo percutáneo o puede resultar del incremento de la permeabilidad de la mucosa intestinal vista en algunos pacientes.

E coli se aísla en un 17 a 37 % de los casos de bacteriemias, y es el bacilo gramnegativo más frecuentemente aislado de la sangre en el contexto ambulatorio y en pacientes hospitalizados por largo tiempo. El aislamiento de *E coli* en la sangre es la mayor parte de las veces clínicamente significativo y típicamente acompañado por el síndrome de sepsis, sepsis grave o choque séptico. (3)

Los cálculos basados en un estimado para sepsis severa por *E coli* (17% de todos los casos de sepsis grave) originaron un número de 40,000 muertes entre los pacientes afectados por este organismo en Estados Unidos en 2001. (3)

El tracto urinario es la principal fuente de bacteriemia por *E coli*, originando las dos terceras partes de los episodios. Es particularmente común en pielonefritis, obstrucción urinaria o instrumentación en presencia de orina infectada. El abdomen es el segundo origen más común; puede ser por afecciones clínicamente silentes y requiere muchas veces de su identificación por estudios de imagen. Los tejidos blandos, hueso e infecciones pulmonares son las otras fuentes comunes de bacteriemia por *E coli*. (3).

Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de estas infecciones en sangre, y recientemente para aquellas causadas por organismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que en la actualidad se han convertido en un serio problema, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, debido al incremento en su prevalencia a nivel mundial. Esto ha llevado a mayores fallas al tratamiento e incremento en la mortalidad.

ANTECEDENTES

La *bacteriemia*, se define como la presencia de bacterias en la sangre evidenciada por hemocultivo, que asociada con el cuadro de respuesta inflamatoria sistémica, resulta en componente importante del diagnóstico de sepsis severa o choque séptico. (4)

Dentro de las bacteriemias, los bacilos gramnegativos (BGN) representan un grupo etiológico importante como causa de sepsis severa, aislándose en 24 a 35% de todos los casos de bacteriemias en algunos estudios de Estados Unidos. La frecuencia de los BGN específicos responsables de las bacteriemias difiere si es adquirida en el hospital o en la comunidad y en el área geográfica del sitio de cuidado. Sin embargo, en la actualidad son un problema significativo tanto en infecciones hospitalarias como en las adquiridas en la comunidad. La sepsis ocasionada por los bacilos gramnegativos que da lugar a choque tiene una mortalidad tan alta como 30 a 50%. (3,5).

Características de *Escherichia coli*.

Escherichia coli pertenece al género *Escherichia*, un miembro de la familia de las *Enterobacteriaceae*. Fue descrita en 1885 y es la especie de anaerobio facultativo más común y el agente más comúnmente encontrado en el tracto gastrointestinal humano dentro de las enterobacterias. Usualmente, *E coli* se distingue de otros miembros de la familia por la capacidad de fermentar lactosa y otros azúcares y por producir indol a partir del triptófano. Además, la mayoría de las cepas son móviles.

Mientras que la mayoría de este tipo de bacterias reside sin causar daño en la luz del colon y parecen estar pobremente adaptadas para causar enfermedad en personas sanas, existen algunos tipos patógenos que pueden causar enfermedades específicas tanto en personas sanas como en quienes tienen compromiso en los mecanismos de defensa. Estos tipos de patógenos son *E coli* enterotoxigénica, enteropatogénica, enterohemorrágica, enteroinvasiva y enteroagregativa, los cuales son causa frecuente de diarrea en los humanos. Las cepas patogénicas difieren de los organismos comensales en que ellos producen factores de virulencia específicos de cada tipo, el cual puede ser codificado por bacteriófagos, sobre plásmidos o en fragmentos de cromosomas. A pesar del vasto repertorio de los factores de virulencia que pueden ser producidos por *E coli*, existen algunas características comunes de todas las cepas patógenas: estas incluyen las adhesinas de las fimbrias, los sistemas de secreción para exportar proteínas involucrados en la patogénesis y las toxinas. (6)

***E coli* extraintestinal (ExPEC).**

La mayoría de los aislamientos de *E coli* de infecciones de vías urinarias, del torrente sanguíneo, de líquido cefalorraquídeo y peritoneo (peritonitis bacteriana espontánea) son diferentes de las *E coli* comensales y de las cepas patógenas intestinales, en virtud de sus perfiles de factores de virulencia funcionalmente similares y de su origen clonal. Recientemente se ha propuesto que esas cepas extraintestinales se nombren como *E coli* extraintestinal (ExPEC).

La evaluación de un limitado número de cepas ha establecido que las ExPEC pueden causar también infecciones en heridas quirúrgicas, osteomielitis y miositis, pero el número de casos evaluados hasta la fecha es muy pequeño para asegurar esto. Actualmente se están realizando más estudios sobre la naturaleza de las *E coli* responsables de otras infecciones extraintestinales. (6)

Como la *E coli* comensal (pero en contraste con el patógeno intestinal), la ExPEC es frecuentemente encontrada en la flora normal del intestino y no causa

gastroenteritis en humanos. Aunque la adquisición de una cepa de ExPEC por el huésped es un prerrequisito para la infección por esta bacteria, no es el paso limitante, sino más bien lo es el ingreso de la bacteria a algún sitio extraintestinal estéril (peritoneo, pulmón, tracto urinario), proveniente de un sitio colonizado por esta bacteria (colon, vagina, orofaringe). Las cepas de ExPEC tienen genes adquiridos que codifican diversos factores de virulencia extraintestinal, que les permiten causar infección fuera del tracto gastrointestinal tanto en sujetos normales como en inmunocomprometidos. Esos genes de virulencia son en su mayor parte distintos de aquellos que permiten a cepas patogénicas causar enfermedad gastrointestinal. Todos los grupos de edad, todos los tipos de huéspedes y casi todos los órganos y sitios son susceptibles a la infección por ExPEC. Personas previamente sanas infectadas con ExPEC pueden llegar a presentar enfermedad grave o incluso morir por esta; sin embargo, los resultados adversos son más prevalentes en pacientes con anomalías en el sistema inmunológico. (6,7)

E coli es el bacilo gramnegativo más común causante de infecciones extraintestinales ambulatorias, en casas de cuidados prolongados y en el escenario hospitalario. El tracto urinario es el sitio más frecuentemente infectado por *E coli* extraintestinal. Estas infecciones dan cuenta del 1% de las consultas ambulatorias en E.U. y son la segunda infección después de la de vías respiratorias como causa de hospitalización. El abdomen es el segundo sitio más frecuente de infección por esta bacteria, con una gran variedad de síndromes clínicos: peritonitis bacteriana espontánea, peritonitis asociada a diálisis, diverticulitis, apendicitis, abscesos viscerales, colangitis y colecistitis. En estas infecciones intraabdominales, *E coli* puede aislarse sola o con otros miembros de la flora intestinal, anaerobios facultativos.

Es uno de los patógenos responsables de neumonía, principalmente de origen nosocomial; de hecho, los bacilos gramnegativos son responsables de sólo el 2 a 5% de los casos de neumonía comunitaria, en parte porque esos organismos colonizadores transitorios de la orofaringe de una minoría de individuos sanos. En contraste, las tasas de colonización oral de *E coli* y otros bacilos gramnegativos

incrementan con la severidad de la enfermedad y con el uso de antibiótico, por lo que los bacilos gramnegativos son comunes como causa de neumonía entre personas en instituciones de cuidados prolongados y son la causa más frecuente (60-70%) de neumonía intrahospitalaria; particularmente en postoperados o en la unidad de cuidados intensivos, *E coli* es el 2º o 3er bacilo gramnegativo más frecuentemente aislado, y ocasiona hasta el 8% de ellas.

E coli es causa de meningitis en neonatos, pero es una causa muy poco frecuente de meningitis del adulto. Contribuye a infecciones polimicrobianas de úlceras por decúbito y úlceras en extremidades inferiores en diabéticos; es causa hasta del 10% de las osteomielitis adquiridas hematógicamente. También puede estar presente en el 8% de las infecciones de herida quirúrgica. En el caso de las bacteriemias, *E coli* pueden originarse de cualquiera de los sitios primarios de infección antes mencionados, o pueden surgir de una incrementada permeabilidad de la mucosa intestinal en algunos pacientes como neonatos, pacientes neutropénicos y en mucositis inducida por quimioterapia, en trauma y quemaduras.(3,7)

Bacteriemias por *E coli*

Frecuencia.

E coli es una de las bacterias gramnegativas aisladas con mayor frecuencia en los hemocultivos a nivel mundial, principalmente en las bacteriemias de origen comunitario, siendo en algunos estudios responsable de hasta el 76% de los casos de bacteriemias producidas por gramnegativos en este contexto, seguida por *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp* y *Enterobacter sp*. La frecuencia es menor en las bacteriemias nosocomiales, siendo responsable de solo el 13% de las ocasionadas por gramnegativos. Esta diferencia se basa en el hecho de que el tracto urinario es la fuente más común de bacteriemias por gramnegativos adquiridas en la comunidad. A este tipo de infección se agrega que *E coli* es de los principales patógenos que ocasionan infecciones intraabdominales, y bacteremias primarias o secundarias. (5,8)

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en el periodo de 1981 a 1992, se observó el aislamiento de *E coli* en 26% de todos los episodios de bacteriemias, siendo el organismo encontrado con mayor frecuencia, (9)

En otro hospital del norte del país se observó que la frecuencia de *E coli* en hemocultivos se incrementó de manera importante en los últimos años representando el 7.3% de todos los episodios de bacteriemias para el 2004, originando alrededor del 30% de las bacteriemias por bacilos gramnegativos (10).

Los estudios con grandes números de pacientes con bacteriemias por *E coli* han analizado su características epidemiológicas y reportan que el origen más frecuente son las vías urinarias y que su adquisición, por lo general, es en la comunidad; la tasa de mortalidad se ha reportado entre un 14 y un 20%, (11,12) aunque se ha visto que las bacteriemias polimicrobianas que incluyen *E coli* en algunos pacientes pueden tener mayor mortalidad y que la susceptibilidad antimicrobiana es un factor importante en el pronóstico de estas infecciones (12).

Resistencia Antibiótica.

A lo largo de la historia se han buscado nuevos fármacos eficaces con el objetivo de disminuir la morbilidad y mortalidad en paciente con infecciones graves por bacilos gramnegativos. En 1984 la norfloxacin dio inicio a la era de las fluoroquinolonas, las cuales son antibióticos con actividad para bacilos gramnegativos, utilizada especialmente para *Escherichia coli*. Inicialmente, las fluoroquinolonas se indicaron para infecciones del tracto urinario, pero su cómoda administración, su biodisponibilidad equiparable por vía intravenosa y oral y su amplio espectro, favorecieron su indicación como tratamiento empírico de otras infecciones y como profilaxis en algunos pacientes, como los que presentan hepatopatías o neutropenia. (13,14). Con el paso del tiempo, se han aislado cada vez con más frecuencia cepas de *E coli* resistentes a quinolonas en infecciones intrahospitalarias y comunitarias, lo cual se ha convertido en un problema mundial.

En Estados Unidos se tenía una tasa de resistencia a esta clase de fármacos en bacteriemias por *E coli* que variaba entre el 3.7 y 4.3%; sin embargo, en el 2002 se reportó en 13%. En España se ha encontrado en el 17%, mientras que en la India es mayor al 50% (11). En Londres se evaluó la resistencia a ciprofloxacino de *E coli* en sangre en un hospital entre 1995 y 2000; se encontró una prevalencia de resistencia a ciprofloxacino global de 2.1% en 1995, incrementándose a 6.5% en 2000. La resistencia a ciprofloxacino se observó en un 7.4% de las bacteriemias adquiridas en comunidad, comparada con un 8% de las nosocomiales.(12).

En un estudio realizado en Seúl publicado en 2001, donde se estudiaron los casos de resistencia a quinolonas en bacteriemias por *E coli* de 1993 a 1998, se encontró un incremento en la resistencia a este antibiótico de 6.7 a 24.6%, correlacionándose significativamente con el incremento en el uso de fluoroquinolonas en ese hospital. Además, se observó que el 63.5% de las cepas resistentes eran adquiridas en la comunidad. (16).

En nuestro país, la tasa de resistencia a quinolonas de *E coli* en sangre es alta. En un estudio realizado en Monterrey, en un período de 15 años (enero de 1990 a diciembre de 2004), se observó un incremento en el porcentaje de resistencia a ciprofloxacino en bacteriemias por *E coli*, desde 0% en el primer quinquenio, al 34% en el segundo y posteriormente llegando al 53% al final del estudio(11). Esta resistencia a quinolonas se ha visto relacionada con la mayor frecuencia de aislamientos multidrogoresistentes (alrededor de un 60% en algunos estudios), en comparación con los aislamientos susceptibles (13.8%).

En lo que respecta a otros antibióticos, en México la resistencia a carbapenémicos es de 0%, para ceftriaxona y amikacina varía ente 4 a 5%, observándose un incremento en la resistencia a gentamicina.

En E.U., se reportó en 2001 variaciones en la resistencia a cefalosporinas de tercera generación, que va desde 3.9 al 11.3% en las infecciones por bacteriemias intrahospitalarias (17). En el 2004 la resistencia a este mismo tipo de antibióticos para aislamientos en las Unidades de cuidados intensivos fue del 5.8% (18).

