

# Relevancia de las BLEE en el pronóstico y coste de las infecciones

José Miguel Cisneros y Elisa Cordero

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**La diseminación de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es un problema creciente. La principal consecuencia de esta circunstancia ha sido la pérdida de eficacia de la hasta ahora principal familia de antibacterianos usados en las infecciones graves: las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. En este capítulo se hace una revisión de las consecuencias de este nuevo mecanismo de resistencia en el pronóstico de las infecciones producidas por estas bacterias. Los aspectos relacionados con el pronóstico que se discuten son: a) la relación entre el pronóstico y la producción de BLEE, b) la virulencia de las cepas, c) los factores pronósticos de las infecciones por bacterias productoras de BLEE, d) la relación del pronóstico y el tratamiento empírico inapropiado y el tipo de antibiótico utilizado, e) la relación con la especie de enterobacteria productora de BLEE, y f) el impacto económico de las infecciones por cepas productoras de BLEE.**

**Palabras clave:** Pronóstico. BLEE. Coste. Enterobacterias.

Importance of ESBL in the prognosis and cost of infections

**Dissemination of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing enterobacteria is an increasing problem. The main consequence of this phenomenon has been the loss of efficacy of the hitherto main family of antibiotics used in severe infections, namely third- and fourth-generation cephalosporins. The present chapter reviews the consequences of this new mechanism of resistance in the prognosis of infections produced by these bacteria. The following aspects related to prognosis are discussed: (a) the association between prognosis and ESBL production, (b) the virulence of the strains, (c) prognostic factors in infections due to ESBL-producing bacteria, (d) the association between outcome and inappropriate empirical therapy and the type of antibiotic used, (e) the relationship with the species of ESBL-producing**

**enterobacteria, and (f) the economic impact of infections by ESBL-producing strains.**

**Key words:** Prognosis. ESLB. Cost. Enterobacteria.

## Introducción

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos tiene relevancia clínica cuando dificulta el tratamiento, incrementa el coste y más aún cuando modifica negativamente el pronóstico de los pacientes infectados por estas cepas resistentes.

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se han descrito exclusivamente en bacilos gramnegativos, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli*, y también en *Salmonella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas* spp. La detección de BLEE se basa en la resistencia que confieren a los oximino-betalactámicos, como cefotaxima, ceftazidima, ceftraxiona o cefepima, y la capacidad del inhibidor de betalactamasas, generalmente ácido clavulánico, para bloquear esa resistencia<sup>1</sup>.

La aparición en los años ochenta de las BLEE, y su posterior diseminación, como causantes de infecciones muy variadas es un problema creciente. La principal consecuencia de esta circunstancia fue la pérdida de eficacia de la hasta ahora principal familia de antibacterianos usados en las infecciones graves: las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Pero, ¿este nuevo mecanismo de resistencias ha cambiado el pronóstico de las infecciones producidas por estas bacterias? En este capítulo intentaremos contestar a esta pregunta y también si la aparición de este nuevo mecanismo de resistencias incrementa el coste sanitario de la atención a los pacientes infectados, y de hacerlo en qué cuantía.

Las cuestiones concretas planteadas son las siguientes:

1. ¿Tienen los pacientes con infecciones por bacterias productoras de BLEE peor pronóstico que los pacientes con infecciones por bacterias no productoras de BLEE?
2. En los pacientes con infecciones por bacterias productoras de BLEE, ¿cuáles son los factores pronósticos?
3. ¿El tratamiento antimicrobiano empírico es un factor pronóstico?
4. ¿Influye en el pronóstico el tipo de tratamiento antimicrobiano administrado: carbapenem frente a quinolonas frente a inhibidores de betalactamasas?
5. ¿Tienen diferente pronóstico las infecciones causadas por diferentes especies de enterobacterias productoras de BLEE?
6. ¿Cuál es el impacto económico de las infecciones por bacterias productoras de BLEE?

Correspondencia: Dra. E. Cordero.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: mcordero@cica.es

## ¿Tienen los pacientes con infecciones por bacterias productoras de BLEE peor pronóstico que los pacientes con infecciones por bacterias no productoras de BLEE?

