



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN MEDICINA

TÍTULO:

**FACTORES ASOCIADOS A BACTERIEMIA POR ENTEROBACTERIAS
PRODUCTORAS DE BLEE EN PACIENTES INTERNADOS EN UN
HOSPITAL GENERAL DE LIMA**

ALUMNOS:

FALCONI SARMIENTO, ANGELO ROBERTO

NOLASCO MEJIA, MONTHY IVAN

BEDOYA ROZAS, ALONSO

ASESOR:

MALAGA RODRIGUEZ, GERMAN JAVIER

2017

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	3
Introducción	5
Materiales y Métodos	8
Resultados	10
Discusión	13
Fuentes de financiamiento:	16
Agradecimientos:	16
Referencias Bibliográficas	17
Tablas y gráficos	21

Resumen

ANTECEDENTES: En los últimos años se ha visto un incremento en la incidencia y mortalidad de bacteriemia por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Factores como la estancia hospitalaria prolongada, uso previo de antibióticos, entre otras han sido asociadas; por lo que es importante reconocerlos para un adecuado manejo. **OBJETIVO:** Describir los factores de asociados a bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes internados en un hospital general. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, donde se incluyeron todos los pacientes, mayores de 14 años, con uno o más hemocultivos positivos para enterobacterias durante su hospitalización en el Hospital Nacional Cayetano Heredia el año 2016. Se clasificó a los pacientes según la bacteria aislada (productora o no de BLEE); se revisaron historias clínicas para obtener datos sociodemográficos y clínicos. **RESULTADOS:** Se encontró que un 50,58% de las bacteriemias fueron causadas por enterobacterias productoras de BLEE, de los cuales un 55,81% y un 32,56% fueron por *E. Coli* y *K. pneumoniae* respectivamente. No hallamos diferencias con relación a comorbilidades como anemia (70%, $p= 0.679$), desnutrición (58.14%, $p= 0.451$) ni en uso previo de antibióticos (62.8% de las bacteriemias por cepas productoras de BLEE y en 57% en cepas no productoras de BLEE ($p=0.595$)). **CONCLUSIONES:** La mitad de las bacteriemias por enterobacterias en pacientes hospitalizados, son producidas por enterobacterias productoras de BLEE, y de estas el 40% son adquiridas en la comunidad. No hemos hallado factores asociados, por lo que un estudio con mayor potencia debería ser planificado.

Palabras Clave: BLEE, enterobacteriaceae, bacteriemia, factores de riesgo.

BACKGROUND: In recent years there has been an increase in the incidence and mortality of

bacteremia by ESBL-producing enterobacteria. Factors such as prolonged hospital stay, previous use of antibiotics, among others have been associated, otherwise, it is important to recognize them for proper management. Objective: To describe the risk factors associated with ESBL-producing enterobacterial bacteremia in patients admitted to a general hospital. MATERIAL AND METHODS: A cross-sectional descriptive study was carried out, including all patients older than 14 years, with one or more positive blood cultures for enterobacteria during their hospitalization at the Hospital Cayetano Heredia in 2016. Patients were classified according to the isolated bacteria (ESBL or non-ESBL producer); clinical histories were reviewed to obtain sociodemographic and clinical data. RESULTS: It was found that 50.58% of the bacteriemias were caused by ESBL producing enterobacteria , of which 55.81% and 32.56% were by *E.coli* and *K. Pneumoniae* respectively. No associated comorbidities were found, anemia (70%, $p = 0.679$), malnutrition (58.14%, $p = 0.451$), or antibiotics use (62.8% of bacteriemias by ESBL-producing vs. 57% in ESBL-non producing strains ($p = 0.595$)). CONCLUSION: Half of bacteriemias by enterobacteria in hospitalized patients are produced by strains ESBL-producing and 40% are acquired in the community setting. No associations were found. The high percentage of bacteriemias by ESBL producing enterobacteria suggests performing blood cultures in a systemic infection.

Key words: ESBL, enterobacteriaceae, bacteremia, risk factors.

