



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**“PATRONES DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN  
BACTERIEMIA: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE 1 AÑO  
(2014-2015) EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”.**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DR. JAIME CERVERA GAVIRIA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. JOSÉ JUAN DONIS HERNÁNDEZ**

**JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE  
MÉXICO**



**HOSPITAL ESPAÑOL**

**MÉXICO, D.F. JULIO 2016**



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.

---

Dr. Manuel Álvarez Navarro  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación  
Hospital Español de México

---

Dr. Alejandro Cañizares Macías  
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna  
Hospital Español de México

---

Dr. José Juan Donis Hernández  
Asesor de Tesis  
Hospital Español de México

## Dedicatoria y Agradecimientos

A mis padres por estar siempre presentes en los momentos importantes de mi vida, por apoyarme siempre en todo momento y ser un gran ejemplo de vida.

A mis hermanas Marivi y Mari Nieves por apoyarme siempre.

A Andrea por su cariño incondicional y su apoyo en los momentos más difíciles.

A mis compañeros y amigos por sus consejos y ayuda.

## Índice

	Página
1. Resumen	6
2. Antecedentes y marco teórico	
2.1 Introducción	10
2.2 Definiciones	10
2.3 Epidemiología	12
2.4 Microbiología	
2.5 Factores de riesgo	15
2.5 Resistencia a antibióticos	15
2.6 Betalactamasas y betalactamasas de espectro extendido	17
2.7 Clasificación funcional de betalactamasas	19
2.8 Actualización de clasificación de betalactamasas	20
3. Problema	24
4. Justificación	24
5. Hipótesis	24
6. Objetivos	25
6.1 Objetivo principal	
6.2 Objetivos secundarios	
7. Material y Métodos	25
7.1 Diseño del estudio	25
7.2 Criterios de selección	25
7.3 Descripción de la maniobra o intervención	26
7.4 Tamaño de la muestra	26
7.5 Legislación	26
7.6 Desenlaces y variables	26

8. Costos	27
9. Estrategia de análisis estadístico	27
10. Resultados	29
11. Discusión	38
12. Conclusiones	44
13. Bibliografía	46

## RESUMEN

### Objetivo

El objetivo del presente trabajo es describir la epidemiología, la resistencia microbiana y la prevalencia de microorganismos productores de betalactamasas en las infecciones que producen bacteriemia, en el Hospital Español de la Ciudad de México.

### Materiales y método:

Es un estudio de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo.

De Febrero de 2014 a Abril del 2015, los pacientes con bacteriemia del Hospital Español de la ciudad de México fueron incluidos.

### Resultados

Se registraron 222 hemocultivos positivos de pacientes con bacteriemia, que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. Las características demográficas fueron 129 (58%) participantes de sexo masculino y 93 (42%) participantes de sexo femenino. La edad media de la muestra fue de 66 años de edad (98 años-18 años). Se obtuvieron gérmenes Gram negativos en 156 pacientes (70.2%) y gérmenes Gram positivos en 65 pacientes (29.2%). *E. coli* fue el principal microorganismo aislado en un total de 105 pacientes (47.2%), *E. coli* 57 pacientes (25.6%), *E. coli BLEE* en 48 pacientes (21.6%), seguido de *S. epidermidis* en 24 pacientes (10.8%), *S. aureus* en 15 pacientes (6.7%), *K. pneumoniae* en 14 pacientes (6.3%), *B. cepacia* en 12 pacientes (5.4%), *E. cloacae* en 5 pacientes (2.2%), *K. oxytoca* en 4 pacientes (1.8%), *E. faecalis* en 4 pacientes (1.8%) y *P. aeruginosa* en 4 pacientes (1.8%). En cuanto a los diagnósticos obtenidos en la muestra se demostró una mayor incidencia de pacientes con infección de vías

urinarias en 116 pacientes (51.75%), incluyendo Cistitis en 87 pacientes (38.7%), Urosepsis en 12 pacientes (5.4%), Pielonefritis en 10 pacientes (4.5%) y Prostatitis en 7 pacientes (3.15%). Seguimiento de Infección de catéter en 15 pacientes (6.75%), Neumonía intrahospitalaria en 12 pacientes (5.4%), Urosepsis en 12 pacientes (5.4%), Infección de tejidos blandos en 11 pacientes (4.95%), Fiebre de origen oscuro en 11 pacientes (4.95%), Endocarditis en 10 pacientes (4.5%), Neumonía adquirida en la comunidad en 10 pacientes (4.5%), Pielonefritis en 10 pacientes (4.5%), Sepsis abdominal en 7 pacientes (3.15%), Prostatitis en 7 pacientes (3.15%), Choque séptico en 7 pacientes (3.15%), Colangitis en 6 pacientes (2.7%), Píocolecisto en 4 pacientes (1.8%), Absceso hepático piógeno en 2 pacientes (0.9%), Influenza AH3N2 en 2 pacientes (0.9%), Salmonelosis en 2 pacientes (0.9%), Apendicitis en 1 paciente (0.45%), Influenza AH1N1 en 1 paciente (0.45%), Absceso epidural en 1 paciente (0.45%), Otitis media aguda en 1 paciente (0.45%), Miocarditis en 1 paciente (0.45%), Absceso lumbar en 1 paciente (0.45%).

No se encontró ningún microorganismo Gram positivo resistente a Vancomicina, quinipristina/dalfopristina y rifampicina. Resistencia de 25% a ampicilina en infección por *E. faecalis*, el resto de microorganismos Gram positivos no presentaron resistencia a ampicilina. *Staphylococcus epidermidis* con 66.6% de resistencia a oxacilina y 83.3% a bencilpenicilina. *Staphylococcus aureus* con 6.6% de resistencia a oxacilina, 86.6% de resistencia a bencilpenicilina y 26.6% a gentamicina.

Los microorganismos Gram negativos no presentaron resistencia a carbapenémicos (meropenem e imipenem). *E. coli* presentó resistencia de 63.15% a ampicilina, 42.10% a trimetoprim/sulfametoxazol, 36.84% a ampicilina/sulbactam, 24.56% a ciprofloxacino. *E. coli BLEE* presentó resistencia de 100% a cefazolina, ceftriaxona y ampicilina, 97.98% a cefepim, ciprofloxacino y aztreonam. Se reportaron 12 casos de infección por *B. cepacia*, secundario a brote en sala de oncología.

Utilizando la clasificación de Ambler, se clasificaron los microorganismos Gram positivos y Gram negativos. Se obtuvieron un total de 176 casos, 135 casos de clase "A" (76.7%), 24 clase "D" (13.6%), 12 clase "ND" (6.81%), 5 clase "C" (2.8%).



Al utilizar la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros y Bush-Jacoby se obtuvieron un total de 176 casos (79.2%) de microorganismos productores de betalactamasas. Las principales clases obtenidas fueron 68 representantes del grupo "2a" (38.6%), 49 del grupo "2be" (27.8%), 24 del grupo "2d" (14%), 12 del grupo "2b" (6.8%), 12 del grupo "4" (6.8%), 8 del grupo "2ber" (4.5%), 3 del grupo "1" (1.7%).

Se presentaron un total de 46 casos (20.7%) de microorganismos no productores de betalactamasas. Con un total de 21 casos (9.45%) de patógenos multisensibles.

## Conclusiones

- Las bacteriemias por microorganismos Gram negativos (71%) predominan sobre las bacteriemias por microorganismos Gram positivos.
- Las Enterobacterias fueron el microorganismo aislado en el 63% de los casos reportados.
- *E. coli* (25.6%), *E. coli BLEE* (21.6%), *S. epidermidis* (10.8%) y *S. aureus* (6.7%), fueron los microorganismos aislados en mayor proporción de casos, esto puede ser explicado por el predominio de infecciones de vías urinarias (51.7%) e infecciones de catéter (6.75%).
- Las infecciones de vías urinarias fueron el principal diagnóstico registrado (51.7%), con predominio de cistitis (38.7%), Urosepsis (5.4%), Pielonefritis (4.5%) y Prostatitis (3.15%)
- Se presentaron una mayor proporción de casos de bacteriemia en pacientes de sexo masculino que de sexo femenino.
- *E. coli BLEE*, presentó 100% de resistencia a Ampicilina, Cefazolina, Ceftriaxona; 97.98% Cefepime y Aztreonam; 58% Gentamicina.
- Para el grupo de Enterobacterias, existe prácticamente un 100% de resistencia a Ampicilina.
- *E. coli* no BLEE tuvo resistencia de 24.56% a Ciprofloxacino, al contrario de *E. coli BLEE* que presentó 97.98% de resistencia a Ciprofloxacino.

- *Staphylococcus aureus* presentó bajo porcentaje de resistencia a oxacilina (6.6%). Por el contrario *Staphylococcus epidermidis* presentó mayor resistencia a oxacilina (66.6%).
- No se encontraron cepas de *Enterococcus* o *Staphylococcus* resistentes a vancomicina.
- Los carbapenémicos presentaron resistencia de 0% para todos los gérmenes estudiados.
- Al utilizar la clasificación de Ambler se obtuvieron un total de 176 microorganismos productores de betalactamasas, con un claro predominio de los casos pertenecientes a clase "A" (76.7%).
- Al utilizar la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros y Bush-Jacoby de un total de 176 casos de microorganismos productores de betalactamasas. El grupo con el mayor número de casos fue "2a" (38.6%), seguido "2be" (27.8%), "2d" (14%), "2b" (6.8%), "4" (6.8%), "2ber" (4.5%), "1" (1.7%).

## **ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO**

### **Introducción**

Los pacientes que presentan bacteriemia tienen una alta morbilidad y mortalidad, por lo que es importante la identificación precisa de microorganismos aislados en sangre. Cada vez existen un mayor número de microorganismos resistentes a diversos tipos de antimicrobianos, es importante identificar las diferentes resistencias antimicrobianas para el manejo adecuado de ciertas infecciones.

### **Definiciones**

De acuerdo a el CDC (Centers of Disease Control and Prevention) la bacteriemia es definida como la presencia de microorganismos viables en el torrente sanguíneo documentado con un hemocultivo positivo y puede ser categorizada en tres clases:

- Bacteriemia Transitoria
- Bacteriemia Intermitente
- Bacteriemia persistente o sostenida

La bacteriemia transitoria tiene una duración de minutos o unas horas y frecuentemente ocurre posterior a la manipulación de zonas no estériles del cuerpo, como por ejemplo durante procedimientos dentales, posterior a biopsias gastrointestinales, cateterismo percutáneo del sistema vascular, vejiga o conducto biliar común y posterior al desbridamiento o drenaje quirúrgico.

La bacteriemia intermitente es debida al mismo microorganismo detectado intermitentemente en el mismo paciente, debido un ciclo de recurrencia y desaparición. Está asociada a infecciones en espacios cerrados sin drenaje, pacientes con abscesos hepáticos, colangitis e infecciones focales (neumonía, osteomielitis, espondilodiscitis).

La bacteriemia persistente es característica en pacientes con endocarditis infecciosa, infecciones intravasculares (infección de injerto vascular, aneurisma

micótico, trombo infectado). También ocurre en las etapas tempranas de infecciones sistémicas bacterianas como brucelosis y fiebre tifoidea.

A su vez se puede clasificar en:

- Bacteriemia primaria (bacteriemia sin un foco primario de infección documentado).
- Bacteriemia secundaria (bacteriemia secundaria a un foco localizado de infección).

El CDC (Center for Disease Control and Prevention) divide a la bacteriemia primaria en:

- Bacteriemia confirmada por laboratorio.
- Clínicamente con cuadro de sepsis.