Betalactamasas

El mecanismo de resistencia más importante de *E coli*, así como del resto de los bacilos gramnegativos, es la producción de β -lactamasas. Estas enzimas bacterianas inactivan a los antibióticos β -lactámicos por hidrólisis, resultando con esto en componentes antibacterianos no efectivos. Existen además actualmente un tipo de betalactamasas que son clínicamente relevantes y permanecen como una importante causa de falla a la terapia con Cefalosporinas, denominadas Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE). Son un tipo de enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos. Son especialmente peligrosas debido a que los microorganismos que las producen, sólo son sensibles a carbapenémicos. (19)

Las BLEE fueron descritas en 1983, y aunque han sido identificadas en las *Enterobacteriaceas* y *Pseudomonadaceas* de diferentes partes del mundo, son más frecuentes en *K pneumoniae* y *E coli*. Son frecuentemente codificadas por genes localizados en plásmidos, que también pueden contener genes de resistencia a otros agentes antimicrobianos, como los aminoglucósidos, sulfonamidas, tetraciclinas y cloranfenicol. Además, estudios recientes han demostrado la co-transferencia de determinantes genéticos sobre los plásmidos productores de BLEE que confieren resistencia al ácido nalidíxico, lo cual condiciona una reducida susceptibilidad a las fluoroquinolonas. Por lo tanto, la resistencia a múltiples clases de antibióticos es ahora una característica frecuente de los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE. (19)

Epidemiología de las BLEE.

Las enterobacterias productoras de BLEE tienen una prevalencia variable alrededor del mundo. En el 2004 se encontró un porcentaje global de enterobacterias productoras de BLEE en Europa y E.U. entre 1.4 y 13.6%. Actualmente, la mayor prevalencia de producción de BLEE ocurre en *E coli* y *K pneumoniae*. Un estudio de supervivencia conducido en E.U. indicó que un 15% de los aislamientos de *E.*

coli y un 24% de *K pneumoniae* tenían una concentración inhibitoria mínima (CIM) elevada (2 mcg/mL o más) para ceftazidima, lo cual es consistente con la presencia de fenotipos de BLEE. (20).

En E.U. se observó un incremento en los aislamientos de *E coli* con producción de BLEE de un 2.1 a 10.8% de 1997 a 2004 (20). Es un estudio realizado en Turquía en un periodo de 18 meses entre 2003 y 2005 se encontró que un 35% de bacteriemias por *E coli* eran por bacterias productoras de BLEE.(21). En España, un estudio prospectivo de enero 2001 a marzo 2005 encontró que el 8.8% de todos los episodios de bacteriemia por *E coli* fueron causados por bacterias productoras de BLEE y de estas, el 51% fueron adquiridos en la comunidad. (22).

En nuestro país se tienen pocos datos acerca de la prevalencia de bacterias productoras de BLEE. En el INCMNSZ el porcentaje de bacilos gramnegativos aislados productores de BLEE va desde un 5 a 22% dependiendo del organismo evaluado. (23).

La mayoría de los aislamientos de bacilos gramnegativos productores de BLEE se han asociado con infecciones nosocomiales; sin embargo, el surgimiento de *E coli* BLEE en pacientes no hospitalizados se ha descrito en los últimos años, y en algunos estudios, estas infecciones forman un importante porcentaje de infecciones comunitarias (19, 22).

La importancia clínica de identificar los organismos productores de estas enzimas radica en que actualmente se sabe que la tasa de fracasos terapéuticos es mayor en infecciones por organismos productores de BLEE no identificados, y que la tasa de mortalidad en los pacientes con infecciones graves por estas bacterias es significativamente mayor que en aquellos pacientes tratados con antibióticos para organismos susceptibles (ha llegado hasta 42-100%) (24).

En el caso de las infecciones por *E coli*, datos recientes indican que del 12 al 16% de los pacientes con infecciones debidas a *E coli* productora de BLEE son bacteriémicos, y que la mortalidad asociada a las bacteriemias producidas por este tipo de bacilos es de alrededor del 30%. (20,21). Además del incremento en la

mortalidad, algunos estudios han reportado un incrementado riesgo en los días de estancia y cargos intrahospitalarios como resultado de patógenos productores de BLEE, especialmente cuando los pacientes son tratados con antibióticos empíricos inadecuados.

Identificación de BLEE.

Las BLEE pueden ser difíciles de detectar por sus variaciones en la actividad para las diferentes cefalosporinas. Por ejemplo, una enzima puede hidrolizar a la ceftazidima activamente (CIM 4 mcg/mL), resultando susceptible para cefotaxima *in vitro*. Debido a las implicaciones clínicas, los laboratorios deben rutinariamente realizar las pruebas para producción de BLEE en microorganismos potencialmente productores, como *K pneumoniae* y *E coli*. Si se detecta una BLEE, todas las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, deben reportarse como resistentes aun si en las pruebas *in vitro* resultan susceptibles.

Los métodos microbiológicos utilizados según la recomendación actual del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para la detección de organismos productores de BLEE en sangre, requieren un subcultivo en medio sólido hasta que se obtenga un aislamiento puro, una prueba de detección de escrutinio y una prueba confirmatoria para la detección de BLEE. Estas últimas pruebas se realizan con métodos por microdilución o por pruebas de difusión de doble disco. Por lo general, la identificación de producción de BLEE toma lugar en 3 a 4 días en laboratorios convencionales. (25, 26)

Debido a este retardo en la identificación de este tipo de bacterias productoras de BLEE, se han hecho varios estudios sobre la utilidad de pruebas más rápidas con la finalidad de disminuir el tiempo de identificación y por lo tanto disminuir morbilidad, mortalidad, estancia intrahospitalaria y costos, y se han descrito métodos de detección con muy buenos resultados, con un ahorro de tiempo aproximado de 24 horas y con alta sensibilidad y especificidad en la prueba. (26, 27)

Tratamiento

El tratamiento de las bacteriemias por *E coli*, como las del resto de los bacilos gramnegativos, requiere de manejo antibiótico empírico urgente, de un buen cuidado de soporte, cuidadoso monitoreo del paciente y control de la fuente de infección, por lo cual puede requerirse de drenaje quirúrgico o de remoción de catéteres intravasculares. Un estudio retrospectivo de 273 pacientes adultos con choque séptico demostró la urgencia de la terapia antibiótica apropiada: por cada hora de retraso después del inicio de la hipotensión, la supervivencia disminuía un 7.6% (28),

Terapia antimicrobiana empírica.

La terapia antibiótica intravenosa debe iniciarse inmediatamente después de obtener los cultivos de sangre y de los sitios de sospecha de infección, o del reporte del hemocultivo positivo. Los antibióticos de elección deben considerarse de acuerdo a la historia del paciente, comorbilidades, síndrome clínico, reportes de la tinción de Gram y resultados de cultivos previos.

El tratamiento de las bacteriemias por *E coli* es cada vez más complicado debido a la aparición de las cepas multidrogasresistentes. No hay estudios recientes sobre el valor de los regímenes empíricos de antibióticos para bacteriemias por bacilos gramnegativos. Las recomendaciones de tratamiento están basadas en estudios retrospectivos o en series de casos, y en el conocimiento del paciente o de los datos sobre la sensibilidad a bacilos gramnegativos de cultivos previos.

En las bacteriemias por gramnegativos adquiridas en el hospital, cuando las tasas de resistencia local son bajas y el paciente es inmunocompetente, sin signos de sepsis severa o choque séptico, se recomienda tratamiento de amplio espectro con alguno de los siguientes antibióticos: cefalosporinas antipseudomonas (ceftazidima o cefepime) o un betalactámico-antipseudomonas con inhibidor de betalactamasa (piperacilina/tazobactam o ticarcilina/clavulanato) o un carbapenémico (imipenem, meropenem o ertapenem). Para la bacteriemia adquirida en la comunidad, el

mismo abordaje puede tomarse, pero los organismos son probablemente más susceptibles.

Estas recomendaciones sin embargo, pueden no aplicar en instituciones donde se encuentran altas tasas de resistencia debido a cepas clonales con resistencia bacteriana circulantes o en ciertas regiones geográficas donde la resistencia específica mediada por enzimas BLEE es prevalente. En tales instituciones, la terapia combinada empírica puede requerirse para asegurar mejor la cobertura de organismos resistentes.

Terapia combinada.

Dos metanálisis han concluido que la adición de un aminoglucósido al manejo con un betalactámico de las bacteriemias por bacilos gramnegativos no proporciona ninguna ventaja sobre los betalactámicos solos. Uno de los metanálisis concluyó que la toxicidad se incrementa con la adición del aminoglucósido. Sin embargo, el uso de los dos fármacos es sostenido por hallazgos en el incremento de la mortalidad en pacientes con bacteriemia por gramnegativos cuando reciben terapia inicial inapropiada. En una revisión en Corea, la tasa de mortalidad fue significativamente mayor en pacientes que recibieron terapia inicial inapropiada comparada con aquellos que recibieron al menos un agente antimicrobiano para el cual el microorganismo era susceptible (38.4 vs 27.4%). Por lo tanto, el papel de un segundo agente puede cubrir a posibles patógenos resistentes cuando las tasas de resistencia al agente primario son altas.

Por esto, para cualquier paciente con sepsis severa o choque séptico, o cuando los niveles de resistencia entre los patógenos gramnegativos más comunes en un hospital es mayor al 20 o 25%, se recomienda un tratamiento de amplio espectro en combinación. Además, si los resultados de cultivos no están disponibles, el tratamiento para grampositivos con vancomicina debe considerarse en espera de los resultados de cultivos.

La combinación típica incluye amikacina más uno de los siguientes: cefalosporina antipseudomonas, o un betalactámico antipseudomonas con inhibidor de betalactamasa (piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato), o carbapenémico.

En el caso de sospecha de bacterias productores de BLEE, actualmente los carbapenémicos están recomendados, ya que estos son estables a la hidrólisis por esas enzimas. Otros agentes que podrían ser benéficos para el tratamiento incluyen las fluoroquinolonas, aminoglucósidos, trimetoprim con sulfametoxazol, y cefepime; sin embargo, la potencial resistencia cruzada debido a la transferencia de plásmidos y/o la expresión de algunos genes hacen que el uso empírico de esos agentes sea arriesgado sin una susceptibilidad documentada *in vitro* (29, 30).

En la mayoría de las situaciones en las cuales se da la terapia “inapropiada”, utilizando ceftazidima, la CIM para los organismos productores de BLEE para este antibiótico es muy elevada (frecuentemente >256 mcg/mL). Existe mucho más controversia si la terapia con cefalosporinas es apropiada para los organismos productores de BLEE en los cuales la CIM se encuentra en rangos susceptibles, ya que estos escenarios son relativamente comunes y en algunos estudios se ha observado el reporte como resistente a cefalosporinas por CIM en sólo la cuarta parte de algunas enterobacterias productoras de BLEE (31).

Como se mencionó, el tratamiento empírico inapropiado ha sido asociado con incremento en la mortalidad entre pacientes con infecciones serias por bacilos gramnegativos resistentes y también se ha observado en organismos productores de BLEE y en bacteriemias por *E coli* con producción de estas enzimas cuando el foco es el tracto urinario. Por lo tanto, los carbapenémicos son la mejor opción para tratamiento de bacteriemias por este tipo de organismos. Sin embargo, el porcentaje de cepas de *E coli* productoras de BLEE encontrado en uno de estos estudios (cerca de 9%) no es suficiente como para recomendar el uso de carbapenémicos para todas las infecciones serias por *E coli*. Sin embargo, hasta tener más datos, esos fármacos podrían ser recomendados en el tratamiento empírico de sepsis en pacientes con factores predisponentes para bacteriemia por organismos productores de BLEE. En algunos pacientes con sepsis por infecciones

de vías urinarias, la adición de aminoglucósido a las cefalosporinas o fluoroquinolonas puede ser una opción para tratamiento empírico hasta que se obtengan los resultados de susceptibilidad (32),

Una vez que se dispone de los resultados de los cultivos, se recomienda que el tratamiento sea dirigido de acuerdo a los reportes de susceptibilidad y disminuir el espectro antimicrobiano con la finalidad de preservar la cobertura de fármacos contra patógenos multirresistentes. La recomendación sobre la duración del tratamiento debe determinarse en base a la respuesta clínica del paciente, de la fuente y extensión de la infección. No existen estudios que evalúen la duración óptima del tratamiento de estas bacteriemias. En la mayoría de los casos, la duración del tratamiento va de 7 a 14 días. Inicialmente los antibióticos deben darse parenteralmente, pero una vez afebril el paciente por 48 horas, se puede hacer el cambio a tratamiento por vía oral si se encuentra disponible.

Factores de Riesgo asociados con bacteriemia por *E coli*.