Introducción

En los últimos años se ha consignado un incremento en los casos de bacteriemias en pacientes hospitalizados y un incremento de la mortalidad con relación a esta.^{1, 4,5} Las bacteriemias pueden ser primarias o secundarias. Las primarias se presentan en ausencia de otra infección concomitante en el paciente, mientras que las secundarias son aquellas que ocurren en presencia de alguna otra infección concomitante severa.¹

En la población europea se reportó un alarmante incremento del 71% de cepas de *E. coli* productora de BLEE entre los años 2002 al 2009, mientras que en poblaciones como China la proporción fue en incremento entre el año 2010 al 2012, de una cifra de 19.8 % a 23%.² En Italia, se realizó un análisis retrospectivo de 7 años de duración sobre el tratamiento empírico prescrito para una bacteriemia, donde posteriormente se obtiene un resultado de un patógeno productor de BLEE, que encontró un resultado alarmante donde el 43 % de los pacientes inició con una droga no que fue efectiva y sin intervención de un especialista en enfermedades infecciosas.³

Con respecto a países de Latinoamérica como Brasil, se observó que la mortalidad por infección por *K. pneumoniae* productora de BLEE es alta y más del 50% de los pacientes fallecidos se debió a un inadecuado tratamiento antibiótico inicial.⁴ En Colombia, se presentaron los siguientes factores de riesgo a estas infecciones: el sexo femenino, la enfermedad cardiovascular (siendo estos dos, no tan frecuentes en otras latitudes), y el uso previo de antibióticos como ceftriaxona y carbapenémicos.⁵ En el Perú un estudio de cohortes retrospectivo evidenció una mortalidad atribuible a bacteriemias por enterobacterias de 41.2% de las cuales 54.3 pertenecieron al grupo productor de BLEE.¹

Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido cuentan con un mecanismo de resistencia capaz de hidrolizar a las oximino-cefalosporinas y monobactámicos, siendo inhibidos por agentes inhibidores de beta-lactamasas. Además de esto, estas bacterias pueden también acompañarse de mecanismos productores de resistencia contra fluoroquinolonas, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol entre otros, lo cual dificulta más el tratamiento específico.⁶ Es por esto que el tratamiento antibiótico recomendado en este tipo de situaciones es el uso de carbapenems.⁷

La familia más frecuente de bacterias asociadas a infecciones intrahospitalarias son las enterobacterias. *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp., son las productoras de BLEE más comunes a nivel mundial. En el caso de la *E. coli*, el incremento de la resistencia asociada a la producción de BLEE es atribuida a la transmisión de plásmidos entre las cepas, mientras que en el caso de *K. pneumoniae*, la diseminación de cepas clonales es la más frecuente.⁸ En hospitales de nuestro país se han aislado en sangre cepas de *E. coli* con alta resistencia a cefalosporinas y quinolonas.⁹ Se han reportado múltiples tipos de beta lactamasas codificadas según los distintos tipos de genotipo encontrados en las diversas regiones alrededor del mundo.¹⁰

Algunos de los factores asociados descritos en la literatura son la edad, comorbilidades, infecciones de tracto urinario repetitivas, estancia hospitalaria prolongada, estancia en la Unidad de cuidados intensivos (UCI), uso previo de antibióticos y colonización por gérmenes productores de BLEE.¹¹ Se ha reportado al uso de catéteres, especialmente catéter venoso central (CVC), como una de las principales causas de bacteriemia, siendo su incidencia determinada por el tipo de catéter, frecuencia de manipulación y severidad de la enfermedad previa.^{5,12}

Este es un problema constante que genera morbilidad en la población así como una mayor demanda económica.¹³ En pacientes sometidos a hemodiálisis, las infecciones de catéter y otras complicaciones del acceso vascular son la mayor causa de morbilidad y mortalidad; siendo *Klebsiella* spp. causante de una gran mortalidad en este grupo, donde se evidenció que la mayoría era adulto mayor, malnutrido, con estancia prolongada (mayor a 30 días), con alguna comorbilidad y con evolución tórpida (shock, intubación, estancia en UCI).^{11,14}

De tal modo es importante reconocer bien todos los factores de riesgo que nos hagan sospechar sobre una infección por una cepa productora de BLEE, y de esta forma tratar de aminorar el porcentaje atribuido a un tratamiento empírico inefectivo que repercute en el empeoramiento del estado de salud del paciente.