El diagnóstico de bacteriemia confirmada por laboratorio se realiza al presentar al menos uno de los dos criterios. El paciente debe de cumplir con dos condiciones, presentar un microorganismo reconocido en >1 hemocultivo, y este microorganismo debe de no estar relacionado con una infección en otra región. A su vez debe de presentar fiebre, escalofríos e hipotensión y al menos uno de las siguientes condiciones:

- Un microorganismo patógeno de la piel (*Difteroides*, *Bacillus spp.*, *Propionibacterium spp.*, estafilococo coagulasa negativo o micrococos) aislados en >2 hemocultivos en distintas ocasiones.
- Un microorganismo contaminante de la piel, aislado en por lo menos 1 hemocultivo de una paciente con línea intravascular y en el cual se indica antibioticoterapia adecuada.
- Un resultado positivo de prueba de antígeno en sangre (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* o *Streptococcus del grupo B*) acompañado de signos y síntomas con resultados positivos de laboratorio que no están relacionados con infección en otra región.

## **Epidemiología**

### Bacteriemia producida por cocos Gram positivos

Las bacteriemias adquiridas en medio hospitalario afectan aproximadamente a 6 de cada 1000 pacientes ingresados. En esta situación, los Gram positivos causan 65% de los episodios y, de ellos, los 3 microorganismos más comunes son las especies *Staphylococcus coagulasa negativos* (31%), *Staphylococcus aureus* (20%) y *Enterococcus spp.* (9%). El origen más frecuente de estas bacteriemias está en los catéteres vasculares, que ocasionan más de un tercio del total de las bacteriemias adquiridas en el hospital.

### Bacteriemia asociada a los cuidados de la salud producida por cocos Gram positivos

Esta nueva categoría incluye bacteriemias secundarias a procedimientos diagnósticos o terapéuticos realizados de forma ambulatoria, las detectadas en pacientes portadores de sondas urinarias, catéteres vasculares o cualquier otro tipo de dispositivo médico temporal o permanente, pacientes en hemodiálisis y residentes de residencias asistidas. Un tercio del total de las bacteriemias se sitúa en esta categoría y *S. aureus* sería el segundo agente causal, con una tasa de resistencia a la cloxacilina que puede superar el 20%.

### Endocarditis infecciosa

Es una enfermedad infrecuente que continua causando una mortalidad superior al 20%. La etiología de esta infección a cambiado de manera sustancial en años recientes, observándose una modificación en la proporción de las diferentes especies de Gram positivos. En un estudio colaborativo, multicéntrico y prospectivo (International Collaboration on Endocarditis ICE), se recabó información de 1779 pacientes procedentes de 39 centros en 16 países, se demostró que *S. aureus* es el agente causal más común en el momento actual y ocasiona 31.6% de los casos, seguido de *Streptococcus* del grupo *viridans* (18%), *Enterococcus spp.* (10.6%) y *Staphylococcus coagulasa negativos* (10.5%).

### Bacteriemia producida por bacilos Gram negativos

Los bacilos Gram negativos causan aproximadamente un cuarto o hasta la mitad de los casos de bacteriemia, esto dependiendo de la región geográfica, si la infección es nosocomial o adquirida en la comunidad y otros factores de riesgo propios del paciente.

### Bacteriemia nosocomial

Los bacilos Gram negativos fueron los microorganismos predominantes en infecciones del torrente sanguíneo en Estados Unidos antes de 1980. Desde 1980, microorganismos aerobios Gram positivos (*Staphylococcus coagulasa* negativos, *S. aureus* y *Enterococcus spp.*) y *Candida spp* aumentaron su prevalencia. Este cambio fue evidente en unidades de cuidados intensivos y debido al aumento de infecciones en catéteres intravasculares. En los Estados Unidos, la NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance System) reportó que en el periodo de 1986 a 2003 la proporción de casos de bacteremia en unidades de cuidados intensivos causada por microorganismos Gram negativos se mantuvo estable en 25 a 30%. Diversos reportes subsecuentes de hospitales europeos demostraron una tendencia a la alta en comparación con bacteriemia relacionada a infección de catéteres intravasculares, esto debido a una mejora en la prevención de infecciones por microorganismo Gram positivos, aumento en la resistencia bacteriana y cambios en las políticas de control de infecciones en hospitales.

Datos obtenidos en el SENTRY (Antimicrobial Surveillance Program) en el periodo de 1997 a 2002 demostraron que la proporción de bacteriemia causada por bacilos Gram negativos era mayor en Europa (43%) y Latinoamérica (44%); y menor en Norteamérica (35%). La temporada del año y los climas cálidos pueden explicar parcialmente estas diferencias geográficas. Se ha observado un incremento del 17% en la incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* por cada 5.6 grados centígrados que incrementa la temperatura externa.

## Bacteriemia adquirida en la comunidad

Los bacilos Gram negativos producen una mayor proporción de bacteriemias adquiridas en la comunidad que nosocomial. Esto es debido a que están más relacionadas a infecciones primarias de vías urinarias, abdomen y tracto respiratorio. La infecciones por bacilos Gram negativos frecuentemente ocurren en pacientes ancianos, como fue demostrado en un estudio retrospectivo de 238 pacientes mayores de 65 años con bacteriemia, 81% fueron admitidos de casa, se demostró como agente etiológico un bacilo Gram negativo en 36% de los casos.

## **Microbiología**

La frecuencia de bacteriemia por bacilos Gram negativos varía si la infección es adquirida en la comunidad o en medio hospitalario.

En cuanto a bacteriemia causada en medio hospitalario, en datos recogidos de un estudio en Estados Unidos; *E. coli* es el microorganismo con mayor incidencia causando 18% de los casos de bacteriemia, seguido de *K. pneumoniae* 16%, *P. aeruginosa* 8%, *Proteus spp.* 1% y otras bacterias Gram negativas en 56%. En infecciones adquiridas en la comunidad predomina *E. coli* causando 76% de los casos, seguido de *P. aeruginosa* 7.9%, *K. pneumoniae* 5.4%, *Proteus mirabilis* 4.2%, *Enterobacter spp* 3.7%. Esto demuestra la gran incidencia de infecciones en vías urinarias, en las cuales *E. coli* es el patógeno predominante.

Se ha observado que incrementa la proporción de bacteriemia causada por *P. aeruginosa* en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, ya que estos pacientes han sido multitratados con diferentes antibióticos, que incrementan la incidencia de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* En un estudio realizado en Canadá registraron 22.2% de casos por *P. aeruginosa*, 22.2% *Enterobacter*, 17.8% *K. pneumoniae*, 15.6% *E. coli*, 11.1 *S. marcescens*.

Las infecciones por *E. coli* predominan en casos de bacteriemia adquirida en la comunidad, como se demuestra en un estudio realizado en Italia, se presentó 76% de incidencia por *E. coli*, 7.9% *P. aeruginosa*, 5.9% *K. pneumoniae*, 4.2% *P.*

*mirabilis*, 3.7% *Enterobacter spp.* Esto se debe a que *E. coli* es el microorganismo que con mayor frecuencia es causante de infecciones de vías urinarias y es una infección con gran incidencia en bacteriemias que se presentan en la comunidad.

### **Factores de riesgo**

La mayoría de los pacientes con bacteriemia producida por bacilos Gram negativos tienen al menos una comorbilidad. Los principales factores de riesgo para presentar bacteriemia por Gram negativos son los siguientes:

- Trasplante de células madre hematopoyéticas.
- Insuficiencia hepática.
- Albumina sérica <3 g/dL.
- Trasplante de órgano sólido.
- Diabetes Mellitus.
- Enfermedad pulmonar.
- Hemodiálisis crónica.
- Infección por VIH.
- Tratamiento con glucocorticoides.

### **Resistencia a antibióticos**

La resistencia bacteriana puede definirse como la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas. El uso de antibióticos se ha extendido sobremanera, tanto en el campo de la medicina humana como en veterinaria y agricultura lo cual, ha traído consigo nuevas dificultades en la lucha frente a las infecciones. No obstante, el uso no siempre racional y muchas veces inadecuado de los antibióticos, ha hecho que incremente el número de microorganismos resistentes a distintos antimicrobianos. En 1961 el comité de expertos sobre antibióticos de la OMS (Organización Mundial de la Salud) manifestaba que “la resistencia bacteriana a los antibióticos es el principal obstáculo para su uso con éxito” y, “a la larga es más importante su efecto sobre la comunidad,



ya que la eliminación de las cepas sensibles implica diseminación de cepas resistentes”. En los últimos años el tratamiento de los casos de bacteriemia por microorganismos Gram negativos se ha convertido en un reto para el clínico, debido al aumento en la prevalencia de cepas de bacilos Gram negativos multidrogo resistentes. Las Enterobacterias normalmente susceptibles a ciertos antibióticos se vuelven resistentes a ciertos agentes antimicrobianos al adquirir genes de otras bacterias que confieren resistencia o a través de ciertas mutaciones y mecanismos de resistencia. Estos microorganismos no están únicamente presentes en el medio hospitalario, hay pacientes infectados o colonizados con este tipo de patógenos en la comunidad y posteriormente importan estos microorganismo al medio hospitalario.

A su vez cada día existe mayor prevalencia de microorganismos con betalactamasas, betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas.

En 2013 la CDC reportó en el “Antibiotic Resistance Threats” que más de 2,000,000 de personas padecen enfermedades producidas por infecciones resistentes a antimicrobianos y por lo menos 23,000 pacientes fallecidos por la misma causa. Esto supone costos innecesarios y evitables en el sistema de salud de los Estados Unidos de América. Se requieren tratamientos prolongados y de mayor costo en este tipo de pacientes. Se estima que implica un gasto de aproximadamente 20 billones de dolares al año.

En EUA se producen 140,000 infecciones al año asociadas a cuidados de la salud a causa de Enterobacterias. El CDC estima que la bacteriemia producida por Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) resulta en un gasto de 40,000 dolares en exceso de gastos médicos por año por caso de este tipo de infección. Se estima que se producen 26,000 casos (19%) de infecciones por Enterobacterias (BLEE) asociadas a los cuidados de la salud. Los pacientes con bacteremia tienen 57% más de riesgo de mortalidad en comparación con pacientes infectados por Enterobacterias sin betalactamasas de espectro extendido.

## **Betalactamasas y betalactamasas de espectro extendido**

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y betalactamasas son enzimas que dan resistencia a la mayoría de antibióticos betalactámicos. Los betalactámicos son antibióticos de acción bactericida que actúan sobre la fase final de síntesis del peptidoglicano. Actúan como sustratos competitivos de distintas enzimas participantes en la síntesis de membrana, esencialmente transpeptidasas denominadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP). En presencia de antibiótico, las transpeptidasas hidrolizan el enlace amida del anillo betalactámico y se forma un éster estable entre el compuesto hidrolizado y un grupo hidroxilo de la serina del sitio activo de la enzima. Con ello se inhibe la transpeptidación, se desestabiliza la pared celular y finalmente se produce la lisis bacteriana mediada por autolisinas.

La resistencia a betalactámicos está mediada por varios mecanismos:

- Alteración de la diana (PBP).
- Disminución de la permeabilidad.
- Mecanismos de eflujo o expulsión de antibiótico.
- Inactivación enzimática por betalactamasas:
  - a.- Betalactamasas cromosómicas.
  - b.- Betalactamasas plasmídicas: Betalactamasas de espectro extendido BLEE.

Las betalactamasas son enzimas que pueden destruir el anillo betalactámico, inactivando el mecanismo de acción de ciertos antibióticos. El primer plásmido mediado por betalactamasa de una bacteria Gram negativa fue descubierto en Grecia en 1960, se nombró TEM (en referencia a "Temoniera", nombre de la paciente en cuyo hemocultivo se aisló por primera vez en una *E. coli* productora de esta enzima y SHV, iniciales de "sulphydryl variable", nombre que describe las propiedades bioquímicas de la enzima). Posteriormente, se descubrió una enzima relacionada y nombrada TEM-2. Su composición era idéntica a TEM-1 pero difería en un aminoácido, resultando en un cambio del punto isoeléctrico de la enzima. Estas dos enzimas son las betalactamasas mediadas por plásmidos más frecuentes en microorganismos Gram negativos, incluyendo Enterobacterias, *P. aeruginosa*, *H.*

*influenzae*, *N. gonorrhoeae*. TEM-1 y TEM-2 hidrolizan las penicilinas y cefalosporinas de bajo espectro (cefazolina). Sin embargo, no son efectivas ante cefalosporinas de mayor espectro antimicrobiano con cadenas oximino, como cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxona o cefepime. Por lo tanto, cuando estos antibióticos se comenzaron a utilizar eran efectivos contra un gran grupo de bacterias.