Para contestar a esta pregunta es necesario responder a una doble premisa previa: 1) ¿las bacterias productoras de BLEE son más virulentas que las bacterias de la misma especie no productoras de BLEE? y 2) ¿los pacientes infectados por bacterias productoras de BLEE tienen mayor comorbilidad y por ello peor pronóstico que los pacientes infectados por bacterias de la misma especie no productoras de BLEE?

### La virulencia de las bacterias, expresada por sus mecanismos de patogenicidad, puede determinar un peor pronóstico en el huésped

Existe relación entre resistencia a antimicrobianos y el número de factores de virulencia, y así, se ha observado que las cepas de *E. coli* resistentes a determinados fármacos como las quinolonas pertenecen generalmente a los grupos filogenéticos A y B1 o grupo D y tienen una menor prevalencia de factores de virulencia y, por ello, menos capacidad de invasión<sup>2</sup>. Las cepas que poseen BLEE no suelen pertenecer al grupo filogenético B2, que es el grupo con mayor virulencia intrínseca, aunque sí tienen mayor potencial virulento que las cepas comensales<sup>3</sup>.

No todas las cepas productoras de BLEE presentan la misma virulencia. Branger et al<sup>4</sup> estudiaron en cepas de *E. coli* productoras de BLEE (55 TEM, 52 CTX-M y 22 SHV), procedentes de muestras clínicas, el grupo filogenético, los factores de virulencia y la resistencia a fluoroquinolonas y observaron que mientras las cepas productoras de BLEE tipo SHV, y en menor medida las tipo TEM, pertenecían al grupo filogenético más invasivo (B2) y tenían un mayor número de factores de virulencia, las cepas CTX-M se asociaron al grupo D, tenían menos factores de virulencia y eran, con mayor frecuencia, resistentes a quinolonas. Esto mismo fue comunicado por Lavigne et al<sup>5</sup>, quienes observaron que las cepas productoras de BLEE tipo CTX-M tenían una proporción menor de factores de virulencia que otras cepas productoras de BLEE tipo TEM, y que esto se correlacionaba con un menor potencial intrínseco de virulencia en el modelo in vivo. Sin embargo, otros estudios han comparado la prevalencia de factores de virulencia entre cepas productoras de CTX-M respecto a otros tipos de BLEE y han encontrado que, aunque existía una diferencia significativa de factores de virulencia entre las productoras y no productoras de CTX-M, la agregación de estos factores era similar<sup>6</sup>. Se podría concluir que las cepas productoras de BLEE no suelen pertenecer a los grupos filogenéticos con mayor potencial virulento intrínseco y que existen diferencias en la patogenicidad de las cepas relacionadas con el tipo de BLEE que presenta la cepa.

### Pacientes infectados por bacterias productoras de BLEE: comorbilidad y pronóstico

Los pacientes infectados por cepas productoras de BLEE tienen, por lo general, mayor comorbilidad que los pacientes infectados por cepas no productoras de BLEE, de tal manera que los pacientes con infecciones por bacterias

productoras de BLEE están con mayor frecuencia hospitalizados, particularmente en unidades de cuidados intensivos y de neonatología, o bien, cuando proceden de la comunidad, son pacientes de mayor edad, ingresados en centros de cuidados mínimos y residencias de ancianos, y tienen enfermedades agudas o crónicas que precisan tratamientos antimicrobianos, sondas urinarias y catéteres vasculares, entre otros muchos cuidados sanitarios. Por el contrario, en este grupo de pacientes con infecciones por cepas productoras de BLEE son menos frecuentes los pacientes sanos y sin contacto previo con la asistencia sanitaria<sup>1,7</sup>.