Objetivos:

General

-Describir los factores asociados a bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes internados en un hospital general.

Específicos

-Determinar la frecuencia de cepas productoras de BLEE en pacientes hospitalizados con bacteriemia por enterobacterias.

-Determinar qué bacteria es aislada con mayor frecuencia en los pacientes del estudio.

-Describir qué factores asociados a bacteriemia son los más frecuentes.

Materiales y Métodos

Diseño y población

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, para el cual se incluyeron a todos los pacientes, mayores de 14 años, en los que se aisló en el hemocultivo alguna enterobacteria durante su hospitalización en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre Enero a Diciembre del año 2016. Se clasificaron a los pacientes según el tipo de bacteriemia, si la bacteria aislada era productora de BLEE o no, según los criterios del laboratorio del Hospital Nacional Cayetano Heredia, el cual se rige por los estándares internacionales del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI);¹⁵ posteriormente se revisaron las historias clínicas (HC) y se obtuvieron los datos sociodemográficos y clínicos.

Definiciones

Se consideró el diagnóstico de bacteriemia por enterobacterias en aquellos pacientes en quienes se detecta la presencia de bacterias en uno o más hemocultivos positivos para alguna enterobacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Salmonella* spp, *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp y *Proteus mirabilis*) y se considera que son productoras de BLEE aquellas bacterias en las que en el antibiograma se encontró resistencia o susceptibilidad intermedia, en la prueba de difusión en disco o concentración mínima inhibitoria (MIC, por sus siglas en inglés), a las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación y aztreonam,²¹ según los resultados reportados por el laboratorio, el cual sigue los estándares internacionales del CLSI.¹⁵

Para la identificación de las bacterias productoras de BLEE se tomó en cuenta los resultados del

laboratorio. En donde se usa el sistema VersaTREK® como método de detección microbiano, el cual permite detectar microorganismos por medio de variación de presiones por el consumo o producción de gases. Posteriormente las muestras positivas fueron procesadas en el sistema VITEK 2, que es un sistema automatizado que permite la identificación bacteriana mediante la inoculación de una suspensión de microorganismos en tarjetas con determinados paneles de reacciones bioquímicas, además permite establecer la sensibilidad antimicrobiana mediante el sistema de MIC el cual se lleva a cabo a través de tarjetas que contienen diluciones estandarizadas de distintos antibióticos correspondientes a los puntos de corte de sensibilidad establecidos por el CLSI.^{15,22} Por otro lado, si las muestras no se podían procesar en el sistema VITEK, las muestras fueron procesadas manualmente procediendo en primer lugar a la identificación de las bacterias mediante el sembrado en los medios MacConkey, Agar Chocolate y Agar Sangre, y para finalmente proceder a la realización del antibiograma mediante la prueba de difusión de disco. Finalmente el laboratorio reportaba el género y especie de la bacteria encontrada, el antibiograma correspondiente a los resultados obtenidos de manera manual o automática y en las observaciones reportaba además si las cepas eran productoras o no de BLEE,

En relación a la definición de lugar de adquisición nosocomial, se definió como a todo paciente que presentó una bacteriemia luego de transcurrir 48 horas o más de hospitalización, o a la aparición de bacteriemia antes de los 30 días posteriores a una estancia hospitalaria. Dentro de esta categoría se incluyó también a aquellos pacientes que frecuentan constantemente el ambiente hospitalario ya sea para quimioterapia ambulatoria, terapia dialítica, entre otros.

Análisis estadístico

El análisis se realizó usando el programa estadístico STATA 14. Se resumen los datos en tablas usando porcentajes, mediana e intervalos intercuartiles. Posteriormente, se realizó análisis bivariado por prueba de U de Mann Whitney para variables numéricas y para las variables categóricas se realizó el test de Chi-cuadrado y exacta de Fischer, para determinar la asociación entre la infección por enterobacterias productoras de BLEE y las otras variables. Un valor de p inferior a 0.05 se considera significativo.