Shah y Brun-Buisson fueron los primeros en describir la aparición de betalactamasas de espectro extendido en los años ochenta, describiendo la existencia de betalactamasas de transmisión plasmídica con capacidad de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación, cuando sólo habían transcurrido 2 años desde la introducción de los oximino-betalactámicos en el mercado. Se atribuyó al uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam. Las betalactamasas de espectro extendido son una familia de enzimas producidas por bacilos Gram negativos, que en su mayoría derivan de las betalactamasas clásicas TEM y SHV a partir de una serie de mutaciones puntuales que afectan a su centro activo. Se han descrito principalmente en cepas de *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.*, aunque también en microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*.

Estas enzimas confieren resistencia a un gran número de antibióticos de uso común como penicilina, ampicilina, cefalosporinas de cualquier generación (excepto cefamicinas), aztreonam, betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas, aminoglucósidos, tetraciclinas y trimetropim/sulfametoxazol. Este patrón de multirresistencia supone una dificultad terapéutica, que explica su asociación en numerosos estudios con mayor mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y coste económico. Todo esto es un escenario preocupante debido a la tendencia restrictiva en cuanto al número de nuevas moléculas de antibiótico aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration), lo cual reduce las alternativas de tratamiento en estos casos. La presencia de *E. coli* BLEE se asoció inicialmente a brotes nosocomiales en grandes hospitales, principalmente en áreas de cuidados intensivos y quirúrgicas. Sin embargo, los últimos trabajos publicados centran su atención en los aislamientos en infecciones adquiridas en la comunidad, brotes en

unidades de cuidados crónicos y asilos, así como en muestras de orina y heces de portadores sanos.

Hasta finales de los años noventa la mayoría de BLEE (principalmente del tipo TEM y SHV) se aislaban en cepas de *K. pneumoniae* implicadas en brotes nosocomiales, sobretudo en unidades de cuidados intensivos. Actualmente la atención se centra en el cambio epidemiológico que se está produciendo en cuanto a los tipos de BLEE más prevalentes y su distribución, con mayor presencia de *E. coli* procedente de medio extrahospitalario (principalmente en aislamientos de muestras urinarias) y en relación con BLEE del tipo cefotaximasas (CTX-M). Algunos estudios también implican a esta familia de BLEE como causa importante de bacteriemias nosocomiales.

### **Clasificación funcional de betalactamasas**

Las betalactamasas son clasificadas de acuerdo a tres esquemas generales:

- Clasificación molecular de Ambler (1980)
- Clasificación funcional de Bush-Jacoby-Medeiros (1995)
- Clasificación de Jacoby (2009)

Ambler clasifica las betalactamasas en cuatro clases de acuerdo a la secuencia proteica de las enzimas. Las betalactamasas de clase A, B y D son “serin-betalactamasas” y la clase B son metalo-betalactamasas. Bush-Jacoby y Medeiros clasifican las betalactamasas basándose en las propiedades funcionales de las enzimas (el substrato y perfil inhibitorio).

TABLE 1. Classification schemes for bacterial  $\beta$ -lactamases, expanded from Bush et al. (16)

Bush-Jacoby group (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros group (1995)	Molecular class (subclass)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by		Defining characteristic(s)	Representative enzyme(s)
				CA or TZB <sup>a</sup>	EDTA		
1	1	C	Cephalosporins	No	No	Greater hydrolysis of cephalosporins than benzylpenicillin; hydrolyzes cephamycins	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	NI <sup>b</sup>	C	Cephalosporins	No	No	Increased hydrolysis of ceftazidime and often other oxyimino- $\beta$ -lactams	GCI, CMY-37
2a	2a	A	Penicillins	Yes	No	Greater hydrolysis of benzylpenicillin than cephalosporins	PC1
2b	2b	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	No	Similar hydrolysis of benzylpenicillin and cephalosporins	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	No	Increased hydrolysis of oxyimino- $\beta$ -lactams (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, aztreonam)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penicillins	No	No	Resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-30, SHV-10
2ber	NI	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	No	No	Increased hydrolysis of oxyimino- $\beta$ -lactams combined with resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-50
2c	2c	A	Carbenicillin	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	A	Carbenicillin, cefepime	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin, cefepime, and ceftiprome	RTG-4
2d	2d	D	Cloxacillin	Variable	No	Increased hydrolysis of cloxacillin or oxacillin	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Extended-spectrum cephalosporins	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and oxyimino- $\beta$ -lactams	OXA-11, OXA-15
2df	NI	D	Carbapenems	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and carbapenems	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Extended-spectrum cephalosporins	Yes	No	Hydrolyzes cephalosporins. Inhibited by clavulanic acid but not aztreonam	CepA
2f	2f	A	Carbapenems	Variable	No	Increased hydrolysis of carbapenems, oxyimino- $\beta$ -lactams, cephamycins	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1) B (B3)	Carbapenems	No	Yes	Broad-spectrum hydrolysis including carbapenems but not monobactams	IMP-1, VIM-1, CerA, IND-1
3b	3	B (B2)	Carbapenems	No	Yes	Preferential hydrolysis of carbapenems	L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
NI	4	Unknown					CphA, Sfh-1

<sup>a</sup> CA, clavulanic acid; TZB, tazobactam.

<sup>b</sup> NI, not included.

Tabla 1. Clasificación de betalactamasas, se presenta el esquema general de la clasificación molecular de Ambler, la clasificación funcional del grupo Bush-Jacoby-Medeiros (1995) y la clasificación funcional del grupo Bush-Jacoby (2009) <sup>(6)</sup>.

## Actualización de la clasificación funcional de betalactamasas

Las enzimas fueron asignadas basándose en su habilidad para hidrolizar clases específicas de betalactámicos y por la inactivación de las propiedades de inhibidores de betalactamasa (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam).

### Grupo 1 cefalosporinasas

Son cefalosporinasas que pertenecen a la clase molecular "C", codificadas en los cromosomas de ciertas Enterobacterias y otros microorganismos. Son más activas en cefalosporinas que bencilpenicilina, son usualmente resistentes a la inhibición de ácido clavulánico y activas en cefamicinas (Cefoxitina). Tienen gran afinidad por Aztreonam, en contraste con cefalosporinasas de la clase A. Algunas presentan

propiedades inusuales, inactividad con Cefoxitina, inhibición de Clavulanato y Tazobactam o producción de resistencia a Cefotaxime pero no Ceftazidime. En ciertos microorganismos (*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*), la expresión de “AmpC” está disminuida pero es inducida con la exposición de ciertos betalactámicos (Amoxicilina, Ampicilina, Imipenem, Ácido Clavulánico). Cuando se produce en grandes cantidades, las enzimas del grupo 1 pueden proveer resistencia a carbapenémicos, especialmente Ertapenem. Existen un nuevo subgrupo, las enzimas “1e”, variantes del grupo 1 con mayor actividad contra Ceftazidime y otros oxyimino-betalactámicos, por sustituciones, inserciones o deleciones. Se han denominado AmpC (ESAC) de espectro extendido.

### Grupo 2 serin betalactamasas

Incluye a las clases moleculares “A” y “D”, representa el grupo más amplio de betalactamasas, debido a la mejoría en la identificación de BLEE en los últimos 20 años. El subgrupo “2a”, representa un pequeño grupo de betalactamasas con un espectro relativamente limitado de actividad hidrolítica y son las betalactamasas predominantes en cocos Gram positivos (Estafilococos y ocasionalmente Enterococos). Estas enzimas preferentemente hidrolizan bencilpenicilina y derivados de penicilina, con una hidrólisis pobre de cefalosporinas, carbapenems y monobactams. Son inhibidas por Ácido clavulánico y Tazobactam. Una excepción es la fácil hidrólisis de Nitrocefina por las enzimas del subgrupo 2a. Este subgrupo contaba con 20 enzimas en 1995, en 2009 se han registrado 25.

El subgrupo 2b de betalactamasas hidroliza penicilinas y cefalosporinas de primera generación (Cefalotina y Cefaloridina), son inhibidas fuertemente por ácido clavulánico y tazobactam. Estas incluyen TEM-1, TEM-2 y SHV-1. Desde 1995 se han registrado 9 TEM y 29 SHV del subgrupo 2b.

El subgrupo 2be incluye a las betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Tienen actividad contra penicilinas y cefalosporinas del subgrupo 2b e hidrólisis de uno o más oxyimino betalactamasas (cefotaxime, ceftazidime y aztreonam) y >10% de bencilpenicilinas. El primer y más grande subgrupo de 2be se derivó de sustituciones

en aminoácidos de TEM-1, TEM-2 y SHV-1. A estos se le agregado las enzimas CTX-M que están relacionadas a especies de *Kluyvera*. CTX-M hidroliza cefotaxime más que ceftazidime, algunas hidrolizan cefepime. Son inhibidas por tazobactam más que por ácido clavulánico. Existen otras enzimas no tan comunes (BEL-1, BES-1, SFO-1, TLA-1, TLA-2, PER, VEB).

El subgrupo 2br, son betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que adquieren resistencia a ácido clavulánico e inhibidores relacionados y a su vez mantienen el espectro de actividad del subgrupo 2b. Incluye a 36 de 135 enzimas TEM funcionales (TEM-30 y TEM-31) y 5 de las 72 enzimas SHV.

El subgrupo 2ber incluye las enzimas TEM que combinan un espectro extendido y resistencia relativa a la inhibición de ácido clavulánico. Se han denominado CMT (complex mutant TEM), incluye TEM-50 (CMT-1).

El subgrupo penicilinasas 2c, es caracterizado funcionalmente por su capacidad para hidrolizar carbenicilina y ticarcilina, 60% más veloz que bencilpenicilina, con una tasa de hidrólisis de cloxacilina y oxacilina de la mitad de bencilpenicilina. Son inhibidas fácilmente por ácido clavulánico y tazobactam.

El subgrupo 2ce presenta a la carbenicilinasas de espectro extendido RTG-4 (CARB-10) con actividad extendida contra cefepime y cefpirome.

El subgrupo 2d incluye a betalactamasas con capacidad de hidrolizar cloxacilina y oxacilina con una tasa de >50% para bencilpenicilina, se les denomina enzimas OXA. También puede hidrolizar carbenicilina. Las enzimas OXA son el segundo grupo más grande de betalactamasas.

El subgrupo 2de incluye enzimas que hidrolizan cloxacilina y oxacilina, con espectro extendido e incluye oxyimino betalactamasas pero no carbapenems. Son derivados de OXA-10 (OXA-11 y OXA-15). Aislados principalmente en *P. aeruginosa* de Turquía y Francia. Mayor resistencia a ceftazidime que a cefotaxime o aztreonam.

El subgrupo 2df, incluye enzimas OXA con actividad que hidroliza carbapenems. Aparecen más frecuentemente en *Acinetobacter baumannii* y Enterobacterias (OXA-

23 y OXA-48). Las enzimas y sus microorganismos productores no responden a la inhibición por ácido clavulánico.

El subgrupo 2e de cefalosporinas, presenta la habilidad de hidrolizar cefalosporinas de espectro extendido y de ser inhibido por ácido clavulánico y tazobactam. Pueden ser confundidos con enzimas AmpC del grupo 1 y BLEE por su similitud en los perfiles de resistencia. Se diferencian por su poca afinidad por aztreonam.

El subgrupo 2f, está constituido por carbapenemasas. Los carbapenems son su sustrato distintivo, pueden ser inhibidas mejor por tazobactam que por ácido clavulánico. Las cefalosporinas como ceftazidime no son bien hidrolizadas por las enzimas SME e IMI-1, pero aztreonam las puede degradar. Las carbapenemasas KPC han sido asociadas a brotes de infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes en hospitales de Nueva York e Israel. Con el peligro de su propagación mundial.