Los estudios de un gran número de pacientes con bacteriemia por *E coli* han encontrado que el origen más frecuente son las vías urinarias, y que su adquisición por lo general es en la comunidad. La bacteriemia se presenta sobre todo en etapas avanzadas de la vida, en pacientes con o sin enfermedades de base, y con una tasa de mortalidad entre el 14 y el 20%. Algunos otros estudios han encontrado una asociación de *E coli* resistente a quinolonas con mayor mortalidad, ya que estos paciente tienen menos posibilidades de recibir tratamiento empírico adecuado, y que el tratamiento previo con esta familia de antibióticos, puede ser un factor predisponente al desarrollo de la bacteriemia. (11)

Como se mencionó, la edad avanzada se ha considerado un factor de riesgo importante para el desarrollo de las bacteriemias por *E coli*, y está bien reconocido que en los ancianos las infecciones de vías urinarias representan la principal fuente de estas infecciones. Se ha visto además, que *E coli*, constituye aproximadamente el 30% de las hospitalizaciones por bacteriemias comunitarias en ancianos. En un

estudio se encontró que la tasa de bacteriemias comunitarias por *E coli* es 3 veces mayor que la producidas por neumococo en estos pacientes, y como factores de riesgo asociados al riesgo de desarrollarla se encontraron la incontinencia y cateterización urinaria en hombres, mientras que el cáncer, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica e incontinencia urinaria fueron factores asociados con mayor riesgo en mujeres (31). La edad también se ha relacionado con mayor resistencia a flouoroquinolonas en algunos pacientes, siendo más frecuente en mayores de 65 años de edad, con predominio del sexo masculino (34).

La diabetes mellitus (DM) se ha considerado en varios estudios como factor de riesgo para bacteriemias por enterobacterias, y en un estudio de bacteriemias por *E coli* adquiridas en comunidad, se consideró además como factor de mal pronóstico para estas infecciones. El origen predominante para el desarrollo de las bacteriemias es el tracto urinario, y el mecanismo predisponente en estos pacientes a este tipo de infecciones puede incluir alguna cistopatía y anormalidades en la micción, la glucosuria, todo esto promoviendo el crecimiento bacteriano, además del deterioro de la función de neutrófilos y macrófagos en estos pacientes secundario a hiperglucemia. Se ha observado que la DM está presente en más del 10% de los episodios de bacteriemias por gramnegativos y que los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de adquirir este tipo de infecciones (riesgo relativo de 2.9) (35).

La inmunosupresión está asociada con el desarrollo por bacteriemias por gramnegativos. En el caso de los pacientes con enfermedades malignas y con neutropenia y fiebre sin foco evidente de infección, la frecuencia de infecciones en el torrente sanguíneo puede ir de 11 a 38%, y sus manifestaciones pueden presentarse desde una bacteriemia transitoria hasta un choque séptico fulminante. Aunque no son actualmente los microorganismos predominantes, los bacilos gramnegativos tienen una prevalencia de un 27% como causa de bacteriemia en estos pacientes, y específicamente *E coli* se encuentra en el 7% de éstas. (36).

Existen muchos otros factores asociados al desarrollo de bacteriemias por *E coli*; además, actualmente existen otros factores predisponentes para la presentación de este tipo de infecciones, pero con microorganismos productores de BLEE. Estos factores se han estudiado en varias revisiones, e incluyen la utilización de antibióticos previos, en especial cefalosporinas de tercera generación, antecedente de hospitalizaciones prolongadas y estancia en UTI, procedimientos invasivos y cirugías, en especial abdominal (37,38).

La mayoría de los aislamientos de bacilos gramnegativos productores de BLEE se han asociado con infecciones nosocomiales; sin embargo, el surgimiento de *E coli* BLEE en pacientes no hospitalizados se ha descrito en los últimos años, y en algunos estudios estas infecciones dan cuenta de un importante porcentaje de pacientes ambulatorios (39).

Rodríguez-Baño et al, describieron las características clínicas y la epidemiología de una serie de bacteriemias ocasionadas por *E coli* productoras de BLEE en un periodo de 2 años y medio, encontrando en los pacientes una edad promedio de 70 años, con predominio de hombres, todos con comorbilidades. Poco más de la mitad de los episodios fueron comunitarios. El 15% de los pacientes presentaban neutropenia, el 73% tenía antecedente de recibir tratamiento antibiótico previo, la mitad con fluoroquinolonas. El origen de las bacteriemias fueron las vías urinarias en el 48%, vía biliar en el 26%, y no se conoció en el 16%. De ellos, el 16% presentó sepsis severa y 5% choque séptico. Un 53% de los aislamientos fue susceptible a amoxicilina con clavulanato, 95% a piperacilina/tazobactam, 100% a imipenem, 32% a ciprofloxacino y 48% a gentamicina. El tratamiento empírico se consideró apropiado de acuerdo a la susceptibilidad *in vitro* en sólo 37% de los episodios. Un paciente murió y fue en relación a la infección. Solamente los aislamientos de 3 pacientes estuvieron clonalmente relacionados y el 84% de los aislamientos producían BLEE de tipo CTX-M (40).

Dados estos antecedentes, y el particular grupo de pacientes que se trata en nuestro Instituto, se realizó el siguiente trabajo para conocer la prevalencia de

cepas de *E coli* productoras de BLEE, las características de los pacientes que las presentaron y el desenlace tras el tratamiento instaurado.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente la bacteriemia debida a bacilos gramnegativos y principalmente por *E coli* es un problema significativo tanto en infecciones hospitalarias como en las adquiridas en la comunidad y se ha reportado un incremento en la frecuencia de aislamientos por *E coli* en hemocultivos, y en la resistencia antibiótica.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) es un hospital de tercer nivel, con 200 camas, que atiende en gran porcentaje pacientes inmunocomprometidos dentro de sus múltiples especialidades, ya que concentra un gran número de pacientes con enfermedades hematológicas, reumatológicas, oncológicas, y con otros factores que se ha demostrado de riesgo para adquirir dichas infecciones, así como el estado de transplante y diabetes mellitus. Por este motivo, es importante conocer la frecuencia, los factores de riesgo, y la respuesta al tratamiento en presencia de los episodios de bacteriemias por gramnegativos, incluyendo *E coli*, así como conocer la tasa de resistencia a los diversos tipos de antimicrobianos y la frecuencia de producción de BLEE por estas bacterias. Es importante además conocer la respuesta al manejo antibiótico de los pacientes en este hospital, y si el tratamiento es adecuado de acuerdo a los estándares internacionales, así como la tasa de mortalidad y recaídas por dicha infección.

Con el incremento en la tasa de resistencia antibiótica y la mayor prevalencia de bacterias productoras de BLEE, y siendo *E coli*, la bacteria aislada en hemocultivos más frecuente, se hace necesario el conocer la epidemiología de dicha bacteria en sangre en este Instituto.

HIPÓTESIS

La prevalencia por bacteriemias por *E coli* en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición alcanza un 15%.

OBJETIVO GENERAL

Describir la epidemiología de bacteriemias por *E coli* en el INCMNSZ

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer la frecuencia de bacteriemias producidas por *E coli* en el INCMNSZ en el período de julio de 2006 a junio de 2007.
2. En las bacteriemias secundarias, describir los sitios origen de la infección.
3. Describir la proporción de resistencia de las *E coli* aisladas de hemocultivos a diferentes antibióticos.
4. Determinar la prevalencia de *E coli* productoras de BLEE en las cepas causantes de bacteriemias en el INCMNSZ.
5. Identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de las bacteriemias por *E coli* y *E coli* BLEE en el INCMNSZ.
6. Describir la respuesta a al tratamiento antimicrobiano de los pacientes que presentaron bacteriemias por *E coli*, así como la tasa de mortalidad por dicha infección.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio.

Se realizó un estudio transversal analítico. Se obtuvo de la base de datos del Laboratorio de Microbiología Clínica del INCMNSZ, la relación de pacientes de cuyos hemocultivos se desarrolló *E coli* entre julio de 2006 y junio de 2007.

Se revisaron los expedientes clínicos para obtener datos sobre hospitalizaciones previas, días de estancia hospitalaria, antibioticoterapia previa, comorbilidades, antecedentes quirúrgicos o de otros procedimientos invasivos, así como presencia de dispositivos médicos como sondas, catéteres y prótesis. Se revisó el patrón de resistencia antimicrobiana, el tratamiento recibido y la evolución del paciente.

Análisis estadístico.

En la estadística descriptiva se utilizaron como medidas de tendencia central para las variables continuas medianas o promedios, y como medidas de dispersión valores mínimo-máximo (min-Máx) o desviación estándar, de acuerdo a la distribución no-normal o normal respectivamente. Para las variables categóricas, se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas (porcentaje). Para las comparaciones entre grupo se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney o t de Student, como fuera adecuado para la distribución de las variables continuas, y para las variables categóricas, chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se construyó un modelo de regresión logística para el análisis multivariado, utilizando aquél con R^2 más alta para el reporte. Se reportan como medidas de asociación la razón de momios, con su intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Criterios

Criterios de Inclusión: paciente con registro en el INCMNSZ que hubiese tenido por lo menos un frasco de hemocultivo con desarrollo para E coli entre julio de 2006 y junio de 2007.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron los pacientes cuyo expediente no se encontrara en el archivo clínico o en los que la información sobre el evento de bacteriemia no se encontrara.

Criterios de severidad: se calculó el índex Apache al inicio y a las 48 horas de la bacteriemia; se obtuvo el registro de la temperatura y el conteo de leucocitos al inicio, a las 48 horas y al final de tratamiento.

Criterios de letalidad: se consideró muerte relacionada a la infección si el episodio de la bacteriemia traía como consecuencia la insuficiencia o el empeoramiento de la función de órganos y sistemas del paciente y no mostró indicios de resolución con el tratamiento establecido.

Definiciones

Hospitalización Previa: estancia mayor a 48 horas en un hospital los 90 días previos al evento.

Antibióticos previos: haber recibido antibióticos por más de 48 horas en los 3 meses previos al evento.

Bacteriemia primaria: aislamiento microbiano en sangre, sin que se documentara la presencia de manifestaciones clínicas o aislamiento del mismo microorganismo en un sitio que pudiese ser origen de la bacteriemia.

Bacteriemia secundaria: evidencia clínica o microbiológica un sitio al que se atribuyó el origen de la bacteriemia.

Bacteriemia de la comunidad: cuando la muestra en que se aisló el microorganismos se tomó en forma ambulatorio o en las primeras 48 horas de estancia hospitalaria, y el paciente no tenía antecedente de hospitalización previa.

Bacteriemia nosocomial: muestra con desarrollo tomada 48 horas después de ingreso al hospital, sin documentar infección en evolución durante este tiempo, cuando el paciente había tenido estancia hospitalaria mayor a 48 horas en los 15 días previos.

Terapia inmunosupresora: administración de quimioterapia, radioterapia y/o fármacos inmunosupresores en los 30 días previos al aislamiento.

Cirugía, o procedimientos invasivos previos: los realizados en los 3 meses antes de la bacteriemia o la presencia de dispositivos, catéteres o uso de NPT, por lo menos 48 horas antes del aislamiento..

Neutropenia grave: cuenta absoluta de neutrófilos por debajo de 500/microlitro.

Susceptibilidad reducida a antibióticos: incluye la sensibilidad reportada como intermedia y resistente en los resultados del antibiograma de los cultivos.

Tratamiento inicial: antibióticos que se recibieron de manera inicial empírica

Tratamiento definitivo: el que se administró con base en el resultado del antibiograma.

Tratamiento antibiótico adecuado: cuando el fármaco administrado era activo de acuerdo con las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

Falla clínica: se consideró a la ausencia de resolución o al empeoramiento de los signos o síntomas de infección posterior a 48 horas de inicio de tratamiento antibiótico con actividad sobre el aislamiento. Se consideró *No valorable* si el paciente falleció en las 72 horas posteriores al inicio de tratamiento adecuado, si el paciente fue dado de alta o trasladado y no se obtuvo información posteriormente,, o si al paciente nunca se le inició tratamiento antibiótico adecuado.

Recaída: bacteriemia producida por una cepa de *E coli* en los 90 días posteriores a la suspensión del tratamiento antibiótico para una cepa con el mismo patrón de resistencia.

Reinfección: bacteriemia por *E coli* con patrón de resistencia diferente a un aislado previo en los 3 meses posteriores al término de un tratamiento antibiótico por bacteriemia.

RESULTADOS

En este período ocurrieron 162 episodios de bacteriemias por *E coli* en 149 pacientes, de los cuales se pudieron obtener los datos del expediente en 146 (97.9%), y fueron incluidos en el estudio. En este grupo de pacientes, se documentaron un total de 159 episodios de bacteriemias por *E coli* durante ese año.

Del total de los pacientes incluidos, 87 (59.5%) eran mujeres; la edad se encontró desde los 15 a los 94 años, con una mediana de 56. La mayor parte de los pacientes (85, 58.2%) tenían 60 años o menos (**tabla 1**).