Resultados

En el Hospital Nacional Cayetano Heredia, en el año 2016, hubo un total de 105 casos de bacteriemias por enterobacterias. De estos, 7 estuvieron constituidos por casos repetidos y 13 historias no se hallaron en archivo; por lo que la muestra estudiada estuvo constituida por 85 casos de bacteriemia por enterobacterias.

En cuanto a las características sociodemográficas, (tabla 1) se encuentra que la mediana de la edad de los pacientes fue de 62 (Rango intercuartil: 44-74) y los pacientes de sexo masculino fueron 40 (47.06%) y los del sexo femenino fueron 45 (52.94%). Por otro lado en cuanto a las características de la infección, se reporta que la mayor tasa de infecciones fueron causadas por *E. coli* (43/85, 50.59%), seguida por las infecciones por *K. pneumoniae* (25/85, 29.45%). En cuanto al punto de partida de la infección sistémica se encontró que la mayor parte fue de origen urinario e intraabdominal representando el 49.41% y 16.47% del total. Se observa que 11 (12.94%) de nuestros pacientes requirió ser internado en UCI y que 10 (11.76%) pacientes del total falleció durante su hospitalización.

Dentro de los antecedentes de los pacientes se encontró que los factores asociados que se presentaron con mayor frecuencia fueron la Anemia (71.76%), el uso previo de antibióticos (60.0%), la desnutrición (54.12%) y la hipertensión arterial (48.24%).

Es importante resaltar que el 50.59% de las infecciones encontradas se debieron a cepas productoras de BLEE, por lo que en la tabla 2 se realizó una comparación de las características de estas poblaciones. Del total evaluado, se observa que prácticamente existe una relación de uno a uno. En la población que corresponde a las cepas productoras de BLEE, más de la mitad de las infecciones fueron producidas por *E. coli* seguida por *K. pneumoniae* (55.81% y 32.56% respectivamente).

Con respecto a la edad, se observa que la población que presentó infección por cepas productoras de BLEE, la media fue de 43 ± 20.16 años y de 57.35 ± 19.48 años para los portadores de cepas no productoras de BLEE. La mediana de los días de estancia hospitalaria ($p=0.086$) fue de 16 (Rango intercuartil: 11-22) y de 12 (Rango intercuartil: 7-18) días en las bacterias productoras y no productoras de BLEE respectivamente. Como se puede apreciar, ambos casos muy similares en cuanto a características demográficas.

En cuanto al punto de origen de la bacteriemia ($p=0.755$), en la población de pacientes con infección por cepas productoras de BLEE, en 24 (55.81%) y 6 (13.95%) pacientes, se observó que la bacteriemia tuvo su punto de partida a nivel urinario e intra-abdominal, respectivamente, de igual manera en los no productores de BLEE siendo estos 18 (45.24%) y 8 (19.05%). Por otro lado, se reportó que habían factores que podrían estar asociados tales como el uso de dispositivos invasivos ($p=0.077$), CVC, sonda Foley, catéter de alto flujo (CAF), tubo endotraqueal (TET),

ventilación mecánica (VM) y/o ventilación mecánica no invasiva (VMNI), en pacientes con infección nosocomial, días de estancia hospitalaria ($p=0.086$) y necesidad o no de internamiento en unidades de cuidados intensivos ($p=0.778$). Se encontró que quince de veinticinco (60%) pacientes con bacteriemia por enterobacterias productora de BLEE que tuvieron infección nosocomial requirieron el uso de por lo menos un dispositivo invasivo, mientras que en el caso de los no productores de BLEE fueron diez de veintiocho (35.71%). Por último la necesidad de ingresar a una UCI en los pacientes con bacteriemia productora de BLEE fue de 6 pacientes (13.95%) muy similar en el caso de no productores de BLEE fue de 5 pacientes (11.85%).