#### Grupo 3 metalo-betalactamasas (MBLs)

Son un grupo único de betalactamasas tanto estructuralmente como funcionalmente, son usualmente producidas en combinación con una segunda o tercera betalactamasa en los aislamientos. Difiere de las demás betalactamasas por su requerimiento de zinc en su sitio activo. Poseen habilidad para hidrolizar carbapenems, tienen pobre afinidad y capacidad de hidrólisis de monobactams y no son inhibidas por ácido clavulánico. Por contrario son inhibidas por quelantes de metal como EDTA (ácido dipilónico) o 1, 10-o-fenantrolina. Se subdividen en subclases B1, B2 y B3, así como por su función en subgrupos 3a, 3b, 3c. Se identificaron en grampositivos y ocasionalmente en bacilos gramnegativos como *Bacteroides fragilis* o *Stenotrophomonas maltophilia*.

#### Grupo 4 de betalactamasas

Estas enzimas han sido caracterizadas de manera incompleta por lo que se requiere mayor investigación para su identificación.



## **PROBLEMA**

¿Cuáles son los microorganismos con mayor incidencia en casos de bacteriemia, la resistencia a antimicrobianos, la incidencia de microorganismos productores de betalactamasas y la clasificación de las mismas en el Hospital Español de la Ciudad de México?.

## **JUSTIFICACIÓN**

Las infecciones que causan bacteriemia son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el medio hospitalario. Se ha observado un incremento en las tasas de resistencia a los distintos antimicrobianos, lo que hace replantear las estrategias terapéuticas para el tratamiento de estas infecciones.

Su identificación y tratamiento oportuno ha llevado a la mejoría en la sobrevida en estos pacientes. Conociendo los principales patógenos microbiológicos y los patrones de resistencia en el Hospital Español, la toma de hemocultivos, el conocimiento epidemiológico y la instauración de terapia adecuada, ayudaría mejorar la morbimortalidad de estos pacientes.

## **HIPÓTESIS**

El conocimiento de principales patógenos microbiológicos y patrones de resistencia antimicrobiana en pacientes con bacteriemia en el Hospital Español, ayudaría a la instauración de terapia antimicrobiana adecuada. Con el objetivo de mejorar la morbi-mortalidad de estos pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Conocer la epidemiología y frecuencia de resistencia antimicrobiana en microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes hospitalizados con cuadro clínico compatible con bacteriemia en el periodo comprendido entre Febrero de 2014 a Abril del 2015.

### **Objetivos secundarios**

- Valorar si existe alguna otra variable que influya en la epidemiología o resistencia antimicrobiana en pacientes con bacteriemia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **a) Diseño del estudio**

Es un estudio epidemiológico, retrospectivo, observacional, descriptivo.

### **b) Criterios de selección**

#### **a. Criterios de inclusión:**

Se seleccionaron a pacientes ingresados con reporte positivo y que cursaron con fiebre al momento de la toma del hemocultivo, o en quién se sospecho un evento infeccioso de acuerdo con el criterio del médico tratante, mayores de 18 años de edad e ingresados en el periodo de Febrero de 2014 a Abril del 2015.

#### **b. Criterios de exclusión:**

Se excluyeron a pacientes ingresados con fiebre y toma de hemocultivos negativos y pacientes menores de 18 años de edad.

### **c) Descripción de la maniobra o intervención**

Debido a la naturaleza del estudio de tipo retrospectivo y observacional, la intervención realizada fue identificar pacientes ingresados con cuadro febril, bacteriemia y hemocultivos positivos en el periodo que comprendió de Febrero de 2014 a Abril del 2015. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron identificados, sus datos y las variables a estudiar fueron recopilados en una base de datos, posteriormente realizando un análisis descriptivo.

### **d) Tamaño de la muestra**

No se realizó un cálculo de casos mínimos necesarios para el estudio. El tamaño de la muestra fue adecuado, se incluyeron los casos que cumplieron con los criterios de inclusión en el período establecido, se revisaron los archivos de hemocultivos del laboratorio de microbiología del 1 de Febrero de 2014 al 30 de Abril de 2015.

### **e) Legislación**

Toda la investigación realizada se apegó al uso y manejo de resultados de laboratorio de microbiología y expediente clínico de acuerdo a lo establecido y aprobado por el comité de ética del Hospital Español.

### **f) Desenlaces y variables**

Las variables principales a medir son:

- a) Incidencia epidemiológica.
- b) Tasa de resistencia antibiótica.

Las variables desenlaces secundarias a medir:

- a) Edad.
- b) Sexo.
- c) Clasificación Bush-Jacoby-Medeiros y clasificación de Ambler.
- d) Diagnóstico de ingreso.
- e) Resistencia antibiótica según microorganismo aislado.

## **COSTOS**

Las herramientas necesarias para la investigación no generaron un costo directo.

## **Estrategia de análisis estadístico**

De forma inicial se recabaron los resultados de hemocultivos de pacientes con fiebre o sospecha de infección. Se tomaron dos muestras de sangre con técnica estéril. Se consideraron como casos los pacientes con datos de enfermedad sistémica y hemocultivos positivos. Estas muestras se inocularon en medio enriquecido Bactec Plus Aerobic F. La sensibilidad e indentificación antimicrobiana se realizó por el micrométodo MicroScan. Se determinaron las características demográficas de la muestra y los diagnósticos de ingreso. Se determinó la incidencia de los microorganismos más frecuentemente aislados. Posteriormente se analizó la tendencia de la resistencia a diversos antimicrobianos de los microorganismos más frecuentes. Para microorganismos Gram positivos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus lungdunensis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus gallolyticus (bovis)*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus intermedius*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus*

*faecalis* se analizaron los siguientes antibióticos: Oxacilina (OXA), Gentamicina (GNT), Levofloxacino (LEV), Ciprofloxacino (CIP), Eritromicina (ERI), Clindamicina (CLI) , Vancomicina (VAN), Rifampicina (RIF), Trimetropim/sulfametoxazol (TMS), Bencilpenicilina (BEN), Estreptomina (EST), Tetraciclinas (TET) y Ampicilina (AMP). Para microorganismos Gram negativos como *Escherichia coli*, *E. coli BLEE*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *Salmonella typhi*, *S. entérica*, *Citrobacter braakii*, *C. freundii*, *C. koseri*, *C. yungeai*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burholderia cepacia* y *Vibrio vulnificus* se analizaron los siguientes antimicrobianos: Piperacilina/Tazobactam (TAZO), Cefazolina (CEFAZO), Cefepime (CEFEPIM), Ceftriaxona (CEFTRIA), Aztreonam (AZT), Imipenem (IMI), Meropenem (MER), Amikacina (AMK), Gentamicina (GNT), Tobramicina (TOB), Ciprofloxacino (CIP), Nitrofurantoina (NTF), Ampicilina (AMP), Ampicilina/Sulbactam (AMS), Trimetropim/sulfametoxazol (TMS) y Moxifloxacino (MOX). Posteriormente se utilizaron las clasificaciones de Bush-Jacoby-Medeiros, Ambler y Bush-Jacoby para determinar la clasificación de microorganismos productores de betalactamasas.

Finalmente se realizó un análisis de las variables estadísticamente significativas para analizar nuevamente su importancia en la epidemiología y resistencia antibiótica y así poder comprobar o refutar la hipótesis del presente trabajo de investigación.

## RESULTADOS

En el período de estudio se incluyeron 222 hemocultivos positivos con episodios bacteriemia, los cuales cumplían con los criterios de inclusión establecidos. Las características demográficas fueron 129 (58%) participantes de sexo masculino y 93 (42%) participantes de sexo femenino. La edad media de la muestra fue de 66 años de edad (98 años-18 años). Se obtuvieron gérmenes Gram negativos en 156 pacientes (70.2%) y gérmenes Gram positivos en 65 pacientes (29.2%) (Figura 2). Los microorganismos predominantes fueron las Enterobacterias con un total de 142 (63%), seguido de Estafilococos coagulasa negativos 40 (18%), gérmenes Gram negativos no Enterobacterias 17 (7%), Estafilococos coagulasa positivos 15 (7%), Enterococos spp. 5 (2%), Streptococos alfa-hemolíticos 4 (2%), Streptococos beta-hemolíticos 3 (1%) (Figura 3).

Los diagnósticos obtenidos por orden de frecuencia fueron Cistitis en 87 pacientes (38.7%), Infección de catéter en 15 pacientes (6.75%), Neumonía intrahospitalaria en 12 pacientes (5.4%), Urosepsis en 12 pacientes (5.4%), Infección de tejidos blandos en 11 pacientes (4.95%), Fiebre de origen oscuro en 11 pacientes (4.95%), Endocarditis en 10 pacientes (4.5%), Neumonía adquirida en la comunidad en 10 pacientes (4.5%), Pielonefritis en 10 pacientes (4.5%), Sepsis abdominal en 7 pacientes (3.15%), Prostatitis en 7 pacientes (3.15%), Choque séptico en 7 pacientes (3.15%), Colangitis en 6 pacientes (2.7%), Piocolecisto en 4 pacientes (1.8%), Absceso hepático piógeno en 2 pacientes (0.9%), Influenza AH3N2 en 2 pacientes (0.9%), Salmonelosis en 2 pacientes (0.9%), Apendicitis en 1 paciente (0.45%), Influenza AH1N1 en 1 paciente (0.45%), Absceso epidural en 1 paciente (0.45%), Otitis media aguda en 1 paciente (0.45%), Miocarditis en 1 paciente (0.45%), Absceso lumbar en 1 paciente (0.45%); para un total de 222 casos (Figura 1).

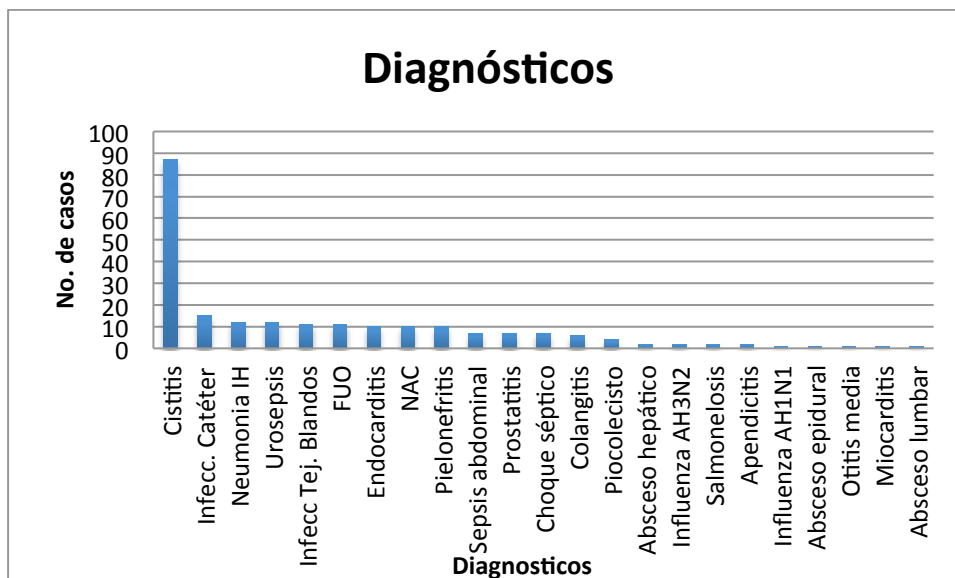


Figura 1. Diagnósticos obtenidos y número de casos.

En orden de frecuencia los organismos principalmente aislados fueron *E. coli* en 57 pacientes (25.6%), *E. coli BLEE* en 48 pacientes (21.6%), *S. epidermidis* en 24 pacientes (10.8%), *S. aureus* en 15 pacientes (6.7%), *K. pneumoniae* en 14 pacientes (6.3%) y *B. Cepacia* en 12 pacientes (5.4%), *E. cloacae* en 5 pacientes (2.2%), *K. oxytoca* en 4 pacientes (1.8%), *E. faecalis* en 4 pacientes (1.8%), *P. aeruginosa* en 4 pacientes (1.8%). El resto de microorganismos no se incluyeron ya que el número de casos fue demasiado escaso para considerarlos estadísticamente relevantes.