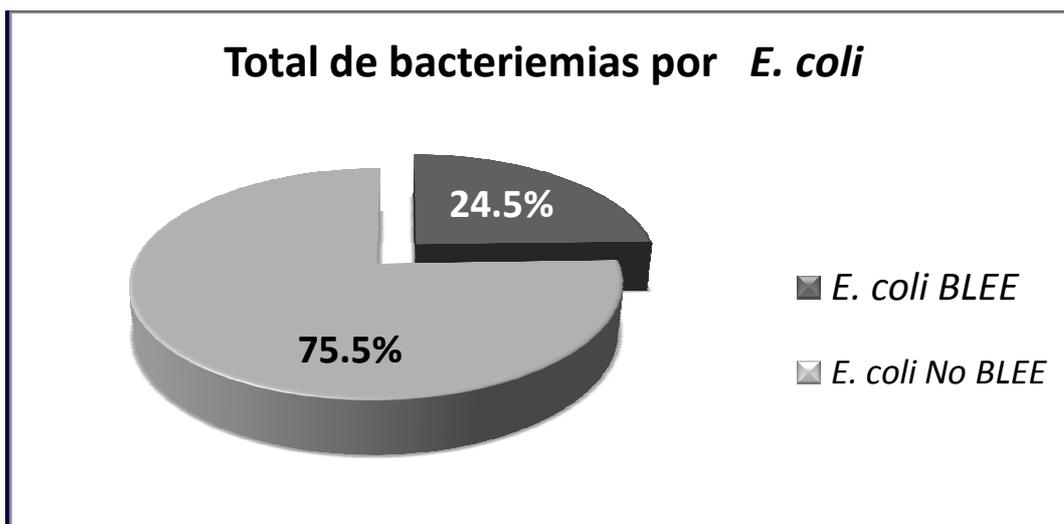
Tabla 1. Características de los pacientes con bacteriemia por *E. coli*

Total de pacientes/episodios	n (%).	BLEE n (%)	No BLEE n (%)
146 /159		39 (24.5)	120 (75.5)
Hombres	59/ 68 (40.4/42.7%)	29 (18.2)	39 (24.5)
Mujeres	87/91 (59.5/57.2%)	10 (6.3)	81 (50.9)
Edad		BLEE	No BLEE
Mediana (min-Máx)	56 (15-94)	48 (17-91)	59 (15-94)
Edad por décadas	n (%).	BLEE	No BLEE
≤20	11 (6.9)	5 (3.1)	6 (3.8)
21-30	16 (10)	9 (5.6)	7 (4.4)
31-40	11 (6.9)	3 (1.9)	8 (5.0)
41-50	20 (12.6)	6 (3.8)	14 (8.8)
51-60	38 (23.9)	9 (5.6)	29 (18.2)
61-70	26 (16.3)	4 (2.5)	22 (13.8)
71-80	24 (15)	4 (2.5)	20 (12.6)
81-90	10 (6.3)	0 (0)	10 (6.3)
≥ 91	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.2)

Tipos de Bacteriemias (BLEE y No BLEE) y resistencia antibiótica.

De los 159 episodios de bacteriemia, 39 (24.5%) fueron producidos por microorganismos productores de BLEE. (Figura 1).

Figura 1 Bacteriemias por *E coli*



Del total de los aislamientos positivos de *E coli* en sangre, se observó resistencia a quinolonas del 39.6% y a trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) del 54.7%. En el caso de amoxicilina/clavulanato existió una sensibilidad reducida global del 42.6%, siendo reportadas como resistentes en el 15% y con sensibilidad intermedia en un 27.6%. Para cefepime se reportó una resistencia del 15% y sensibilidad intermedia de 4.5% (sensibilidad reducida 19.5%) El 92% de las cepas reportadas como resistentes y el 100% con sensibilidad intermedia resultaron bacterias productoras de BLEE. Para ceftazidima existió una resistencia del 17.6% y sensibilidad intermedia del 3.14%, con un 92.8% y un 100% de productores de BLEE. En el caso de la ceftriaxona, existió una resistencia de 17.6% y una susceptibilidad intermedia del 1.8%. El porcentaje de resistencia para piperacilina fue del 38.9%, con 13% de sensibilidad intermedia, lo que se tradujo en una susceptibilidad reducida en el 52%. Para ticarcilina con clavulanato se reportaron resistencia y sensibilidad intermedia del 12.5% 18.8% respectivamente, con una tasa global de susceptibilidad reducida de 31.4%. Se encontró sensibilidad del

100% a carbapenémicos. La resistencia a amikacina fue sólo en el 1.8% y a gentamicina en 4.4%. El porcentaje de resistencia a nitrofurantoína fue de 5.6%. (Tabla 2, Fig. 2,3,4.)

Tabla 2. Tasa de resistencia antimicrobiana en las bacteriemias por *E. coli*

Antimicrobiano	Total de resistencia - n=159 episodios (%)	No BLEE 120 (75.5%)	BLEE 39 (24.5%)
Quinolonas	Resistente 63 (39.6)	29 (24)	34 (87.2)
TMP/SMX	Resistente 87 (54.7)	45 (37.5)	18 (46.1)
Amoxicilina/Clavula	Resistente 24 (15) Intermedia 44 (27.6)	11 (9.1) 22 (18.3)	13 (33.3) 22 (56.4)
Cefepime	Resistente 24 (15) Intermedia 7 (4.4)	2 (1.6) 0 (0)	22 (56.4) 7 (17.9)
Ceftazidima	Resistente 28 (17.6) Intermedia 5 (3.1)	2 (1.6) 0 (0)	26 (66.6) 5 (12.8)
Ceftriaxona	Resistente 28 (17.6) Intermedia 3 (1.8)	2 (1.6) 0	26 (66.6) 3 (7.7)
Piperacilina	Resistente 62 (38.9) Intermedia 21 (13.2)	31 (25.8) 20 (16.6)	31 (79.5) 1 (2.5)
Ticarcilina/Clavulanato	Resistente 20 (12.5) Intermedia 30 (18.8)	9 (7.5) 10 (8.3)	11 (28.2) 20 (51.3)
Carbapenémicos	Resistente 0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amikacina	Resistente 3 (1.8)	0 (0)	3 (7.7)
Gentamicina	Resistente 7 (4.4)	2 (1.6)	5 (12.8)
Nitrofurantoína	Resistente 9 (5.6)	1 (0.8)	8 (20.5)

Figura 2 Tasa de Resistencia Antimicrobiana en Bacteriemias por E coli

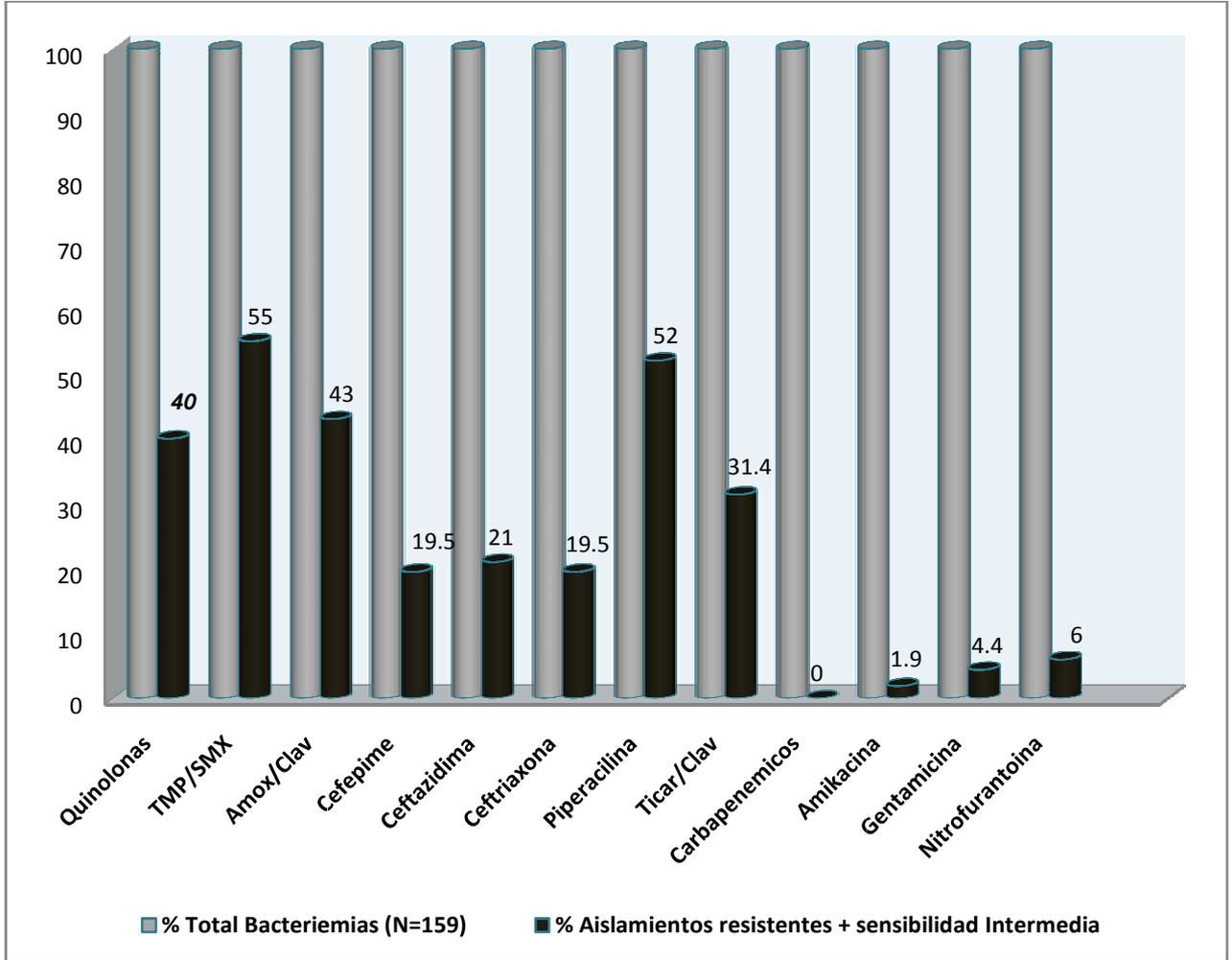
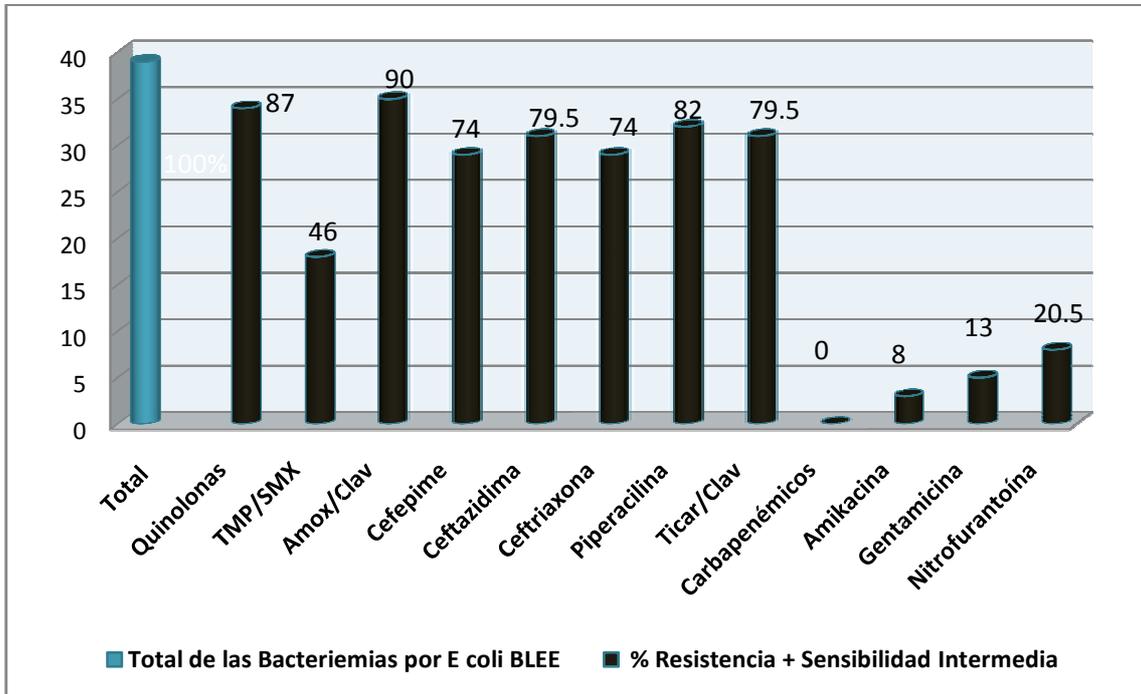
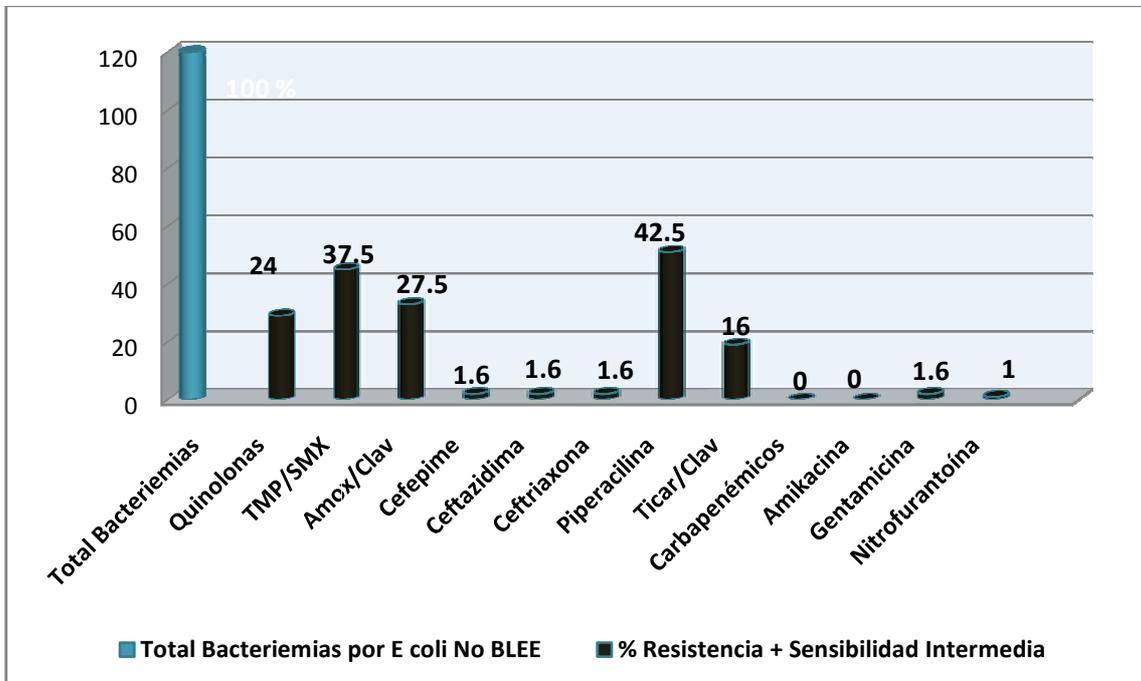


Figura 3 Tasa de resistencia antimicrobiana en Bacteriemias por E coli BLEE



Figuras 4 . Resistencia antimicrobiana en Bacteriemias por E coli No BLEE



Comorbilidades en la pacientes con con bacteriemia por *E coli*.