Entre las variables relacionadas a comorbilidades se encontró que la anemia ($p=0.679$), el uso previo de antibióticos ($p=0.595$), la desnutrición ($p=0.451$) y la hipertensión arterial ($p=0.327$) fueron los factores que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE, siendo estos 30 (69.77%), 27 (62.79%), 25 (58.14%) y 23 (53.49%) respectivamente; así como también, en los pacientes con infección por bacterias no productoras de BLEE se evidencia que los factores que se presentaron con mayor frecuencia fueron la anemia con 31 (73.81%) pacientes, el uso previo de antibióticos con 24 (57.14%), la desnutrición con 21 (50.0%) y la hipertensión arterial con 18 (42.86%) pacientes.

Por último, comparando la mortalidad entre ambas poblaciones, en nuestro estudio se observó que el porcentaje de fallecidos fue mayor en la población que presentó cepas productoras de BLEE, representando 16.28% de estos, mientras que en donde la cepa no era productoras de BLEE el porcentaje fue menor (7.14%); sin embargo, no se encontraron diferencias significativas $p=0.313$.

Discusión

La bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE es una importante causa de morbilidad y mortalidad en países de medianos y bajos ingresos, y su asociación con algunas comorbilidades suele variar dependiendo del país de estudio. Este estudio permitió describir algunos hallazgos importantes, resalta el hecho de que la mitad de las bacteriemias producidas por enterobacterias, sean causadas por cepas productoras de BLEE. Así mismo, que las bacterias más frecuentes dentro de los patógenos productores de BLEE, fueron *E. coli* (55%) y *K. pneumoniae* (32%). De corroborarse estos resultados, nos encontraríamos ante una situación de alarma, pues no solo estaríamos constatando un incremento de frecuencia de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE a diferencia de años previos, donde se encontró que la tasa más alta de producción de BLEE alcanzó un 34.6%, el 2009, sino que sería la más alta hallada en Sudamérica,²¹ situación que además haría replantear en la práctica clínica la forma como iniciamos la terapia empírica en pacientes con sospecha de bacteriemia.

Otros aspectos interesantes a destacar de los hallazgos del estudio, es el hecho de que hasta el 40% de las infecciones producidas por cepas productoras de BLEE fueron adquiridas en la comunidad y que el foco de origen más frecuente de estas cepas fue el urinario, hallazgo que refuerza lo encontrado previamente en relación de que hasta el 40% de las infecciones urinarias provenientes de la comunidad son causadas por cepas productoras de BLEE.¹⁷

Si bien hicimos la búsqueda exploratoria de factores asociados, no tuvimos suficiente poder para encontrar diferencias en cuanto a las variables como el uso de antibióticos previo, variables demográficas como edad, sexo, así como el uso de dispositivos invasivos u otras comorbilidades descritas en otros estudios que han explorado factores asociados.

En comparación con otros estudios se observa que el porcentaje de enterobacterias productoras de BLEE, encontrado en nuestra muestra fue mayor que en otros países, donde alcanzó 20-30% y a su vez mayor con respecto al hallazgo de cepas adquiridas en la comunidad donde alcanzaron un 23% a 35% en Europa y Latinoamérica respectivamente.^{6,10} El uso previo de antibióticos en otros estudios tuvo una asociación significativa, al reportar un Odds Ratio (OR) de 2.93 (1.18-7.30) y en otros alcanza hasta un 8.27 (3.46-19.46).^{4,19} Además, en estos estudios, los pacientes que recibieron más de 2 tipos de familias de antibióticos presentaron un riesgo 2.5 veces mayor con respecto a los que recibieron menos.¹⁷ Un hallazgo importante a tener en cuenta como posible explicación, podría estar en un estudio realizado en el Perú, donde se observó que solo 62.6% (n=412) de la población cumple con los antibióticos prescritos, y que 75,5% de esa población tendía a la automedicación, ambos factores que podrían estar asociados a una mayor probabilidad de generar resistencia antibiótica.¹⁷

En algunos estudios previos, se muestra que la producción de BLEE influye en la mortalidad.^{1,10} El porcentaje encontrado en nuestra población evaluada, fue de 16,28%, si bien no pudimos detectar diferencias entre los patógenos productores y no productores de BLEE, esta ocurrió dentro de los primeros 7 días, cuando lo usual suele ser que incremente con el paso de los días de hospitalización (día 12)¹, este hallazgo, podría ser un elemento interesante a explorar y así determinar si estas muertes tempranas en la hospitalización, son consecuencia de la virulencia del germen implicado, el retraso en la búsqueda de ayuda médica, las insuficientes o inadecuadas medidas de resucitación o en el inicio temprano de antibióticos, como suele ocurrir en nuestros hospitales,^{17,18} o si por el contrario, esta es como consecuencia de una cobertura antibiótica empírica inapropiada a la luz de nuestros resultados.