Volviendo a la cuestión inicial de si tienen los pacientes con infecciones por bacterias productoras de BLEE peor pronóstico que los pacientes con infecciones por bacterias no productoras de BLEE, la respuesta es que los datos disponibles son discordantes. Así, en un estudio multicéntrico que incluye a 253 pacientes con bacteriemia nosocomial por *K. pneumoniae*, la mortalidad a los 14 días de los pacientes con cepas productoras de BLEE (n = 78) fue similar a la causada por cepas no productoras de BLEE (n = 175) (el 27 frente al 23%). Ello a pesar de que los pacientes con infecciones por bacterias productoras de BLEE estaban con mayor frecuencia ingresados en la unidad de cuidados intensivos, tenían insuficiencia renal, quemaduras o recibían nutrición parenteral<sup>8</sup>. Bahvani et al<sup>9</sup>, en un estudio retrospectivo de 175 bacteriemias por enterobacterias (135 productoras BLEE y 40 no productoras de BLEE), no encontraron diferencias en relación con la respuesta clínica ni con la mortalidad; la concentración inhibitoria mínima (CIM) in vitro, obtenida mediante pruebas de sensibilidad estandarizadas, fue el mejor predictor de la eficacia in vivo, independientemente de la producción de BLEE, el efecto inóculo y otros mecanismos concurrentes de resistencia. Otros estudios in vivo corroboran estos hallazgos<sup>10</sup>. No obstante, otros trabajos han mostrado que la producción de BLEE determina, una vez ajustado por otros factores de confusión, un peor pronóstico medido en términos de mortalidad (3,6 veces mayor) y estancia hospitalaria (1,6 veces mayor)<sup>11,12</sup>.

Una posible justificación de esta discordancia es que los estudios clínicos que analizan el pronóstico de las infecciones por bacterias productoras y no productoras de BLEE no tengan suficiente tamaño muestral como para compensar una variable de confusión tan importante como es la mayor comorbilidad de los pacientes con infecciones por cepas productoras de BLEE. De hecho, en estudios en los que la población incluida sin enfermedad crónica o con enfermedad crónica no fatal es mayoritaria (74%), la mortalidad global es baja (7%)<sup>13</sup>. Estos datos avalan la idea de que la comorbilidad del paciente es un factor pronóstico mucho más importante que los factores de virulencia de la bacteria.

### En los pacientes con infecciones por bacterias productoras de BLEE, ¿cuáles son los factores pronósticos?

Los factores independientes de mal pronóstico, asociados a mayor mortalidad, en los pacientes con bacteriemia por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE son la neutropenia, la peritonitis como origen de la bacteriemia,

puntuación en la escala APACHE elevada, el shock séptico como forma de presentación clínica, el tratamiento antimicrobiano definitivo con cefalosporinas y el tratamiento con carbapenem, este último como factor protector<sup>8,14</sup>. De estos 6 factores seleccionados por los dos únicos estudios realizados con análisis multivariante de factores pronósticos, la neutropenia y el APACHE II evalúan principalmente la comorbilidad del paciente, mientras que el shock séptico y el origen de la bacteriemia evalúan manifestaciones clínicas de la bacteriemia. Pero ninguno de ellos es verdaderamente modificable en el momento de la bacteriemia, porque ya ha ocurrido.

La neutropenia es un factor de mal pronóstico conocido en las infecciones bacterianas graves y también lo es en las causadas por cepas productoras de BLEE, de tal forma que la mortalidad de los pacientes con neutropenia fue del 46 frente al 21% en los pacientes sin neutropenia<sup>14</sup>.

La gravedad de la enfermedad aguda evaluada por la escala APACHE II es otro factor de mal pronóstico habitual en las infecciones graves, e igualmente también lo es en las infecciones por bacterias productoras de BLEE, de forma que la mortalidad de los pacientes con puntuación ≥ 16 según la escala APACHE II fue del 88% comparada con el 16% en los pacientes con puntuación < 16<sup>14</sup>.

El origen de la bacteriemia es otro factor pronóstico habitual en las infecciones bacterianas graves y también lo es en las bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE, en particular la peritonitis, con una mortalidad del 68 frente al 18% de las bacteriemias de otro origen<sup>14</sup>. Al analizar el pronóstico de las bacteriemias por su origen hay que tener presente que éste varía según la especie de enterobacteria. Así, en la bacteriemia por *K. pneumoniae* la neumonía (28%) es el origen más frecuente, seguido del catéter vascular (24%) y del tracto urinario (19%)<sup>8</sup>. Por el contrario, en la bacteriemia por *E. coli* productora de BLEE el tracto urinario es el origen más común (46%), seguido del biliar (21%) y de la bacteriemia primaria (14%)<sup>15</sup>.