De los 149 pacientes que presentaron la bacteriemia por *E. coli* en este período, 22 padecían DM (15%), las enfermedades hematológicas estuvieron presentes en 43 pacientes (29%), en 35 (23.5%) existieron padecimientos urológicos. La insuficiencia renal crónica la presentaban 7 pacientes (4.7%), hepatopatía estuvo en 21(14%) , neumopatías crónicas en 9 (6%), enfermedades reumatológicas en 15(10%) . Se encontraron 14 pacientes transplantados (9.4%), 2 pacientes tenían el diagnóstico de SIDA (1.3%). En 34 pacientes (22.8%) se documentó neutropenia grave la momento de la bacteriemia, y globalmente, existió un número de 72 pacientes que se encontraban en estado de inmunosupresión (48%). Considerando las comorbilidades por episodio de bacteriemia, del total (159 episodios) las comorbilidades principales presentes al momento de la bacteriemia fueron: diabetes mellitus (34.5%), enfermedades hematológicas (27%), neoplasia sólida (13%), padecimientos urológicos (22%), insuficiencia renal crónica – depuración de creatinina < 30 mL/min - (4.4%), hepatopatía (13%) y neumopatía crónica (5.6%). En 9.4% se presentó enfermedad reumatológica y en 8.8% el paciente tenía un trasplante. El 45% de los pacientes recibía alguna clase de fármaco inmunosupresor; el 1.2% de los eventos se presentaron en pacientes con VIH/SIDA. En el 6.9% no se presentó enfermedades concomitantes.

En el 21.3% se documentó neutropenia grave al momento de la bacteriemia, y de éstos, el 80% tenía una cuenta absoluta de neutrófilos por debajo de 100. Existió una proporción significativamente mayor de pacientes con enfermedades hematológicas, pacientes inmunosuprimidos y con neutropenia en el grupo de las bacteriemias por *E coli* BLEE, al compararla con quienes tuvieron bacteriemias con *E coli* No BLEE. (Tabla 3).

Tabla3. Comorbilidades asociadas a los episodios de bacteriemias por *E. coli*

Comorbilidades	n= 159 (%)	BLEE 39 (%)	No BLEE 120 (%)	p	RM	IC95%
Diabetes mellitus tipo 2	55 (34.5)	10 (25.6)	45 (37.5)	0.245	0.57	0.26 - 1.30
Neoplasia en órgano sólido	22 (13.8)	7 (17.9)	15 (12.5)	0.40	1.53	0.57 - 4.08
Enfermedad Hematológica	43 (27)	16 (41)	27 (34.1)	0.024	2.40	1.11 - 5.17
Enfermedad Urológica	35 (22)	5 (12.8)	30 (25)	0.11	0.44	0.16 - 1.23
Insuficiencia Renal Crónica	7 (4.4)	2 (5.1)	5 (4.2)	0.68	1.24	0.23 - 6.68
Hepatopatía	21 (13.2)	4 (10.2)	17 (14.2)	0.53	0.69	0.22 - 2.20
Neumopatía	9 (5.6)	1 (2.5)	8 (6.6)	0.45	0.37	0.45 - 3.04
Enfermedad Reumatológica	15 (9.4)	1 (2.5)	14 (11.6.)	0.119	0.2	0.025 - 1.57
Trasplante	14 (8.8)	6 (15.4)	8 (6.6)	0.109	2.54	0.82 - 7.86
Inmunosupresión	72 (45.2)	25 (64.1)	47 (39.1)	0.007	2.77	1.31 - 5.87
VIH/SIDA	2 (1.2)	1 (2.5)	1 (0.8)	0.43	3.13	0.20 - 51.23
Neutopenia grave	34 (21.3)	14 (35.8)	20 (16.6)	0.01	2.80	1.24 - 6.30

Uso previo de antibióticos u hospitalizaciones.

En 70 (44%) de los 159 episodios de bacteriemia, se tenía el antecedente de hospitalización previa, 56 (35.2%) pacientes en sector de hospitalización (3 de ellos requiriendo una unidad de cuidados intensivos previa (1.8%)). 10 (6.2%) habían sido tratados en otro hospital y 4 (2.5%) en el Servicio de Urgencias.

Globalmente, el antecedente de hospitalización se presentó con mayor frecuencia en las bacteriemias por *E coli* BLEE (69 vs 36%, $p < 0.001$); además, el antecedente de estancia en sector y en otra institución también alcanzaron significancia estadística. (tabla 4)

Tabla 4. Hospitalizaciones previas en pacientes con bacteriemia por *E coli*

HOSPITALIZACION PREVIA (90 d)	n=159 (%)	BLEE 39 (%)	No BLEE 120 (%)	P	RM	IC95%
TOTAL	70(44)	27 (69.2)	43 (36)	<0.001	4.00	1,85-8.75
Urgencias	4 (2.5)	0 (0)	4 (3.3)	0.57	0.74	0.68-0.82
Piso	56 (35.2)	21 (53.8)	35 (29.1)	0.005	2.83	1.34-5.95
Terapia intensiva	3 (1.88)	1 (2.5)	2 (1.6)	0.57	1.55	0.14-17.60
Otro hospital	10 (6.28)	6 (15.4)	4 (3.3)	0.015	5.27	1.40-19.80

En 73 episodios (46%) se reportó uso previo de antibióticos en los últimos 90 días, y en 56 (35.2%), este antecedente se presentó en los últimos 30 días. Los fármacos más comúnmente utilizados fueron cefalosporinas de 3ª generación en el 27% (43 episodios), seguido por antibióticos no betalactámicos (26%), aminoglucósidos (16.9%), quinolonas (15.7%), Amoxicilina/clavulanato (10.6%) Carbapenémicos (8.1%), y cefalosporinas de 2ª generación solo en un caso (0.6%).

El antecedente del uso previo de antibióticos estuvo presente significativamente en mayor proporción de pacientes con bacteriemias por *E coli* BLEE en comparación con el grupo No BLEE (79.5 vs 35% p<0.001), persistiendo significativa esta diferencia en todos los subgrupos de pacientes a excepción del grupo de carbapenémicos y cefalosporinas de 2ª generación. (Tabla 5)

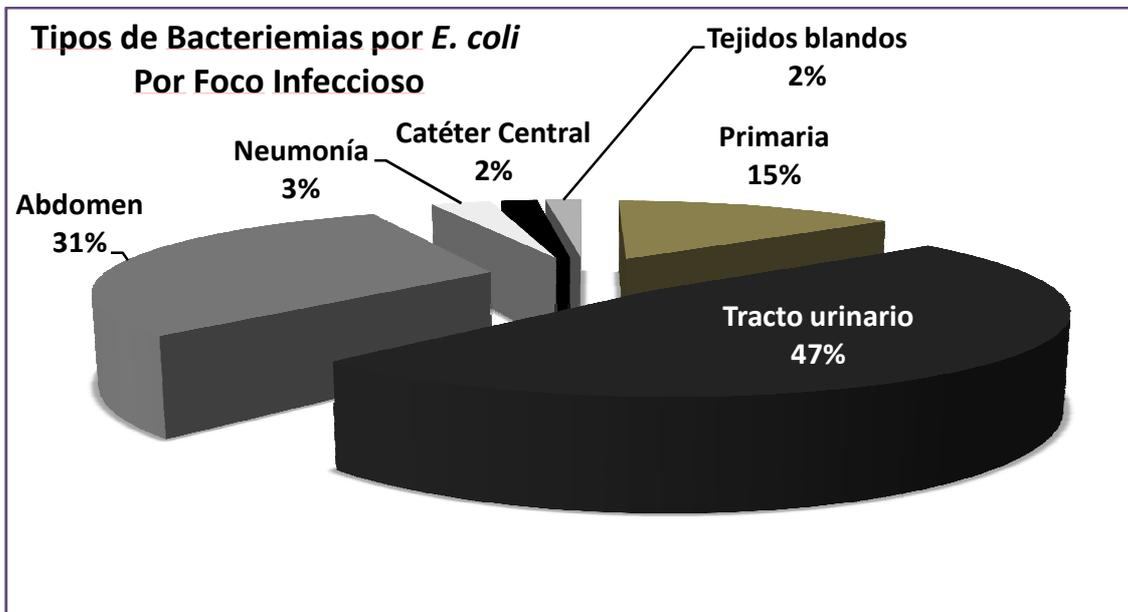
Tabla 5. Uso previo de antibióticos en los episodios de bacteriemias por *E. coli*

Uso previo de antibióticos (3m)	No 159 (%)	BLEE 39 (%)	No BLEE 120 (%)	P	OR	IC
Total	73 (46)	31 (79.5)	42 (35)	<0.001	7.20	3.04-15.06
Cefalospo 3ª o 4a gen	43(27)	18 (46.1)	25 (20.8)	0.002	3.25	1.51-7.02
No betalactámicos	42(26)	18 (36.1)	24 (20)	0.001	3.43	1.58-7.42
Aminoglucosidos	27 (16.9)	13 (33.3)	14 (1.6)	0.002	3.78	1.59-9.02
Quinolonas	25 (15.7)	10 (25.6)	15 (12.5)	0.050	2.41	0.98-5.93
Amoxicilina/Clav	17 (10.6)	8 (20.5)	9 (7.5)	0.034	3.18	1.13-8.93
Carbapenémicos	13 (8.1)	5 (12.8)	8 (6.6)	0.31	2.06	0.63-6.71
Cefalosp 2ª gener	1 (0.62)	1 (2.5)	0 (0)	0.24	0.24	0.18-0.32

Tipos de Bacteriemias

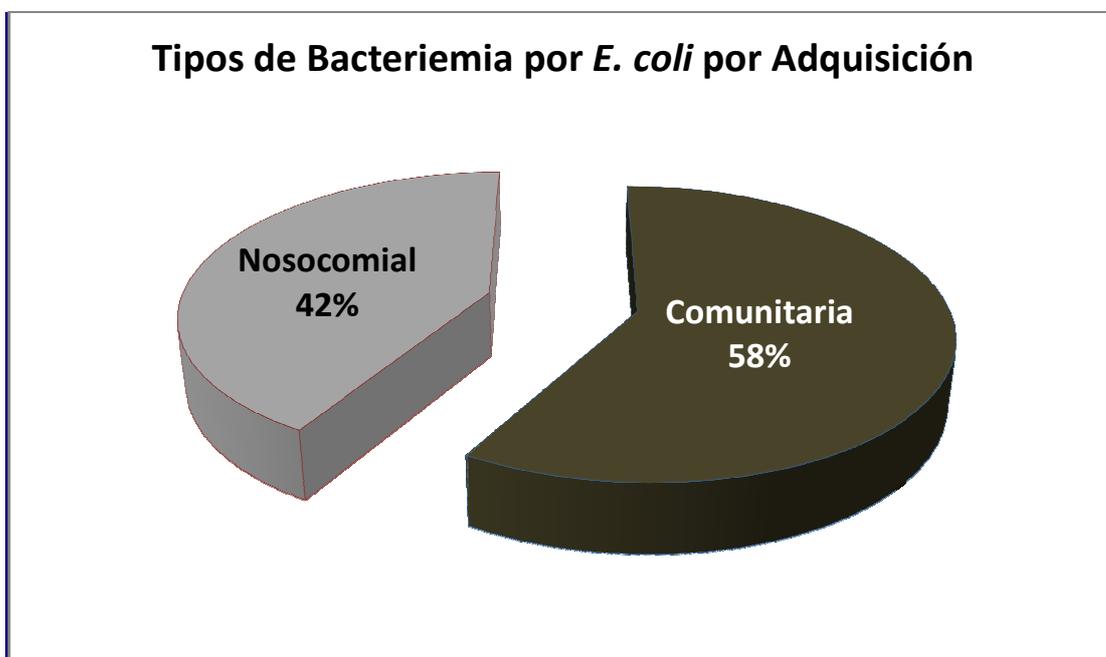
La bacteriemia se consideró primaria en 23 episodios (14.4% de los casos), y secundaria en 136 (84.9%), siendo el foco más frecuente de infección el tracto urinario en 78 casos (49%), abdomen en 51 casos (32%), 5 (3.1%) con foco pulmonar (neumonías intrahospitalarias), 3 por infección de catéter central (1.8%), 3 infecciones de tejidos blandos (1.8%). En 5 episodios se documentaron dos sitios simultáneos como origen de la infección. **(Fig 5 y tabla 6)**

Figura 5 Tipos de Bacteriemia por E coli por Foco infeccioso



De todos los episodios de bacteriemias por *E coli*, 93 (58.4%) fueron bacteriemias comunitarias y 66 (41.5%) fueron consideradas nosocomiales. **(fig 6, tabla 6)**

Figura 6 Tipos de Bacteriemias por adquisición



No se observó diferencia entre los tipos globales de bacteriemias en el contexto de ser primarias o secundarias, sin embargo, en el subgrupo de pacientes con bacteriemias secundarias con foco urinario, se observó una mayor proporción de bacterias No BLEE en comparación del grupo de bacteriemias por BLEE (BLEE 25.6 vs 56.6% No BLEE P 0.001)

Existió también una diferencia significativa en cuanto a la frecuencia de bacteriemias de tipo nosocomial ocasionadas por bacterias BLEE ya que en este grupo el 72% tuvieron origen intrahospitalario, en comparación con un 32% en el grupo de las bacterias No BLEE ($p < 0.001$). Existió una tendencia a mayores tasas de bacteriemias por *E. coli* BLEE en las bacteriemias con foco infeccioso intraabdominal y las neumonías intrahospitalarias (43 vs 28%, P 0.07 y 7.7 vs 1.6% P 0.09, respectivamente).