A diferencia de nuestro estudio donde el porcentaje de pacientes con bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE con ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue de 13.95%, en estudios realizados en otros países como en Brasil donde se reportó que 80% de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de BLEE fue admitido a UCI, y un 53% de cepas no productoras de BLEE, presentando un OR de 3.55 (IC 1.49-8.48),⁴ mientras que en Taiwán se encontró una mayor diferencia en porcentaje de ingreso a UCI (casos: 14.3%. controles: 1.1%) con un OR: 1.92 (IC: 1.92-117.27, p= 0.001).^{3,20} De acuerdo con los resultados descritos en la literatura internacional, se podría sugerir un cuidado no óptimo para los pacientes portadores de bacteriemia por enterobacterias, situación que podría ser explicada por la sobrecarga de demanda de las Unidades de Cuidados Intensivos, que permitiría esta “infra-admisión” en la unidades de cuidado crítico, situación que debería ser explorada en estudios futuros.

Es necesario reconocer que dentro de nuestras principales limitaciones, se encuentra en relación al número total de participantes encontrados, a pesar de que en algunas de las variables en estudio, contamos con cierto grado de homogeneidad entre los grupos comparados, sería necesario alcanzar un mayor tamaño de muestra que acerquen a un mejor estudio de la situación en nuestro país. La gestión intrahospitalaria, así como falta de infraestructura y disponibilidad de ambientes de hospitalización y reactivos, influyeron directamente en el total de participantes recolectados; siendo parte de un problema común dentro del sistema de salud de nuestro país.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que hasta la mitad de bacteriemias por enterobacterias, en pacientes hospitalizados, son por gérmenes productores de BLEE, siendo *E. coli* y *K. pneumoniae* las especies más frecuentes, sin embargo no fue posible encontrar factores asociados a la aparición de bacteriemia por patógenos productores de BLEE.

Esta alta frecuencia de gérmenes productores de BLEE encontrada, debe ser corroborada en estudios posteriores y con el poder suficiente para asumir este hallazgo, lo que sería de vital importancia al momento de decidir por la terapia empírica en un paciente con presunción de infección. Ante los hallazgos recurrentes de altas frecuencias de infecciones por patógenos productores de BLEE en la comunidad y en pacientes hospitalizados, se deberían de tomar cultivos de manera imperativa ante la posibilidad de estar en la presencia de gérmenes productores de BLEE y de esta manera poder iniciar un manejo antibiótico óptimo. Por otro lado, nuestro estudio no pudo encontrar factores asociados a la aparición de bacteriemia por patógenos productores de BLEE.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento:

Autofinanciado.

Agradecimientos:

A la Dra. Aida Palacios, jefa del departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia, por brindarnos las facilidades en la recolección de datos. Al Dr. Edward Michael Reyes Díaz, por la asesoría estadística.

Referencias Bibliográficas

1. Adrianzén D, Arbizu A, Ortiz J, Samalvides F. Mortalidad por bacteriemia causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productoras de beta lactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013;30(1):18-25.
2. Wang S, Zhao S, Xiao S, Gu F, Liu Q, Tang J, et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of *Escherichia coli* Causing Bloodstream Infections in Three Hospitals in Shanghai, China. *PLOS ONE*. 2016;11(1):1-13.
3. Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori B, et al. Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase Producing *Escherichia coli*: Risk Factors for Inadequate Initial Antimicrobial Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(9):3244–52.
4. Tuon FF, Kruger M, Terreri M, Penteado-Filho SR, Gortz L. *Klebsiella* ESBL bacteremia-mortality and risk factors. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(6):594-8
5. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev. Chil. Infectol*. 2012;29(2):175-82.
6. Ramírez-Alfaro C, Villalobos-Vindas J. Análisis de las bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* en pacientes del Hospital México. *Acta Med Costarric*. 2016;58(2):62-8.
7. Lee C, Su L, Chen F, Tang Y, Chien C, Liu J. Clinical and microbiologic characteristics of adult patients with recurrent bacteraemia caused by extended-spectrum- β -lactamase producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Infections*.