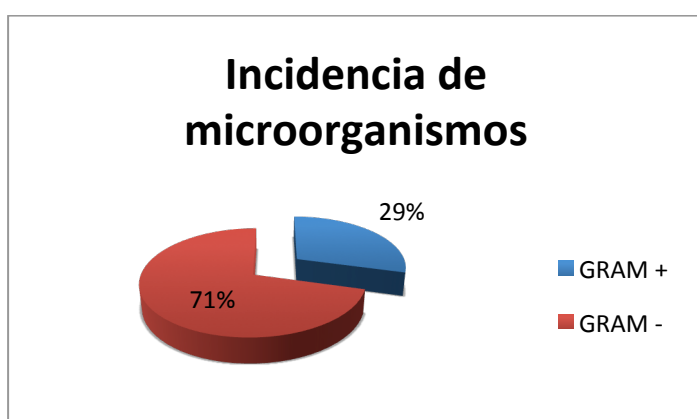
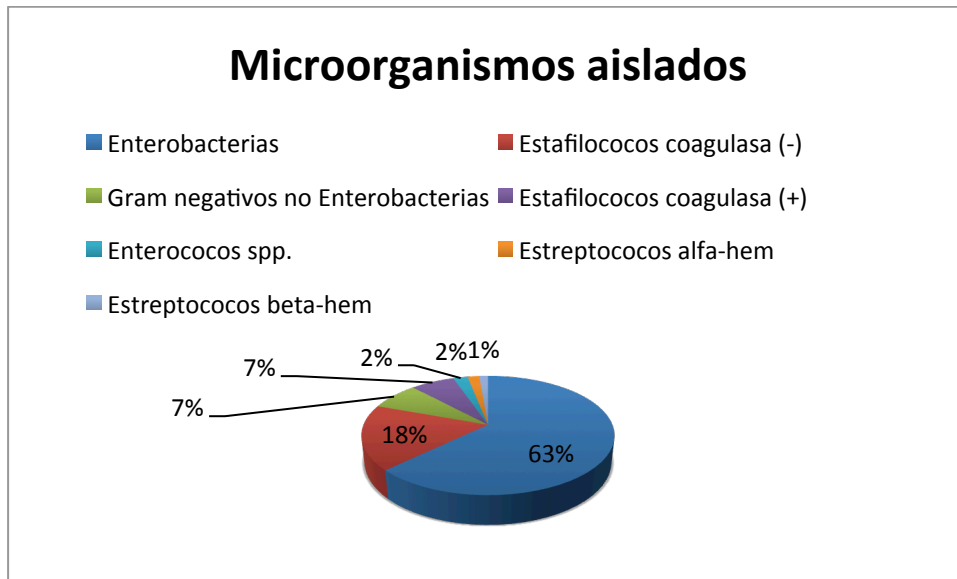
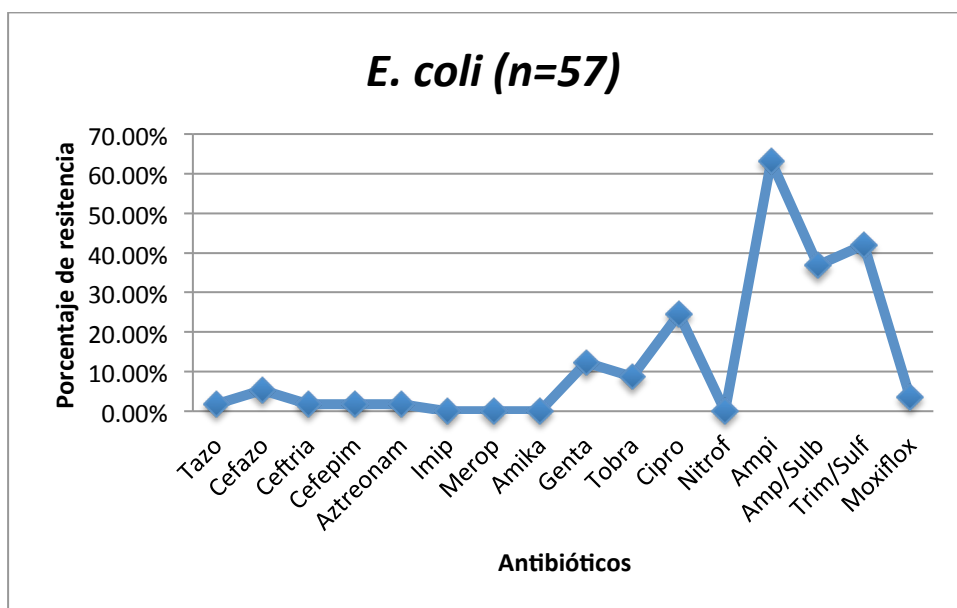


Figura 2. Incidencia de microorganismos aislados en hemocultivos.



**Figura 3. Familia de microorganismos obtenidos.**

*E. coli* (n=57) presentó 63.15% de resistencia a Ampicilina, 42.10% a Trimetoprim/Sulfametoxazol, 36.84% a Ampicilina/Sulbactam, 24.56% a Ciprofloxacino (Figura 4).

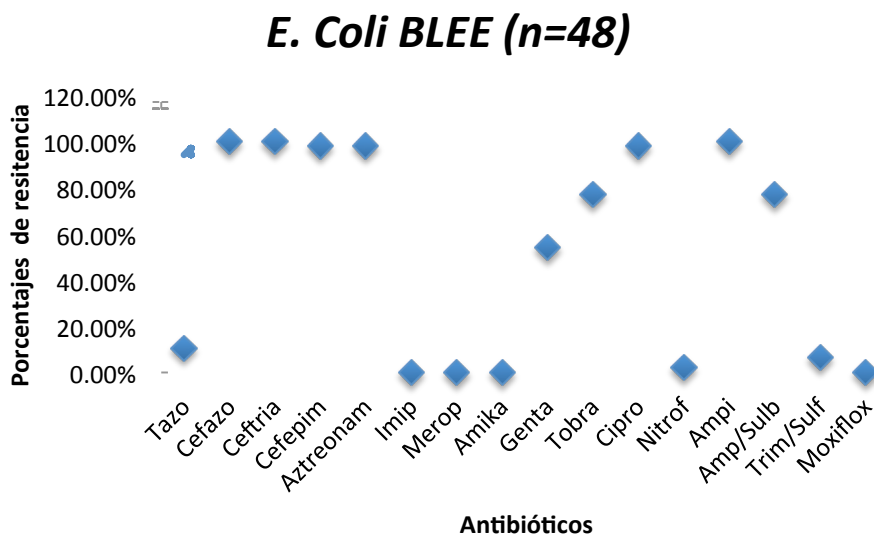


**Figura 4. Porcentajes de resistencia antimicrobiana para *E. Coli*.**



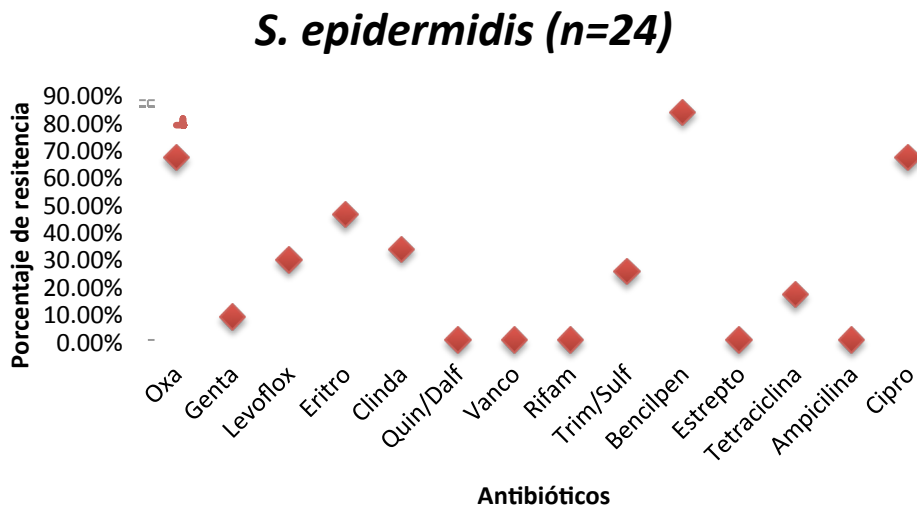
*E. Coli BLEE* (n=48) presentó 100% de resistencia a Cefazolina, 100% de resistencia a Ceftriaxona, 100% de resistencia a Ampicilina, 97.98% de resistencia a Cefepime, 97.98% de resistencia a Aztreonam, 97.98% de resistencia a Ciprofloxacino, 77.08% de resistencia a Tobramicina, 77.8% de resistencia a Ampicilina/Sulbactam, 10.41% de resistencia a Piperacilina/Tazobactam y 6.25% de resistencia a Trimetropim/Sulfametoxazol (Figura 5).

□



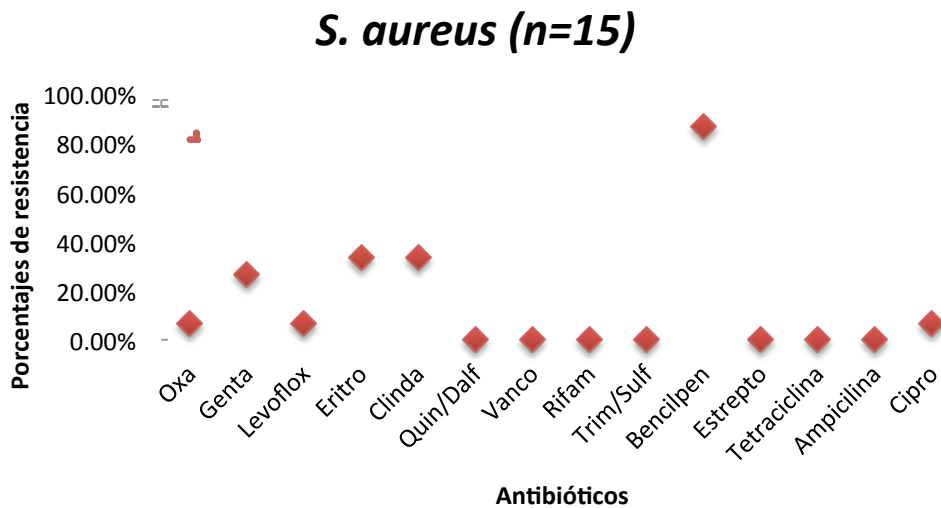
**Figura 5. Porcentajes de resistencia antimicrobiana para *E. Coli BLEE*.**

*S. epidermidis* presentó resistencia de 83.3% a Bencilpenicilina, 66.6% a Oxacilina, 66.6% a Ciprofloxacino, 45.83% a Eritromicina, 33.3% a Clindamicina, 29.16% a Levofloxacino, 25% a Trimetropim/Sulfametoxazol 16.6% a Tetraciclinas y 8.3% a Gentamicina (Figura 6).



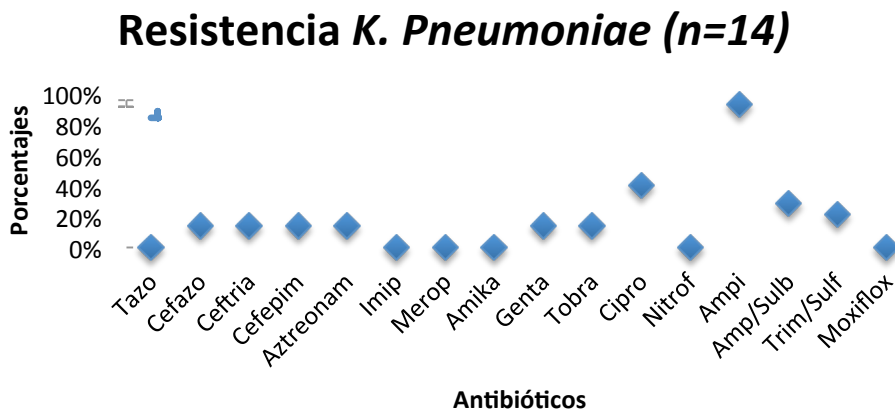
**Figura 6. Porcentajes de resistencia antimicrobiana para *S. epidermidis*.**

*S. aureus* presentó resistencia de 86.6% a Bencilpenicilina, 33.3% a Eritromicina, 33.3% a Clindamicina, 26.6% a Gentamicina, 6.6% a oxacilina, 6.6% a Levofloxacino, 6.6% a Ciprofloxacino (Figura 7).