Tabla 6 : Tipos de Bacteriemias

Tipos de Bacteriemia	No. (%)	BLEE 39 (%)	No BLEE 120 (%)	P	OR	IC
Primaria	24(15.0))	8 (20.5)	16 (13.3)	0.28	0.60	0.23-1.52
Secundaria	135 (84.9)	31 (79.5)	104 (86.6)			
➤ Tracto Urinario	78 (49)	10 (25.6)	68 (56.6)	0.001	0.26	0.12-0.59
➤ Abdomen	51 (32)	17 (43.6)	34 (28.3)	0.07	1.95	0.92-4.12
➤ Neumonía intrahos	5 (3.1)	3 (7.7)	2 (1.6)	0.09	4.91	0.79-30.58
➤ Cateter central	3 (1.8)	2 (5.1)	1 (0.8)	0.15	6.43	0.57-73
➤ Tejidos blandos	3 (1.8)	1 (2.5)	2 (1.6)	0.57	1.55	0.14-17.60
Comunitaria	93 (58.4)	11 (28.2)	82 (68.3)	<0.001	5.5	2.48-12.20
Nosocomial	66 (41.5)	28 (71.8)	38(31.6)			

Procedimientos invasivos o dispositivos médicos.

En el 18.2% de los episodios se tuvo el antecedente de cirugía en los 3 meses previos (29 pacientes), siendo la abdominal la más frecuente en 22 casos (75.8%), seguida por cirugía de tórax y urológica (10% en cada tipo), y ortopédica en el 3.4%.

En el 13.8% de las bacteriemias por *E coli* se tuvo antecedente de un procedimiento invasivo (22 pacientes): con colocación de catéter en quirófano en 7 casos (31.8% del total de procedimientos), colangiopancreatografía retrógrada en 6 pacientes (27%) y drenaje de abscesos abdominales 3 pacientes (13.6%), 4 procedimientos urológicos (18%) y dos procedimientos dentales (9%). (Tabla 7)

El grupo de bacteriemias por *E coli* BLEE tuvo una mayor frecuencia de cirugía (35.9 vs 12.5%, $p=0.001$). Esta diferencia se alcanzó predominantemente por el subgrupo de cirugía abdominal, observando que en una tercera parte de los pacientes con bacteriemias por *E. coli* BLEE se sometieron a algún tipo de cirugía abdominal (30.7%) vs un 8.3% del subgrupo de *E. coli* no productora de BLEE ($p <0.001$). En los otros tipos de cirugía no existió diferencia entre los dos grupos de bacteriemias (Tabla 7).

Tabla 7 Cirugías y procedimientos invasivos previos.

Cirugías previas (3m)	No. 159 (%)	BLEE 39 (%)	No BLEE 120 (%)	P	OR	IC
Total 29 (100%)	29 (18.2)	14 (35.9)	15 (12.5)	0.001	3.92	1.68-9.16
Abdomen (75.8%)	22 (13.8)	12 (30.7)	10 (8.3)	<0.001	4.89	1.91- 12.5
Tórax (10.3%)	3 (1.8)	1 (2.5)	2 (1.6)	0.57	1.55	0.14- 17.60
Urológicas (10.3%)	3 (1.8)	1 (2.5)	2 (1.6)	0.57	1,55	0.14-17.60
Ortopédicas (3.4%)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.8)	1.00	0.75	0.69-0.82
Proced. invasivos previos (3m)	No. 159 (%)	BLEE 39 (%)	No BLEE 120 (%)	P	OR	IC
Total 22 (%)	22 (13.8)	9 (23)	13 (10.8)	0.065	2.47	0.96-6.33
Colocación catéter CPREs	7 (4.4)	4 (10.2)	3 (2.5)	0.062	4.46	0.95-20.87
Drenaje absceso abdominales	6 (3.7)	3 (7.6)	3 (2.5)	0.16	3.25	0.63-16.81
Proced. Urológicos	3 (1.8)	0 (0)	3 (2.5)	1.00	0.75	0.68-0.82
Dentales	4 (2.5)	1 (2.5)	3 (2.5)	1.00	1.03	0.10-10.61
	2 (1.2)	1 (2.5)	1 (0.8)	0.43	3.13	0.19-51.29

Aun cuando los procedimientos invasivos fueron más frecuentes en el grupo de bacteriemias por *E coli* BLEE, la diferencia no alcanzó significancia estadística (23 vs 10.8%, p=0.065).

Con respecto a la presencia de dispositivos médicos (sondas o catéteres) se encontraron catéteres en 39 casos, uso de nutrición parenteral total (NPT) en 3, endoprótesis en vía biliar en 7, nefrostomías o catéter doble J en 2, sonda urinaria en 22 y catéter de Tenckhoff en 2 y ventilación mecánica en 7. **(Tabla 8)**

En el grupo de bacteriemias por *E. coli* BLEE se observó mayor proporción de pacientes con antecedente de ventilación mecánica, (28 vs 18%), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. Tampoco se observó diferencia en los subgrupos de prótesis de vía biliares ó sondas urinarias. Se observó una tendencia hacia mayor proporción de nefrostomías o catéteres doble J en el grupo de bacteriemias por *E. coli* BLEE, y una diferencia estadísticamente significativa en el

subgrupo de catéteres centrales, siendo también mayor la frecuencia en el grupo de bacterias productoras de BLEE (43.6 % vs 18.8 % P<0.001) . (Tabla 8)

Tabla 8. Uso de dispositivos invasivos previos.

Dispositivos invasivos	n (%).	BLEE	No BLEE	p	RM	IC95%
Ventilación mecánica	7 (4.4)	3 (7.6)	4 (3.3)	0.36	2.42	0.51-11.30
Sonda urinaria	21 (13.2)	3 (7.6)	18 (15)	0.29	0.47	0.13-1.70
Catéter central	36 (22.6)	17 (43.6)	19 (18.8)	<0.001	4.11	1.84-9.15
Nutrición parenteral total	3 (1.8)	0 (0)	3 (2.5)	1.00	0.75	0.68-0.82
Endoprótesis de vía biliar	7 (4.4)	3 (7.6)	4 (3.3)	0.36	2.42	0.52-11.31
Nefrostomía o Cateter doble J	2 (1.25)	2 (5.1)	0 (0)	0.059	0.24	0.18-0.31
Catéter de Tenckhoff	2 (1.2)	0 (0)	2 (1.6)	1.00	0.75	0.69-0.82
Requerimiento de VM	30 (18.8)	11 (28.2)	19 (18.8)	0.09	2.09	0.89-4.90
Requerimiento de aminas	49 (30.8)	13 (33.3)	36 (30)	0.69	1.16	0.54-2.52

Parámetros Clínicos y de Laboratorio

De los síntomas de respuesta inflamatoria sistémica que se documentaron al momento del desarrollo de la infección, la fiebre o hipotermia se presentó en el 86% de los casos. La mediana de temperatura en los pacientes fue de 38.5 grados, con valor mínimo de 35 y máximo de 40. El 1.3% desarrolló hipotermia (2 pacientes); un tercio de los episodios (32%) presentó temperatura por arriba de 39 grados.(Tabla 9).

Tabla 9. Características clínicas y de laboratorio

VARIABLES CLINICAS Y DE LABORATORIO	n (%) 159	BLEE 39 (%)	No BLEE 120 (%)	p	RM	IC95%
Fiebre o hipotermia	137 (86.2)	32(82)	105 (87.5)	0.39	0.65	0.25-1.74
No resolución de la fiebre por muerte los primeros 3 d	13 (8.17)	4 (10.2)	9 (7.5)	0.73	1.41	0.41-4.86
No resolución por muerte los primeros 4-7 d	3 (1.88)	0	3 (2.5)	1.00	0.75	0.68-0.82
Leucocitos al inicio $< 4 \times 10^3$	44 (27.67)	16 (41)	28 (23.3)	0.04	2.29	1.06-4.91
$12 - 14.9 \times 10^3$	24 (15.10)	2 (5.1)	22 (18.3)	0.04	0.24	0.05-1.07
$15 - 17.9 \times 10^3$	14 (8.80)	3 (7.7)	11 (9.1)	1.00	0.83	0.22-3.12
$> 18 \times 10^3$	21 (13.20)	6 (15.4)	15 (12.5)	0.64	1.27	0.46- 3.54
Leucocitos a las 72 hrs $< 4 \times 10^3$	41(25.8)	13 (33.3)	28 (23.3)	0.22	1.64	0.75-3.62
$4 \text{ a } 11.9 \times 10^3$	68 (42.76)	16 (41)	52 (43.3)	0.80	0.91	0.44-1.90
$12 \text{ a } 14.9 \times 10^3$	11 (6.91)	2 (5.1)	9 (7.5)	1.00	0.67	0.140 -3.23
$15 \text{ a } 17.9 \times 10^3$	3 (1.88)	0	3 (2.5)	1.00	0.75	0.68-0.82)
$> 18 \times 10^3$	5 (3.1)	2 (5.1)	3 (2.5)	0.60	2.11	0.34-13.10

De 128 pacientes en quienes se pudo valorar el tiempo de normalización de la temperatura, se observó que éste varió entre 1 y 75 días, con una mediana de 2 días. De este número de pacientes, en 118 (92.2%) la temperatura se normalizó dentro de la primera semana, en un 5% (6 pacientes) en la segunda semana y sólo en 4 pacientes (3%) la fiebre se resolvió después de este tiempo (**Tabla 9**).

En los 19 pacientes que la fiebre no se resolvió, el desenlace fue muerte por sepsis; 13 de estos pacientes dentro de los primeros 3 días del inicio de la bacteriemia, 3 en el periodo entre 4 y 7 días y otros tres fallecieron posterior a 7 días de evolución. Existió una mayor proporción de fallecimientos sin resolución de la fiebre en el grupo de las bacteriemias por *E coli* BLEE.

La mediana de leucocitos al momento de la bacteriemia fue de 9.8×10^3 , con valores desde 2 hasta 41.6. Existió mayor proporción de cuentas de leucocitos por debajo de 4×10^3 en los pacientes con bacteriemias por *E coli* BLEE (41 vs 23%, $p=0.04$) (**Tabla 9**).

Tratamiento de las Bacteriemias.

En 4 pacientes el tratamiento no fue valorable ya que dos se trataron en otro hospital, un paciente no recibió tratamiento y uno murió al ingreso.

Dentro del manejo empírico, 112 pacientes (70.4%) recibieron como tratamiento inicial cefalosporinas de tercera o cuarta generación, 100 de ellos en combinación con un aminoglucósido (62.8%). En 36 (22.6%) pacientes el tratamiento inicial fue con carbapenémico, - 31 pacientes (19.4%) recibieron una combinación de carbapenémico más amikacina, y en 5 el carbapenémico solo (3.1%)-. En 4 pacientes se inició tratamiento con fluoroquinolonas (2.5%) y en 3 se inicio con piperacilina/tazobactam, (2 en combinación con amikacina y uno como monoterapia). Esto quiere decir que en 130 pacientes (81.7%), se utilizó un aminoglucósido como segundo fármaco (Tabla 10).