2015;21(12):1105.e1–1105.e8.

8. Sangare S, Maiga A, Guindo I, Maiga A, Camara N, Dicko O, et al. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae isolated from blood cultures in Mali. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(10):1059-64.

9. Palma N, Gomes C, Riveros M, García W, Martínez-Puchol S, Ruiz-Roldán L, et al. Virulence factors profiles and ESBL production in *Escherichia coli* causing bacteremia in Peruvian children. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2016;86(1):70–5.

10. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the Prevalence of Strains Expressing an Extended-Spectrum b-Lactamase Phenotype and Characterization of Isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;32(2):S94–103.

11. García A, García-Vázquez E, Gómez J, Canteras M, Hernandez-Torres A, Ruiz J. Bacteriemia por *Escherichia coli*: factores predictivos de presencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido e influencia de la resistencia en la mortalidad de los pacientes. *Med Clin (Barc).* 2011;136(2):56–60.

12. Delgado-Capel M, Gabillo A, Elias L, Yébenes J, Sauca G, Capdevilla J. Características de la bacteriemia relacionada con catéter venoso periférico en un hospital general. *Rev Esp Quimioter* 2012;25(2):129-33.

13. Martelius T, Jalava J, Kärki T, Möttönen T, Ollgren J, Lyytikäinen O. Nosocomial bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-

generation cephalosporins, Finland, 1999–2013: Trends, patient characteristics and mortality. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(3):229-34.

14. Yang CC, Wu CH, Lee CT, Liu HT, Chen JB, Chiu CH, et al. Nosocomial extended-spectrum beta-lactamase- producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in hemodialysis patients and the implications for antibiotic therapy. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;28:3–7.

15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.

16. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case–control study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;55, 16-19.

17. Sánchez M, Claudio A, Kubiak B, Sosa A, Yrala G, Torrado U. Iniciativa de Enfermedades Infecciosas en América del Sur (SAIDI): Estudio sobre los factores determinantes del uso de antibióticos en consumidores de El Callao, Perú. 2006. Gaithersburg, MD: Links Media, APUA, DATUM, para la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID).

18. Maguiña-Vargas C; Ugarte-Gil C, Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta méd. peruana*. 2006;23(1):15-20.

19. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk

factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):498-504.

20. Un-In W, Ching-Shiang Y, Wan-Chin C, Yee-Chun C, Shan-Chwen C. Risk Factors for Bloodstream Infections due to Extended-spectrum-b-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(4):310–6.

21. García C. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. *Acta Med Per.* 2012;29(2):99-103.

22. Jordá L, Vila A, Lanza A, Bonvehi P, Nazar J, Mikietuk A, et al. Utilidad del sistema VITEK en la identificación bacteriana y estudios de sensibilidad antimicrobiana. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2005;39(1):19-25.