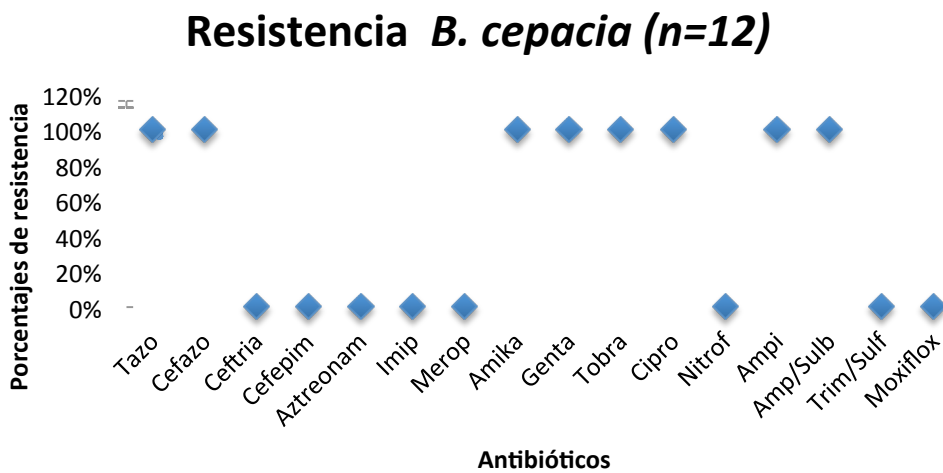
**Figura 7. Porcentajes de resistencia antimicrobiana para *S. aureus*.**

*K. Pneumoniae* presentó resistencia de 92.5% a Ampicilina, 28.57% a Ampicilina/Sulbactam, 21.42% a Trimetropim/ Sulfametoxazol, 14% a Cefazolina, Ceftriaxona, Cefepime, Aztreonam, Gentamicina y Tobramicina (Figura 8).



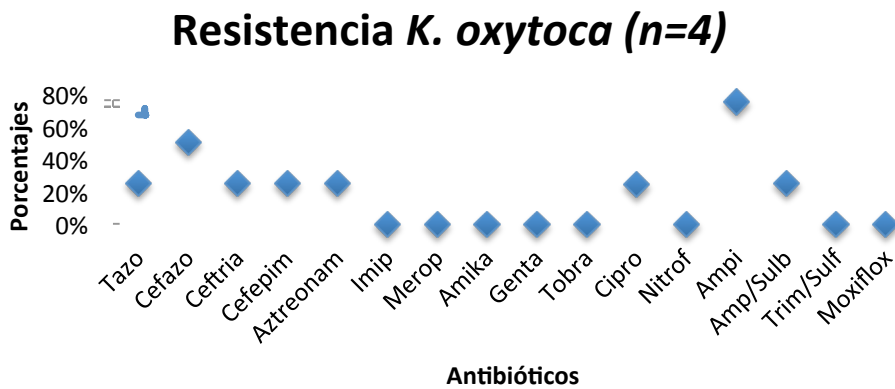
**Figura 8. Porcentajes de resistencia antimicrobiana para *K. pneumoniae*.**

*B. cepacia* presentó resistencia de 100% a Piperacilina/Tazobactam, Cefazolina, Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Ciprofloxacino, Ampicilina, Ampicilina/Sulbactam y 40% a ciprofloxacino (Figura 9).



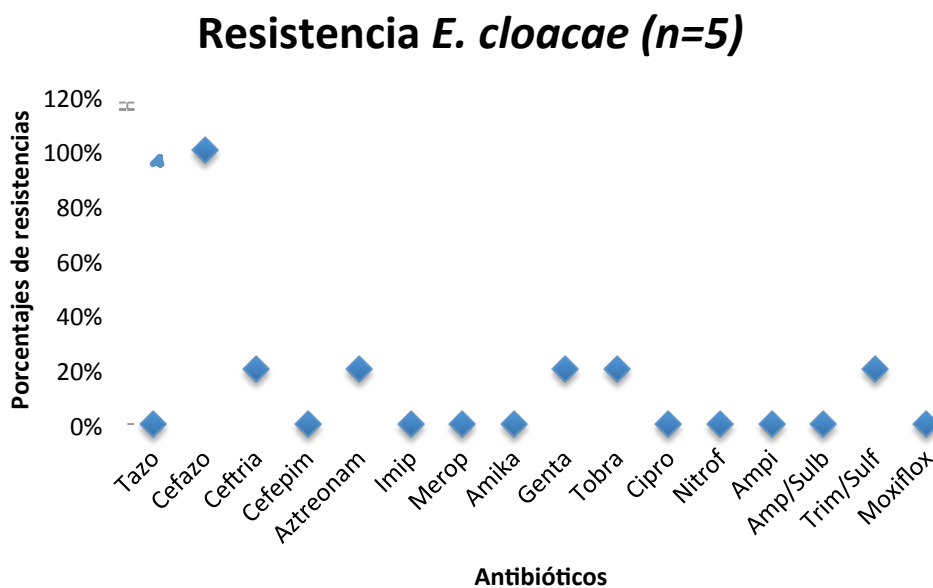
**Figura 9. Porcentajes de resistencia antimicrobiana para *B. cepacia*.**

*K. oxytoca* presentó resistencia de 75% a Ampicilina, 50% a Cefazolina, 25% a Piperacilina/Tazobactam, Ceftriaxona, Cefepime, Aztreonam y Ampicilina/Sulbactam (Figura 10).



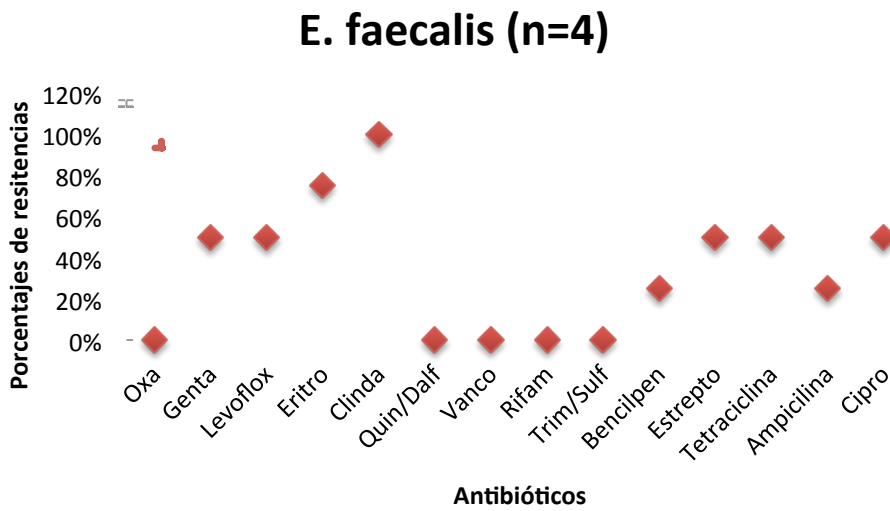
**Figura 10. Porcentajes de resistencia antimicrobiana para *K. oxytoca*.**

*E. cloacae* presentó resistencia de 100% a Cefazolina, 24% a ciprofloxacino y 20% a Ceftriaxona, Aztreonam, Gentamicina, Tobramicina, Trimetropim/Sulfametoxazol (Figura 11).



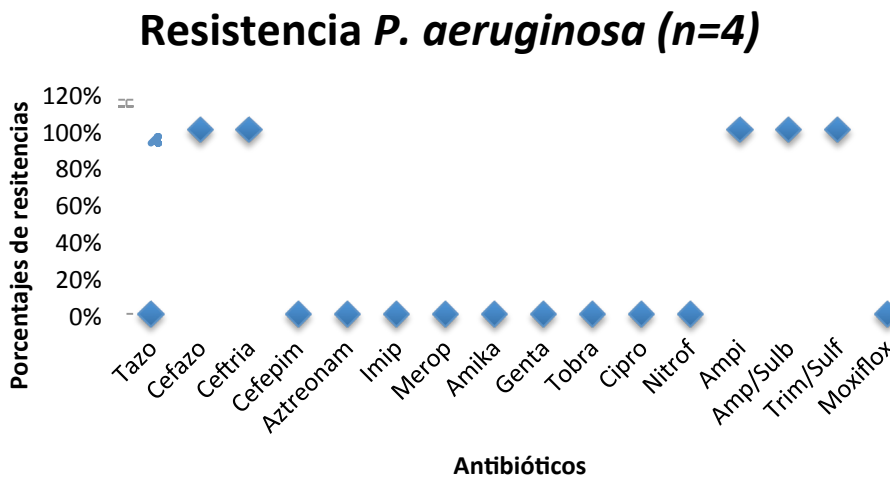
**Figura 11. Porcentajes de resistencia antimicrobiana para *E. cloacae*.**

*E. faecalis* presentó resistencia de 100% a Clindamicina, 75% a Eritromicina, 50% a Gentamicina, Levofloxacino, Estreptomicina, Tetraciclinas, Ciprofloxacino y 25% a Bencilpenicilina y Ampicilina (Figura 12).



**Figura 12. Porcentajes de resistencia antimicrobiana para *E. faecalis*.**

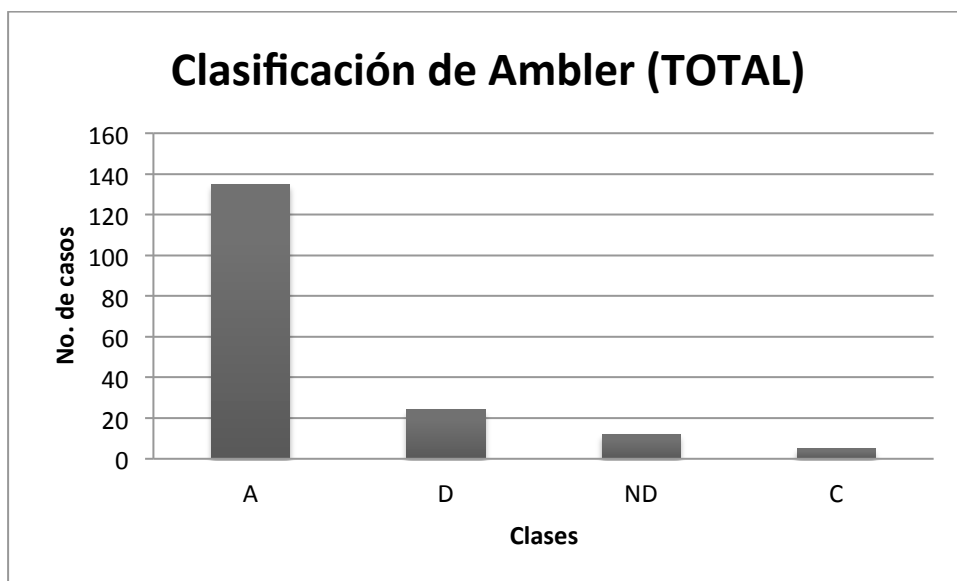
*P. aeruginosa* presentó resistencia de 100% a Cefazolina, Ampicilina, Ampicilina/Sulbactam, Trimetropim/Sulfametoxazol (Figura 13).