Tabla 10. Tratamiento antibiótico empírico y definitivo

Tratamiento empírico	n (%) 159	BLEE 39 (%)	No BLEE 120 (%)	p	RM	IC95%
Ceftriaxona	81(51)	10 (25.6)	71 (87.7)	< 0.001	0.23	0.10- 0.51
Cefepime	23 (14.46)	7 (18)	16 (13.3)	0.47	1.42	0.54-3.76
Ceftazidima	7 (4.4)	2 (5.1)	5 (4.1)	0.68	1.24	0.23-6.68
Cefixima o Ceftibutén	1 (0.62)	0	1 (0.8)	1.00	0.75	0.69-0.82
Amikacina	131 (82.4)	32 (82)	99 (82.5)	0.95	0.97	0.38-2.50
Piperacilina/Tazobactam	3 (1.88)	0	3 (2.5)	1.00	0.75	0.68-0.82
Ertapenem	9 (5.6)	5 (12.8)	4 (3.3)	0.04	4.26	1.08-16.77
Meropenem/Imipenem	27 (17)	14 (36)	13 (10.8)	<0.001	4.61	1.93-11.02
Quinolonas	4 (2.51)	0	4 (3,3)	0.57	0.75	0.68-0.82
Amoxicilina/Clavulanato	0					
Nitrofurantoina	0					

El tratamiento definitivo fue con cefalosporinas de tercera o cuarta generación en 72 pacientes (45.2%), 55 de ellos junto con aminoglucósido (34.5%). En 54 pacientes se utilizaron carbapenémicos (33.9%), con 38 (23.8%) en tratamiento combinado con aminoglucósido. En 11 pacientes el tratamiento definitivo fue con amoxicilina con clavulanato (6.9%), aunque en uno de ellos posteriormente se cambió a fluoroquinolona. Éstas se utilizaron en 18 pacientes, en 2 de ellos fue posterior a varios días de manejo con una cefalosporina de tercera generación y en otros 2 se combinaron con aminoglucósido. La piperacilina/tazobactam fue el tratamiento definitivo en dos pacientes y en otro se administró posterior a varios días de tratamiento con cefalosporina de tercera generación en combinación con aminoglucósido.

Llama la atención que en el manejo definitivo de los pacientes con bacteriemias por *E coli* BLEE, se observó en el 7.7% el uso de cefalosporinas, las cuales conformaron el 43.3% de los tratamiento definitivos en el otro grupo.($p < 0.001$).

Los esquemas combinados con aminoglucósidos fueron más frecuentes en el grupo de bacteriemias por *E coli* BLEE, aunque sin alcanzar significancia estadística (71.8 vs 56.6 %, $p=0.09$).

En 35 de los 39 episodios de bacteriemias por *E coli* BLEE (90%) se utilizaron carbapenémicos (36% ertapenem, y 54% meropenem/imipenem), a diferencia del uso de estos fármacos en sólo 12 pacientes del grupo de las bacteriemias por *E coli* No BLEE (10%).

La amoxicilina con clavulanato y las quinolonas sólo se utilizaron en el grupo de bacteriemias por *E coli* No BLEE (10 y 15% respectivamente) (**Tabla 11**).

Se consideró tratamiento adecuado en 152 de los episodios (95.6%), siendo no valorable en los 4 casos antes mencionados, y se consideró tratamiento inadecuado en 3 pacientes, ya que en uno se prescribió amoxicilina/clavulanato siendo el aislamiento resistente y en 2 pacientes el tratamiento fue con cefalosporinas de tercera generación, con reporte de producción de BLEE.

Tabla 11. Tratamiento definitivo en las bacteriemias por *E.coli*

Tratamiento Definitivo	n (%) 159	BLEE 39 (%)	No BLEE 120 (%)	p	RM	IC95%
Ceftriaxona	55 (34.6)	3 (7.7)	52 (43.3)	<0.001	0.11	0.03-0.37
Cefepime	8 (5.03)	0	8 (6.6)	0.20	0.74	0.67-0.81
Ceftazidima	3 (1.88)	0	3 (2.5)	1.00	0.75	0.68-0.82
Cefixima o Ceftibutén	6 (3.77)	0	6 (5)	0.34	0.74	0.68-0.82
Amikacina	96 (60.37)	28 (71.8)	68 (56.6)	0.09	1.95	0.88-4.23
Piperacilina/Tazobactam	3 (1.88)	1 (2.6)	2 (1.6)	0.57	1.55	0.14-17.60
Ertapenem	21 (13.20)	14 (35.9)	7 (5.8)	<0.001	9.04	3.31- 24.71
Meropenem/Imipenem	33 (20.75)	21 (53.8)	12 (10)	<0.001	10.50	4.41-25.0
Quinolonas	18 (11.3)	0	18 (15)	0.007	0.72	0.65-0.80
Amoxicilina/Clavulanato	12 (7.54)	0	12 (10)	0.04	0.73	0.67-0.81
Nitrofurantoina	0					

En 49 pacientes se requirió el uso de aminas dentro del manejo (30.8%) y en 30 ventilación mecánica (18.8%) (**Tabla 8**).

Existió una mayor frecuencia de requerimientos de ventilación mecánica y de aminas en los pacientes que presentaban bacteriemias por BLEE, (28.2 vs 15.8%, $p=0.09$) y (46 vs 30 %, $p=0.69$) (**Tabla 8**).

En 14% de los episodios de las bacteriemias, el manejo fue en su mayor parte ambulatorio, con manejo inicial intrahospitalario con cefalosporinas de 3ª o 4ª generación en combinación con aminoglucósidos la mayoría de las veces; únicamente en 3 pacientes se utilizaron las quinolonas como tratamiento empírico inicial, las cuales se continuaron posterior al resultado del cultivo.

Ninguna de estos episodios de bacteriemias se debió a *E coli* BLEE, ya que todos éstos se trataron de manera intrahospitalaria.

Desenlaces clínicos:

En 10 paciente se documentaron más de un episodio de bacteriemia por *E coli* en el año, con 4 bacteriemias en uno (con 2 recaídas y una reinfección), tres episodios en otro (2 reinfecciones) y dos episodios en 8 pacientes (4 recaídas y 4 reinfecciones) (Tabla 12 y Figura 8).

Existieron un total de 6 recaídas en 5 pacientes diferentes, 7 reinfecciones por cepas diferentes de *E coli* en sangre y 12 infecciones por otras bacterias.

Existió falla clínica en 13 episodios de bacteriemia (8%), con una tendencia a ser mayor en el subgrupo de las bacteriemias por *E coli* BLEE (15/39 equivalente al 15.4% en el grupo de bacteriemias productoras de BLEE, vs 7/120, ó el 5.8% de las no productoras de BLEE P 0.08). En 14 pacientes la falla clínica no fue valorable, ya que 13 de los pacientes murieron en las primeras 72 horas de tratamiento, y uno no recibió tratamiento adecuado posterior al resultado de cultivos (se trató con cefalosporinas con cultivo positivo para *E coli* BLEE) (Tabla 12 y Fig 8).

Figura 8 Desenlaces en los pacientes tratados por Bacteriemia por *E coli*

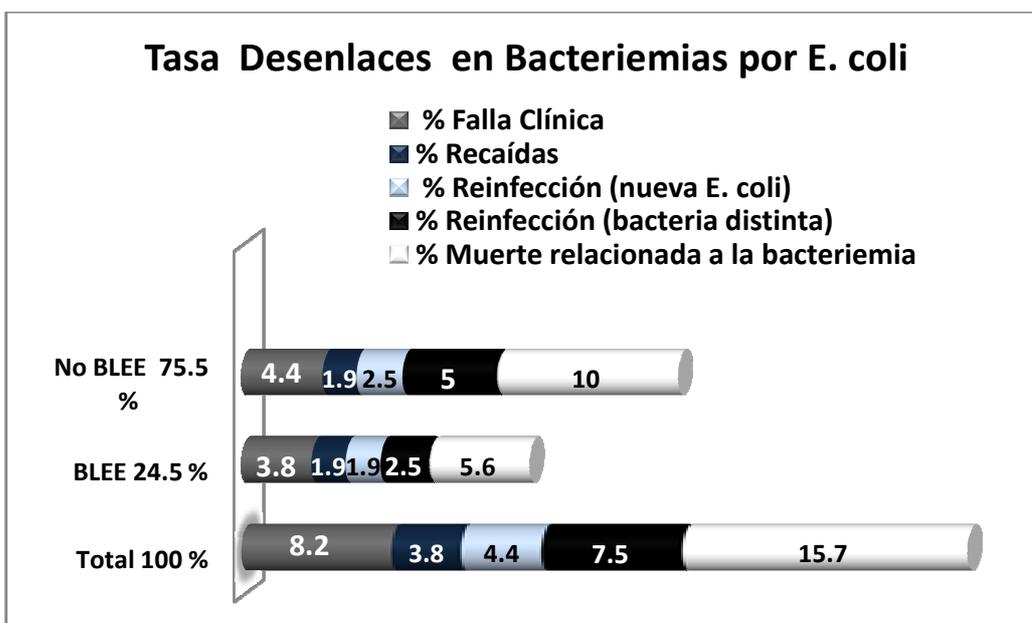


Tabla 12. Desenlaces clínicos de los pacientes con Bacteriemias por *E. coli*

Evolución clínica	n (%)	BLEE	No BLEE	p	RM	IC95%
Muerte relacionada	25 (15.7)	9 (23)	16 (13.3)	0.15	1.95	0.78-4.85
Falla clínica	13 (8.1)	6 (15.4)	7 (5.8)	0.08	3.04	0.95-9.77
Recaídas	6 (3.7)	3 (7.7)	3 (2.5)	0.14	3.54	0.68- 18.50
Reinfección por nueva <i>E coli</i>	7 (4.4)	3 (7.7)	4 (3,3)	0.35	2.62	0.55-12.43
Reinfección por bacteria diferente	12 (7.5)	4 (10.2)	8 (6.6)	0.47	1.74	0.48-6.22
Bacteriemias mixtas	17 (10.6)	8 (20.5)	9 (7.5)	0.034	3.20	1.13-9.0
Tratamiento adecuado	152 (95.5)	36 (92.3)	116 (96.6)	0.15	6.44	0.57-73.16
Tratamiento inadecuado	3 (1.88)	2 (5.2)	1 (0.8)			
No valorables	4 (2.5)	1 (2.5)	3 (2.5)			

La mediana de edad fue menor en los pacientes con bacteriemia por *E coli* BLEE (48 años), lo mismo que el tiempo entre el final de un tratamiento antibiótico previo y el desarrollo del evento de bacteriemia (48 vs 59 años, $p=0.003$) y (7 vs 18.5 días , $p=0.014$ respectivamente).

Se consideró muerte relacionada a la infección en 25 pacientes (15.7% de los episodios). La proporción fue mayor en el grupo de las bacteriemias por *E coli* BLEE, aunque no alcanzó significancia estadística (23 vs 13%, $p=0.15$) (**Tabla 12**).

Las tasas de recaída, reinfección por una nueva *E coli* o por bacterias distintas fueron también más frecuentes en el grupo de bacteriemias por *E coli* BLEE (7.7 vs 2.5% ; 7.7 vs 3.3; y 10.2 vs 6.6%, todas las p no significativas).

Las bacteriemias mixtas se encontraron en el 10% de los episodios en general, y fueron más comunes en el grupo de la bacteriemia por bacterias BLEE (20.5 vs 7.5%, $p= 0.03$) (**Tabla 12**).

Análisis de factores de riesgo.

En el análisis univariado, como se mencionó, la edad y el tiempo entre la suspensión de antibióticos y la presentación de la bacteriemia menores, la estancia hospitalaria prolongada y un mayor número de días de tratamiento antibiótico se asociaron al desarrollo de bacteriemias por *E coli* BLEE (Tabla 13).

Tabla 13. Análisis Univariado.

VARIABLE	Total	BLEE	NO BLEE	P
Edad	56 (15-94)	48 (17-91)	59 (15-94)	0.003
Tiempo entre hospitalización previa y bacteremia (días)	13.5 (1-95)	12 (1-95)	15 (1-90)	0.313
Días de eih previos a bacteriemia	11 (2-200)	11 (3-200)	10 (2-32)	0.115
Tiempo entre suspensión de antibióticos y bacteriemia	11 (1-90)	7 (1-90)	18.5 (1-90)	0.014
Resolución de la fiebre o hipotermia	2 (0-75)	1 (0-75)	2 (0-40)	0.321
Leucocitos al inicio del cuadro	9,380 (20-41,600)	5,500 (40-41,600)	9,600 (20-39,300)	0.096
Leucocitos a las 72 horas	6,180 (30-72,000)	5,900 (70- 28,000)	6,260 (30-72,000)	0.314
Leucocitos al final del evento	5,600 (200 - 23,500)	5,550 (300-23,500)	5,600 (200-18,000)	0.625
Apache al inicio	14 (1-29)	15 (3-26)	13 (1-29)	0.578
Apache a las 72 hrs	10 (1-47)	12 (4-19)	9 (1-47)	0.117
Días de estancia intrahospitalaria	15 (0-211)	24 (0-211)	13 (0-133)	<0.001
Días de tratamiento antibiótico adecuado	13 (1-64)	15 (1-64)	13 (1-38)	0.036

Análisis multivariado.

Al construir un modelo de regresión logística como análisis multivariado, el antecedente de inmunosupresión, cirugía abdominal, el antecedente de hospitalización y el uso previo de cefalosporinas y amoxicilina con clavulanato, se asociaron a la presencia de bacteriemias por *E coli* BLEE.

Tabla 13: Análisis Multivariado

VARIABLE	RM	IC95%	p
Inmunosupresión	3.58	1.47-8.77	0.005
Cirugía abdominal	7.25	2.49-21.28	<0.001
Hospitalización previa	2.5	1.04-6.02	0.04

Análisis y Conclusiones

Escherichia coli representa la primera causa de bacteriemias de origen comunitario y la segunda de las de origen nosocomial, siendo por esto necesario el conocimiento de los factores asociados a su desarrollo y para su adecuado abordaje y tratamiento.