Tablas y gráficos

Tabla 1. Características sociodemográficas, de la infección, hospitalarias, antecedentes y complicaciones en pacientes hospitalizados con bacteriemia por enterobacterias.		
variables	Total (n=85)	
	n	%
Sociodemográficas		
edad*	62	44 - 74
sexo		
Masculino	40	47.06
Femenino	45	52.94
Infección		
Patógeno aislado		
E. coli	43	50.59
Klebsiella Pneumoniae	25	29.41
Otras**	17	20.00
Origen		
Urinario	42	49.41
Intra-abdominal	14	16.47
Catéter	10	11.76
Pulmonar	8	9.41
Otros	11	12.94
Infección Nosocomial	53	62.35
Hospitalarias		
Uso de dispositivos invasivos‡	25	47.17
Días de estancia hospitalaria	15	10 - 21
Internamiento en UCI Δ	11	12.94
Complicaciones		
Disfunción renal	36	42.35
Antecedentes		
Anemia	61	71.76
Hipertensión Arterial	41	48.24
Corticoterapia	16	18.82
Diabetes Mellitus	25	29.41
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	4	4.71
Tumor sólido	9	10.59
Neoplasia Hematológica	5	5.88
Cirrosis Hepática	8	9.41
Insuficiencia Renal Crónica	32	37.65
Infección por VIH†	8	9.41
Neutropenia	10	11.76
Desnutrición	46	54.12
Uso previo de antibióticos	51	60.00
Mortalidad		
Fallecidos	10	11.76
Resistencia antibiótica		
Enterobacteria BLEE***	43	50.59
*	Se reportan mediana e intervalo intercuartil	
**	Otras: <i>Enterobacter spp</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia spp</i> y <i>Proteus mirabilis</i>	
***	Enterobacteria productora de β-lactamasas de espectro extendido	
Δ	Unidad de Cuidados Intensivos	
‡	Solo realizado con 25 BLEE (+) y 28 BLEE (-) que pertenecían al grupo con infección nosocomial	
†	Virus de Inmunodeficiencia Humana	

Tabla 2. Características sociodemográficas, de la infección, hospitalarias, antecedentes y complicaciones en pacientes hospitalizados con bacteriemia por enterobacterias BLEE y no BLEE					
Variables	Blee (+) (n=43)		Blee (-) (n=42)		p
	n	%	n	%	
Sociodemográficas					
edad	43	20.16	57.35	19.48	0.847
Sexo					0.591
Masculino	19	44.19	21	50.00	
Femenino	24	55.81	21	50.00	
Infección					
Patógeno aislado					0.149
E. coli	24	55.81	19	45.24	
Klebsiella Pneumoniae	14	32.56	11	26.19	
Otras**	5	11.63	12	28.57	
Origen †					0.755
Urinario	24	55.81	18	42.86	
Intra-abdominal	6	13.95	8	19.05	
Catéter	5	11.63	5	11.90	
Pulmonar	4	9.30	4	9.52	
Otros	4	9.30	7	16.67	
Infección Nosocomial	25	58.14	28	66.67	0.417
Hospitalarias					
Uso de dispositivos invasivos***	15	60.00	10	35.71	0.077
Días de estancia hospitalaria*	16	11 - 22	12	7 - 18	0.086
Internamiento en UCI Δ	6	13.95	5	11.85	0.778
Complicaciones					
Disfunción renal	20	46.51	16	38.10	0.432
Antecedentes					
Anemia	30	69.77	31	73.81	0.679
Hipertensión Arterial	23	53.49	18	42.86	0.327
Corticoterapia	9	20.93	7	16.67	0.615
Diabetes Mellitus	11	25.58	14	33.33	0.433
Insuficiencia Cardíaca Congestiva †	3	6.98	1	2.38	0.616
Tumor sólido †	4	9.30	5	11.90	0.738
Neoplasia Hematológica †	3	6.98	2	4.76	1.000
Cirrosis Hepática †	4	9.30	4	9.52	1.000
Insuficiencia Renal Crónica	16	37.21	16	38.10	0.933
Infección por VIH † †	5	11.63	3	7.14	0.713
Neutropenia	5	11.63	5	11.90	1.000
Desnutrición	25	58.14	21	50.00	0.451
Uso previo de antibióticos	27	62.79	24	57.14	0.595
Mortalidad					
Fallecidos †	7	16.28	3	7.14	0.313
* Se reportan mediana, intervalo intercuartil y valor p por prueba de Mann Whitney					
** Otras: <i>Enterobacter spp</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia spp</i> y <i>Proteus mirabilis</i>					
*** Solo realizado con 25 BLEE (+) y 28 BLEE (-) que pertenecían al grupo con infección nosocomial					
Δ Unidad de Cuidados Intensivos					
† Virus de Inmunodeficiencia Humana					
† Se realizó prueba exacta de Fisher en lugar de Chi cuadrado					