**Figura 13. Porcentajes de resistencia antimicrobiana para *P. aeruginosa*.**

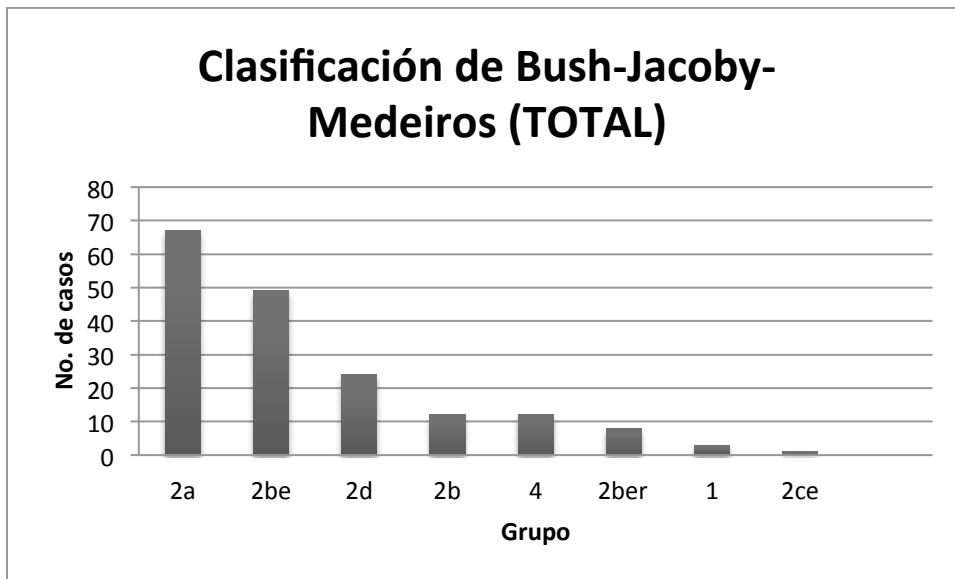
Posteriormente se analizaron los resultados obtenidos utilizando las escalas de clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros, Ambler y Bush-Jacoby. Se obtuvieron un total de 176 (79.3%) microorganismos productores de betalactamasas.

Utilizando la clasificación de Ambler, se clasificaron los microorganismos Gram positivos y Gram negativos. Se obtuvieron un total de 176 casos, 135 casos de clase "A" (76.7%), 24 clase "D" (13.6%), 12 clase "ND" (6.81%), 5 clase "C" (2.8%) (Figura 12).



**Figura 13. Total de casos estratificados por la clasificación de Ambler para Betalactamasas.**

Al utilizar la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros y Bush-Jacoby se obtuvieron un total de 176 casos, 68 del grupo "2a" (38.6%), 49 del grupo "2be" (27.8%), 24 del grupo "2d" (14%), 12 del grupo "2b" (6.8%), 12 del grupo "4" (6.8%), 8 del grupo "2ber" (4.5%), 3 del grupo "1" (1.7%) (Figura 14).



**Figura 14. Total de casos estratificados por la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros para betalactamasas.**

Se presentaron un total de 46 casos (20.7%) de microorganismos no productores de betalactamasas. Con un total de 21 casos (9.45%) de patógenos multisensibles. En los 3 casos de Influenza, los hemocultivos reportaron *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis* y *Staphylococcus hominis*

## DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos destaca que dentro de las características demográficas del grupo de estudio existe una mayor prevalencia de bacteriemia en pacientes de sexo masculino (n=123; 58%) comparado con pacientes de sexo femenino (n=93; 42%). Comparado con la literatura existen reportes similares que demuestran un mayor porcentaje de casos de bacteriemia en pacientes de sexo masculino. En un estudio de 2003 se demuestra una mayor prevalencia de bacteriemia en pacientes de sexo masculino (n=522; 56%) comparado con sexo femenino (n=407; 44%) <sup>(29)</sup>.

La edad media de los participantes fue de 66 años de edad (98 años-18 años), comparando con resultados reportados en la literatura los resultados son similares.

En 2003 Diekema et al. reportan una edad media de 60 años de edad en los participantes de su estudio <sup>(29)</sup>.

En un estudio realizado de 1986-2003 por el National Nosocomial Infections Surveillance system (NNIS) se reportó el resultado de 410,000 aislamientos asociados con los 4 tipos más comunes de infecciones nosocomiales (bacteriemia, infecciones de vías urinarias, infección de sitio quirúrgico, neumonía). Con respecto a los casos de bacteriemia se reportó una disminución en el porcentaje de bacteriemia por bacilos Gram negativos de 33.2% en 1986 a 23.8% en 2003 <sup>(7)</sup>. En otro realizado en Estados Unidos de 1999-2003 se evaluaron los resultados de 350,000 pacientes con bacteriemia, demostrando un incremento de 15.9% en 1999 a 24.1% en 2003 de los casos producidos por gérmenes Gram negativos. A su vez se registró una disminución en los casos de bacteriemia producida por estafilococos coagulasa negativos de 33.5% en 1999 a 29.9% en 2003 y en bacteriemia por *S. aureus* de 18.8% en 1999 a 11.8% en 2003 <sup>(9)</sup>. En nuestro estudio se obtuvieron gérmenes Gram negativos en 156 pacientes (70.2%) y gérmenes Gram positivos en 65 pacientes (29.2%). Esto se puede explicar por la alta incidencia de infecciones de vías urinarias obtenida en la muestra, n=116 pacientes (51.75%), las cuales son producidas por bacilos Gram negativos, así como una franca mejoría en las técnicas de asepsia y antisepsia para colocación y manejo de catéteres centrales, periféricos y vías intravenosas periféricas, lo cual disminuye la proporción de infecciones por cocos Gram positivos.

La proporción de bacteriemia causada por gérmenes Gram negativos varía según la región geográfica de estudio. Esto se demostró en el SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002), reportándose una mayor proporción de bacteriemia por Gram negativos, 44% en Latinoamérica, 43% en Europa y 35% en Norteamérica <sup>(30)</sup>. En un estudio realizado en Asia, en el cual se incluyeron 3056 pacientes con bacteriemia adquirida en la comunidad se demostró que 60% de los casos eran consecuencia de infecciones por Gram negativos <sup>(14)</sup>. Esto concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

En un estudio realizado en Italia, se reportaron 2796 casos de bacteremia adquirida en la comunidad, con predominio de infecciones causadas por *E. coli* ( n= 663;



22.7%), *Staphylococcus aureus* (n=534; 18.3%), *Staphylococcus epidermidis* (n=242; 8.2%) y *Pseudomonas aeruginosa* (n=176; 6.0%). Si bien en este estudio no se especifica si se trata de *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido o *E. coli* no productoras de betalactamasas de espectro extendido, los resultados son similares a los obtenidos en nuestra muestra en la cual se aislaron *E. coli* (n=57; 25.6%), *E. coli* BLEE (n=48; 21.6%) para un total de 105 (47.2%) infecciones por *E. coli*, seguido de *S. epidermidis* (n=24; 10.8%), *S. aureus* (n=15; 6.7%) y *K. pneumoniae* (n=14; 6.3%). Con la excepción de un mayor número de casos producidos por *E. coli* y que se aisló como cuarto organismo a *K. pneumoniae* y no *P. aeruginosa*.

Diversos estudios realizados en adultos mayores han demostrado una mayor incidencia de bacteriemia secundaria a infecciones de vías urinarias. Esto tiene relevancia debido a que la edad media de nuestra muestra es de 66 años de edad y el diagnóstico predominante fue Infección de vías urinarias (n=116; 51.7%), seguido de Infección de catéter (n= 15; 6.75%), Neumonía intrahospitalaria (n=12; 5.4%)<sup>(31)</sup>.

En los resultados obtenidos con respecto a resistencia bacteriana destaca que para el grupo de Enterobacterias, existe prácticamente un 100% de resistencia a Ampicilina. *E. coli* no BLEE tuvo resistencia de 24.56% a Ciprofloxacino, al contrario de *E. coli* BLEE que presentó 97.98% de resistencia a Ciprofloxacino. Por lo que no se recomienda el uso de este tipo de quinolonas para el manejo inicial de pacientes con bacteriemia, al ser este el principal microorganismo aislado en hemocultivos. Esto puede estar relacionado con el uso indiscriminado de quinolonas en infecciones adquiridas en la comunidad. Es preocupante la gran resistencia antimicrobiana registrada en *E. coli* BLEE, reportándose un 100% de resistencia a Ampicilina, Cefazolina, Ceftriaxona; 97.98% Cefepime y Aztreonam; 58% Gentamicina. Limitando las opciones terapéuticas al uso de Piperacilina/Tazobactam 10.41% de resistencia, Amikacina 0% y carbapenémicos 0%.

*Staphylococcus aureus* presenta bajo porcentaje de resistencia a oxacilina (6.6%), lo cual coincide con reportes en la literatura, que demuestran una sensibilidad del 96% para este germen. Por el contrario *Staphylococcus epidermidis* presentó mayor

resistencia a oxacilina (66.6%) al igual que a bencilpenicilina (66.6%) similar a lo que se reporta en la literatura <sup>(33)</sup>.

No se encontraron cepas de *Enterococcus* o *Staphylococcus* resistentes a vancomicina, por lo que no se requiere del uso de nuevos fármacos contra enterococos resistentes a vancomicina, como quinupristina/dalfopristina <sup>(34)</sup>.

Se registraron 12 casos de infección por *Burkholderia cepacia*, secundario a brote en sala de oncología del hospital, como consecuencia de contaminación en ampulas de Ondasetron <sup>(40)</sup>. Con alta tasa de resistencia (100% a Piperacilina/Tazobactam, Cefalosporinas de primera generación (Cefazolina), Ampicilina y Ampicilina/Sulbactam, Aminoglucósidos (Amikacina y Gentamicina). En un estudio publicado en 2011 en España, reportan la experiencia en 2 brotes durante 17 años <sup>(35)</sup> <sup>(36)</sup>. Sugieren que el tratamiento de elección en infecciones graves sea con meropenem o ceftazidima asociados a tobramicina, sin embargo, es necesario basarse en el antibiograma. Trimetropim/sulfametoxazol fue el único antibiótico activo frente a todas las cepas estudiadas, por lo que debe de considerarse en cualquier pauta de tratamiento empírico cuando se sospeche la implicación de este patógeno. Encontramos un 100% de sensibilidad a Trimetropim/sulfametoxazol, Nitrofurantoina, Ceftriaxona, Cefepime, Aztreonam y carbapenémicos, por lo que estas recomendaciones se ajustan a los resultados obtenidos en nuestro estudio <sup>(40)</sup>.

Se registraron 18 de casos de infección por *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae* n=14; *K. oxytoca* n=4). En el caso de *K. pneumoniae*, presentó alta resistencia a Ampicilina 95%, resistencia intermedia a Ciprofloxacino 40%, resistencia menor a Ampicilina/Sulbactam 28.57%, Trimetropim/sulfametoxazol 21.42%, cefalosporinas (Ceftriaxona, Cefazolina, Cefepime), Gentamicina y tobramicina 14.1% y sensibilidad de 100% a Piperacilina y Tazobactam y Nitrofurantoina. En un estudio observacional, prospectivo multicéntrico (Sudáfrica, Taiwan, Australia, Argentina, Estados Unidos, Bélgica y Turquía) 1996-1997, se incluyeron 455 episodios de bacteriemia por *K. pneumoniae*, mencionan que el tratamiento de esta infecciones es complicado debido a que esta bacteria es altamente resistente a diversos antibióticos. No recomiendan el uso de quinolonas como tratamiento inicial. Se prefiere el uso de carbapenémicos. Reportando mayor tasa de fracaso de

tratamiento en pacientes tratados con Piperacilina/Tazobactam o cefepime, ya se solos o en combinación con quinolonas. En nuestro estudio la sensibilidad a Piperacilina/Tazobactam y trimetropim/sulfametoxazol fue del 100% lo que contrasta con las recomendaciones mencionadas en este estudio <sup>(37)</sup>.