A pesar de la importancia de las infecciones en sangre por *E coli*, la epidemiología se ha evaluado pocas veces y en poblaciones seleccionadas. Los datos que se tienen son de estudios que describen la epidemiología de infecciones del torrente sanguíneo. Los factores de riesgo asociados específicos a las bacteriemias por *E coli* han sido escasamente descritos.

En nuestro estudio incluimos pacientes ambulatorios y hospitalizados, encontrando 162 episodios de bacteriemias por *E coli* en el transcurso de un año.

Se observó una prevalencia de bacterias productoras de BLEE del 24.5%, lo cual consideramos una frecuencia elevada, si tomamos en cuenta los reportes en la literatura, que en su mayoría reportan alrededor del 10%, aunque existen algunos autores que describen hasta un 35% de bacterias productoras de BLEE en los últimos años. (20,21,22, 41).

En este estudio también pudimos observar una alta tasa de susceptibilidad reducida a un gran número de antibióticos trimetoprim con sulfametoxazol (54.7%) amoxicilina con clavulanato (42%), quinolonas (39.6%), piperacilina (38.9%), ticarcilina/clavulanato (31.4%) y de alrededor del 19% para cefalosporinas de tercera generación.

En el caso de las quinolonas, trimetoprim con sulfametoxazol y amoxicilina, las tasas de resistencia son similares a las reportadas en otros estudios (10,11,15,41); sin embargo, es de preocupar la alta tasa de resistencia-sensibilidad intermedia en las cefalosporinas de tercera y cuarta generación (19%), ya que los reportes en países industrializados se encuentran alrededor de 5%. (17,18,41). Debemos mencionar en este contexto, que la mayor parte de las cepas resistentes a

cefalosporinas de 3ª y 4ª generación fueron las productoras de BLEE; en las cepas no BLEE, la prevalencia de resistencia fue del 1.6%.

Similar a otros reportes previos, se observó que casi el 60% de las bacteriemias fueron de origen comunitario; sin embargo, esto puede variar a futuro, debido a las distintas definiciones de infección comunitaria, y la introducción en los últimos años en algunas infecciones del grupo de infecciones asociadas a cuidados de la salud, que habrá de definirse en un futuro para las bacteriemias. (41).

Los principales focos de origen en las bacteriemias secundarias fueron las infecciones de vías urinarias y el abdomen, datos similares a los reportados en otras series. También se observó una tasa similar de las bacteriemias consideradas primarias (24.5%).

En cuanto al tratamiento de las bacteriemias por *E coli*, pudimos observar, que una tercera parte de los pacientes requirió apoyo con aminas vasoactivas y un 19% se sometió a ventilación mecánica invasiva; ambas medidas terapéuticas se observaron con mayor frecuencia en los pacientes que presentaron infección por bacterias productoras de BLEE (28.2 vs 15.8%, $p=0.09$) y (46 vs 30% $p=0.69$), respectivamente, que si bien no alcanzaron significancia estadística, habrá que tomar en cuenta las limitaciones en el número de muestra dado el diseño transversal del estudio.

Otro parámetro de importancia fue la mortalidad. A pesar de que en 96% de los pacientes con este tipo de infección recibieron tratamiento antibiótico adecuado, se observó una tasa de mortalidad del 15%. Esta tasa se encuentra dentro de los rangos reportados en la literatura, que van del 5 al 30%. En dos estudios realizados en Londres con bacteriemias por *E coli*, se reportaron tasas de mortalidad del 29% entre 354 adultos, y de 21% de 861 pacientes de todas las edades.

Vázquez et al. reportaron una menor tasa de mortalidad, de 18% en 474 casos, en una serie española. En contraste, Kuikka et al., encontraron una tasa de mortalidad de 9% en un hospital finlandés. (42-46).

La amplia variabilidad en las tasas de mortalidad observadas en estos estudios probablemente refleja al menos en parte, las diferencias entre los diversos centros así como el efecto de los sesgos de selección. Debemos tener en cuenta que nuestro Instituto atiende población altamente seleccionada, con una alta proporción de pacientes con patología compleja y muchos de ellos referidos de otros centros para su atención final, y posterior a varias rondas de tratamiento antibiótico con frecuencia.

Finalmente podemos decir que en nuestro grupo de pacientes, el análisis multivariado mostró como factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemias por *E coli* BLEE la inmunosupresión, la cirugía abdominal, el antecedente de hospitalización previa y el uso previo de antibióticos como cefalosporinas de 3ª o 4ª generación o amoxicilina con clavulanato. Debe tomarse en cuenta que se tienen varias limitaciones: es un estudio transversal, basado en el registro de resultados de laboratorio y revisión del expediente, por lo que la información está sujeta a las limitaciones de este diseño.

REFERENCIAS:

1. Hilmar Wisplinghoff,¹ Harald Seifert,¹ Richard P. Wenzel,² and Michael B. Edmond Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States *Clinical Infectious Disease* 2003; 36 (1 may)
2. Suarez, CJ, Lolans, K, Villegas, MV, Quinn, JP. Mechanisms of resistance to beta-lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3:915.
3. Gransden, WR; Eykyn, SJ; Phillips, I; Rowe, B, Bacteremia due to *Escherichia coli* : A study of 861 episodes. *Clinical Infectious Diseases* [REV. INFECT. DIS.]. Vol. 12, no. 6, pp. 1008-1018. 1990.
4. Annane Djillali , Bellissant Eric , Cavaillon Jean-Marc Septic shock, *The Lancet* - Vol. 365, Issue 9453, 1 January 2005, Pages 63-78
5. Gaynes, R, Edwards, JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41:848
6. Mandell, Bennett, & Dolin: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed 2005.
7. Donnenberg, M. *Escherichia coli: Virulence Mechanisms of a Versatile Pathogen*. San Diego: Academic Press, 2002
8. Luzzaro, F, Viganò, EF, Fossati, D, et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:849.
9. Sifuentes-Osornio José Guerrero-Almeida Martha Cecilia, Ponce de León-Garduño, Guerrero-Almeida. Tendencia de las bacteremias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. 1981 a 1992, *Gac Méd Méx* Vol. 137 No. 3, 2001
10. Ayala Gaytán Juan Jacobo, Ríos Meza Hugo Alfonso, Velarde Padilla, Arzola González, Guajardo Lara, Bacteremias: incidencia y resistencia antimicrobiana, tendencia a través de 15 años de seguimiento, *Med Int Mex* 2006; 22:263-8
11. Ayala Gaytán Juan Jacobo, Chávez Mancilla Gabriel Ríos Meza Hugo Alfonso, Velarde, Padilla Patty Azeneth, Arzola González, Cinthya Yannet, Guajardo Lara Claudia Elena, Tendencia de la resistencia a la ciprofl oxacina en bacteremias por *Escherichia coli* *Med Int Mex* 2006; 22:386-90

12. Krcmery V, Spanik S, Mrazova M, Trupl J, Grausova S, Grey E, Kukuckova E, Sulcova M, Krupova I, Koren P. Bacteremias caused by *Escherichia coli* in cancer patients - analysis of 65 episodes. *Int J Infect Dis.* 2002 Mar;6(1):69-73.
13. D'Antonio D, Piccolomini R, Iacone A, Fioritoni G, et al. Comparison of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin for the prevention of the bacterial infection in neutropenic patients with hematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:837-44.
14. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. The GIMENA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche de' l' Adulto. *Ann Intern Med* 1991;115:7-12.
15. Livermore David M, Nichols Tom, Lamagni Theresa, Potz Nicola, Reynolds Rosy. Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* from bacteremias in England; increasingly prevalent and mostly from men. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*(2003) 52, 1040-1042.
16. Cheong HJ, Yoo CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC. Bacteremia due to quinolone-resistant *Escherichia coli* in a teaching hospital in South Korea. *Clin Infect Dis.* 2001 Jul 1;33(1):48-53
17. Gaynes Robert, Edwards Jonatha, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clinical Infectious Disease* 2005;41 (September).
18. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *American Journal of Infection Control*, Volume 32, Issue 8, Pages 470-485
19. Pitout Johann D. D. Pitout, Nordmann Patrice, Laupland Kevin B. and Poirel Laurent Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* May 25, 2005
20. Kang Cheol-In, Sung-Han Kim, Park Wan Beom, Ki-Deok Lee,1 Hong-Bin Kim,1 Eui-Chong Kim,2,3 Myoung-don Oh,1,3* and Kang-Won Choe1,3 Bloodstream Infections Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli: Risk Factors for Mortality and Impact of Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy on Outcome *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, Feb. 2005, P. 760–766
21. Metan Gokhan, Zarakolu Pinar, Clinical outcomes and therapeutic options of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 26 (2005) 254-257

22. Rodríguez Baño Jesús, Navarro María, Romero Luisa, Muniain Miguel A, de Cueto Marina, Ríos María J. Bacteriemia Due to Extended-Spectrum B-Lactamase Producing *Escherichia coli* in CTX-M Era: A New Clinical Challenge. *Clinical Infectious Disease* 2006;43 (1 December).
23. Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
24. Paterson David, Ko Wen-Chien, Von Gottberg Anne, Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum b-lactamases: Implications for the clinical microbiology Laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*, June 2001 p 2206-2212.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement M100-S15. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2005.
26. Cuellar-Rodríguez Jennifer, Ponce-de-León Alfredo, Quiroz-Mejía Ruth, Galindo-Fraga Arturo, Rolón-Montes-de-Oca Ana, Hernández-Durán Melissa, Ruiz-Palacios Guillermo M, and Sifuentes-Osornio José. Low cost 24 hour direct test for the detection of extended spectrum β -lactamases producing gram-negative bacteria in blood cultures. Running Title: Rapid Direct Test for ESBL Detection
27. S. Navon-Venezia · R. Ben-Ami · M. J. Schwaber · A. Leavitt · D. Schwartz · Y. Carmeli Protocol for the Accelerated Detection of Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains from Blood Cultures *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2004) 23:200–202
28. Kumar, A, Roberts, D, Wood, KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589.
29. Benuri-Silbiger Paul M, , I, Soares-Weiser, K, Leibovici, L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:668
30. Safdar, N, Handelsman, J, Maki, DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519

31. Paterson David, Ko Wen-Chien, Von Gottberg Anne, Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum b-lactamases: Implications for the clinical microbiology Laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*, June 2001 p 2206-2212
32. Jesús Rodríguez-Baño, María D. Navarro, Luisa Romero, Miguel A. Muniain, Marina de Cueto, María J. Ríos, José R. Hernández, and Alvaro Pascual Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli* in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge
33. Jackson Lisa A. , Patti Benson, Kathleen M. Neuzil, Marcus Grandjean,² and Jennifer L. Marino Burden of Community-Onset *Escherichia coli* Bacteremia in Seniors Community-Onset *E. coli* Bacteremia • *JID* 2005:191 (1 May).
34. Becnel Boyd Lauren, Atmar Robert L, Graham L Randall, Richard J Hamill, David Steffen, Lynn Zechiedrich Increased fluoroquinolone resistance with time in *Escherichia coli* from >17,000 patients at a large county hospital as a function of time, culture site, age, sex, and location *BMC Infectious Diseases* 2008, 8:4 (15 January 2008)
35. Reimar W. Thomsen,^{1,2} Heidi H. Hundborg,⁴ Hans-Henrik Lervang, Søren P. Johnsen,⁴ Henrik C. Schønheyder,² and Henrik T. Sørensen Diabetes Mellitus as a Risk and Prognostic Factor for Community-Acquired Bacteremia Due to Enterobacteria: A 10-Year, Population-Based Study among Adults *CID* 2005:40 (15 February).
36. Wisplinghoff Hilmar, Seifert Harald, Wenzel Richard P, and Edmond Michael B. Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States *CID* 2003: 36 (1 may).
37. Colodner Raul, PhD, Afula, Israel Extended-spectrum b-lactamases: A challenge for clinical microbiologists and infection control specialists *Am J Infect Control* 2005;33:104-7
38. C. Penã1, C. Gudiol1, F. Tubau2, M. Saballs1, M. Pujol1, M. A. Dominguez2, L. Calatayud2, J. Ariza1 and F. Gudiol Risk-factors for acquisition of extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 279–284

39. Bin Du, Yun Long, Hongzhong Liu, Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome *Intensive Care Med* (2002) 28:1718–1723
40. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Prague / Czech Republic, May 1–4, 2004
41. Laupland KB, Gregson DB, Church DL, Ross T, Pitout JD. *Clin Microbiol Infect*, 2008 Nov 14 (11): 1041-7.
42. Meizer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli* *J Infect* 2007; 55; 254-259
43. Olesen B, Kolmos HJ, Orskov F, Orskov I, Gottschau A. Bacteraemia due to *Escherichia coli* in a Danish university hospital, 1986–1990. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 253–257.
44. D Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I, Rowe B. Bacteremia due to *Escherichia coli*: a study of 861 episodes. *Rev Infect Dis* 1990; 12; 1008-1018.
45. Vazquez , Mendoza MC, Viejo G, Mendez FJ. Survey of *Escherichia coli* septicemia over a six-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992 11:110-117.
46. Kuikka , Sivonen A, Emelianova A, Valtonen VV. Prognostic factors associated with improved outcome of *Escherichia coli* bacteremia in a Finnish university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 125–134

M, Benuri-Silbiger