Los carbapenémicos presentan resistencia de 0% para todos los gérmenes estudiados. Lo ideal es combinar estos fármacos con aminoglucósidos. Evitar su uso en pacientes con sepsis grave, infecciones polimicrobianas y cepas multirresistentes <sup>(32)</sup>.

En cuanto a la clasificación de Ambler se obtuvieron los siguientes resultados en nuestro estudio. Un total de 176 casos, 135 casos de clase "A" (76.7%), 24 clase "D" (13.6%), 12 clase "ND" (6.81%), 5 clase "C" (2.8%). Lo cual es similar a los resultados reportados en la literatura. Bush y Jacoby reportan una mayor prevalencia de betalactamasas en el grupo de serina betalactamasas (A y D), el cual respresenta el grupo más amplio de betalactamasas, coincidiendo con los resultados obtenidos en nuestro estudio. Resalta la presencia de 12 gérmenes representantes de la clase "ND", los cuales son gérmenes todavía no clasificados como *B. cepacia*. A su vez, no se registro ningún microorganismo perteneciente al grupo "B", el cuál es representativo de microorganismos con resistencia a carbapenémicos <sup>(5) (27)</sup>.

Al utilizar la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros y Bush-Jacoby se obtuvieron un total de 176 casos de microorganismos productores de betalactamasas, El grupo con el mayor número de casos fue "2a" (n=68; 38.6%) representa las penicilinasas con pobre hidrólisis a cefalosporinas, carbapenémicos y monobactam, por lo que no se recomienda el uso de pencilinas como Ampicilina en pacientes con bacteriemia debido a la alta tasa de resistencia. El segundo grupo con mayor proporción de casos es el grupo "2be", que representa a las betalactamasas de espectro extendido, con actividad contra penicilinas, cefalosporinas (Cefotaxima y Ceftazidime) y Aztreonam. Por lo que no se debe iniciar tratamiento con estos antimicrobianos en pacientes con sospecha o hemocultivo positivo para gérmenes productores de betalactamasas. El grupo "2d" (n=24; 15%) se caracteriza por su habilidad para hidrolizar cloxacilina, oxacilina y bencilpenicilina por lo que no se recomienda el uso de estos antimicrobianos en pacientes con bacteriemia por *S.*

*aureus* y sobretodo en casos de bacteremia por *S. epidermidis*, el cual presento una resistencia de 66.6% a bencilpenicilina y oxacilina. El grupo "2b" (n=12; 6.8%) tiene habilidad para hidrolizar penicilinas y cefalosporinas de primera generación (Cefazolina), pero puede ser inhibido por ácido clavulánico y tazobactam, por lo que se pueden utilizar cefalosporinas de segunda, tercera, cuarta generación, así como antibióticos con inhibidores de betalactamasas para el manejo de bacteriemias producidas por estos gérmenes. El grupo "2ber" representa a microorganismos que combinan betalactamasas de espectro extendido con resistencia relativa a ácido clavulánico. Se registraron 12 casos del grupo "4" que corresponden a bacteriemias producidas por *B. cepacia*, en los cuales se requieren de más estudios para determinar la presencia de betalactamasas <sup>(5)</sup> <sup>(27)</sup>.

En un estudio de cohorte prospectivo, realizado en 1999 en St Louis, EUA. Se observo que 169 pacientes (8.5%) recibieron una terapia antimicrobiana inadecuada. Esto representaba el 25.8% de un total de 655 pacientes con infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Se demostró que la administración previa de antibióticos y la presencia de bacteriemia estaba asociado a un tratamiento antimicrobiano inadecuado y mayor mortalidad. Estos datos demuestran que el controlar el uso inadecuado de antimicrobianos podría mejorar la evolución clínica de pacientes en estado crítico <sup>(38)</sup>.

En un estudio de cohorte, observacional y prospectivo, realizado de 1988-1994. Se seleccionaron un total de 3413 pacientes con bacteriemia, de los cuales 2158 tratamiento empírico adecuado y 1255 pacientes con tratamiento empírico inadecuado. Como resultados se registro que 436 (20%) de los pacientes con tratamiento adecuado fallecieron y 432 (34%) pacientes fallecieron en el grupo con tratamiento empírico inadecuado. El mayor beneficio de la administración de tratamiento empírico adecuado se observo en pacientes con infecciones intraabdominales, infecciones de tejidos blandos e infecciones causadas por *K. pneumoniae* y *S. pneumoniae*. Se concluyó que la elección de un tratamiento empírico adecuado se asocia a una reducción significativa de la tasa de mortalidad en pacientes con bacteriemia <sup>(38)</sup> <sup>(39)</sup>. Es por eso que nuestro estudio tiene importancia ya que al conocer las distintas características demográficas de los

pacientes con bacteriemia, la epidemiología de los distintos tipos de bacteriemia y los distintos tipos de resistencia bacteriana permite iniciar un tratamiento empírico adecuado para así evitar mayor mortalidad en estos pacientes y tener una evolución clínica favorable.

## CONCLUSIONES

- Las bacteriemias por microorganismos Gram negativos (71%) predominan sobre las bacteriemias por microorganismos Gram positivos.
- Las Enterobacterias fueron el microorganismo aislado en el 63% de los casos reportados.
- *E. coli* (25.6%), *E. coli BLEE* (21.6%), *S. epidermidis* (10.8%) y *S. aureus* (6.7%), fueron los microorganismos aislados en mayor proporción de casos, esto puede ser explicado por el predominio de infecciones de vías urinarias (51.7%) e infecciones de catéter (6.75%).
- Las infecciones de vías urinarias fueron el principal diagnóstico registrado (51.7%), con predominio de cistitis (38.7%), Urosepsis (5.4%), Pielonefritis (4.5%) y Prostatitis (3.15%).
- Existe una mayor proporción de casos de bacteriemia en pacientes de sexo masculino que de sexo femenino.
- *E. coli BLEE*, presentó 100% de resistencia a Ampicilina, Cefazolina, Ceftriaxona; 97.98% Cefepime y Aztreonam; 58% Gentamicina.
- Para el grupo de Enterobacterias, existe prácticamente un 100% de resistencia a Ampicilina.
- *E. coli* no BLEE tuvo resistencia de 24.56% a Ciprofloxacino, al contrario de *E. coli* BLEE que presentó 97.98% de resistencia a Ciprofloxacino.
- *Staphylococcus aureus* presentó bajo porcentaje de resistencia a oxacilina (6.6%). Por el contrario *Staphylococcus epidermidis* presentó mayor resistencia a oxacilina (66.6%).
- No se encontraron cepas de *Enterococcus* o *Staphylococcus* resistentes a vancomicina.

- Los carbapenémicos presentaron resistencia de 0% para todos los gérmenes estudiados.
- Al utilizar la clasificación de Ambler se obtuvieron un total de 176 microorganismos productores de betalactamasas, con un claro predominio de los casos pertenecientes a clase "A" (76.7%).
- Al utilizar la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros y Bush-Jacoby de un total de 176 casos de microorganismos productores de betalactamasas. El grupo con el mayor número de casos fue "2a" (38.6%), seguido "2be" (27.8%), "2d" (14%), "2b" (6.8%), "4" (6.8%), "2ber" (4.5%), "1" (1.7%).

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Herald Seifert, The clinical importance of microbiological findings in the diagnosis and management of bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2009; 48:S238-45.
- 2.- Benito Almirante, Bacteriemia e infecciones endovasculares por grampositivos: nuevas opciones terapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Supl 2:44-52.
- 3.- D. J Diekema, M. A. Pfaller et al. , Survey of Infections Due to Staphylococcus Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999.
- 4.- A. C Fluit, C. L. C Wielders, et al. , Epidemiology and Susceptibility of 3,051 Staphylococcus aureus Isolates from 25 University Hospitals Participating in the European SENTRY Study, *Journal of Clin Microbiol*, Oct 2011, p. 3727-3732.
- 5.- Suárez CJ, Lolans K. et al.; Mechanisms of resistance to beta-lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3:915.
- 6.- Gikas A, Samonis G, Christidou A, et al. Gram-negative bacteremia in non-neutropenic patients: a 3 year review. *Infection* 1998; 26:155.
- 7.- Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005, 41:848.
- 8.- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1.
- 9.- Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, et al. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2006; 166:1289.

- 10.- Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, et al. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:860.
- 11.- Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol* 2011; 49:1866.
- 12.- Ana Ma Garcia Hernández, Elisa Garcia Vázquez, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24(2):57-66.
- 13.- Greenberg BM, Atmar RL, et al., Bacteraemia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital. *J Infect* 2005; 50:288.
- 14.- Deen J, von Seidlein L, Andersen F, et al. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and Southeast Asia: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:480.
- 15.- Alcom K, Gerrard J, Macbeth D, Steele M. Seasonal variation in health care-associated bloodstream infection: increase in the incidence of gram-negative bacteremia in nonhospitalized patients during summer. *Am J Infect Control* 2013; 41:1205.
- 17.- Richet H. Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:934.
- 18.- Marschall J, Zhang L, Foxman B, et al. Both host and pathogen factors predispose to *Escherichia coli* urinary-source bacteremia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1692.
- 19.- Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns and outcomes. *Int J Infect Dis* 2006; 10:320.



- 20.- Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two years study in 16 hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:849.
- 21.- Adams-Sapper S, Sergeevna-Selezneva J, Tartof S, et al. Globally dispersed mobile drug-resistance genes in gram-negative bacterial isolates from patients with bloodstream infections in a US urban general hospital. *J Med Microbiol* 2012; 61:968.
- 22.- Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010; 50:40.
- 23.- Qureshi ZA, Paterson DL, Peleg AY, et al. Clinical characteristics of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in the era of CTX-M type and KPC-type beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:887.
- 24.- Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1407.
- 25.- Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis* 2002; 34:499.
- 26.- Fitzpatrick JM, Biswas JS, Edgeworth JD, et al. Gram negative bacteraemia; a multi-centre prospective evaluation of empiric antibiotic therapy an outcome in English acute hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:244.
- 27.- Karen Bush and George A. Jacoby, Updated Functional Classification of B-Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, p. 969-976.
- 28.- Sibghatulla Shaikh, Jamale Fatima, et al, Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2015. 22, 90-101.

- 29.- D. J. Diekema, S. E. Beekmann, et al. , Epidemiology and Outcome of Nosocomial and Community-Onset Bloodstream Infection; *Journal of Microbiol*, 2003, p. 3655-3660.
- 30.- Biedenbach DJ, Moet GJ, et al. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50:59.
- 31.- McCue JD. Gram-negative bacillary bacteremia in the elderly: incidence, ecology, and mortality. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35:213.
- 32.- Goldmann DA, Weinstein RA, et al; Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275:234-240.
- 33.- Kato Maeda M, Bautista Alavez A, et al., Tendencia en el incremento de la Resistencia antimicrobiana en organismos causantes de bacteremia en un hospital de tercer nivel: 1995-2000. *Rev Invest Clin* 2003; 55: 600-605.
- 34.- Linden PK, Moellering RC, et al. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections with quinupristin/dalfopristin. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1816-1823.
- 35.- Avgeri SG, Matthaiou DK, et al., Therapeutic options for *Burkholderia cepacia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:394-404.
- 36.- Maialen Ibarguren Pinilla, et al. Bacteremias por *Burkholderia cepacia*: análisis prospectivo de 33 episodios, *Rev Esp Quimioter* 2011;24 (4): 209-212.
- 37.- David L. Paterson, et al. Antibiotic Therap for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of Production of Extended-Spectrum B-Lactamases. *Clin Inf Dis* 2003; 39:31-7.
- 38.- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients, *Chest* 1999, 115:462-74.

39.- Manthous CA, Amoateng-Adjepong Y., Empiric antibiotic use and resistant microbes. A “catch-22” for the 21<sup>st</sup> century. Chest 2000, 118 (1):9-11.

40.- Claudia López Enriquez, José Juan Donis Hernández, et al. Outbreak of Burkholderia cepacia Bacteremia Associated With Contaminated Ondasetron (Poster Abstracts), Open Forum Infect Dis (Fall 2015) 2, suppl 1.