El shock séptico, que es un factor de mal pronóstico habitual en los estudios de bacteriemias, también lo es en las bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE. Así, por ejemplo, la mortalidad en la serie de Kang et al<sup>14</sup> fue del 80% en los pacientes con shock séptico, mientras que sólo fue del 10% en los pacientes sin shock séptico. Notablemente el shock séptico es el factor pronóstico más potente de los cinco seleccionados por el análisis multivariado (*odds ratio* [OR] = 45; intervalo de confianza [IC] del 95%, 6,6-312).

Los únicos factores independientes de mal pronóstico modificables son el tratamiento dirigido con cefalosporinas en los pacientes con bacteriemias producidas por enterobacterias productoras de BLEE y el tratamiento con carbapenem. En el estudio de Kang et al<sup>14</sup> la mortalidad de los pacientes que recibieron tratamiento dirigido con cefalosporinas fue del 56% comparada con el 16% de mortalidad de los pacientes que recibieron tratamiento definitivo apropiado. La demora en el inicio del tratamiento dirigido apropiado en los pacientes con estas infecciones es de 72 h, superior a las 11 h de demora en los pacientes con infecciones por bacterias no productoras de BLEE<sup>12</sup>.

En el mismo sentido, Paterson et al<sup>16</sup> demuestran, en pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* con BLEE, que una demora en el tratamiento apropiado superior a 5 días se asocia a una mayor mortalidad (el 64 frente al

14%), mientras que el tratamiento con carbapenem en los 5 días del inicio de la bacteriemia es un factor independiente asociado a una reducción de la mortalidad (el 5% de mortalidad frente al 26% de mortalidad de los pacientes que no recibieron tratamiento con carbapenem)<sup>16</sup>.

## ¿El tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado es un factor pronóstico?

Esta pregunta es extraordinariamente relevante, porque condiciona las recomendaciones de tratamiento empírico de numerosos y frecuentes síndromes clínicos, y porque el tratamiento empírico de los pacientes con infecciones por enterobacterias productoras de BLEE es, con mayor frecuencia, inapropiado con respecto al de otras enterobacterias no productoras de BLEE. El tratamiento inapropiado se ha relacionado con la mortalidad en pacientes con infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* no productoras de BLEE y resistentes a quinolonas<sup>17</sup>. Desafortunadamente, en las cepas de enterobacterias productoras de BLEE este aspecto no está aclarado porque los resultados de los estudios publicados son contradictorios. Dos estudios sugieren que es un factor de mal pronóstico, y otros dos que no lo es. El primero de ellos es un estudio retrospectivo de 187 pacientes con infecciones por *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEE que concluye que el tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado es un factor de mal pronóstico en las infecciones que tienen otro origen diferente del tracto urinario<sup>18</sup>. El segundo demuestra que el tratamiento antimicrobiano empírico con cefalosporinas o con fluoroquinolonas se acompaña de una mayor mortalidad que el tratamiento con betalactámicos con inhibidores de las betalactamasas o con carbapenem en 43 pacientes con bacteriemia por *E. coli* productora de BLEE (el 35 frente al 9%,  $p = 0,03$ )<sup>15</sup>. En ninguno de ellos se analiza la propiedad del tratamiento definitivo que, como acabamos de mencionar, es un factor pronóstico determinante.

Un tercer estudio ya mencionado analiza el tratamiento empírico de dos maneras. La primera de ellas compara el tratamiento con cefalosporinas frente al tratamiento con otros antimicrobianos y no encuentra diferencias pronósticas (el 26 frente al 24% en la mortalidad;  $p = 0,842$ ). En la segunda, los autores seleccionan a todos los pacientes que han recibido tratamiento definitivo apropiado, 95 pacientes en total. La demora media del inicio del tratamiento definitivo apropiado fue de  $3,3 \pm 1,8$  días de la bacteriemia. En este grupo, la mortalidad de los pacientes que recibieron tratamiento empírico inapropiado fue similar a la de los pacientes que recibieron tratamiento empírico apropiado (el 19 frente al 15,5%). Según este estudio, 3 días de demora en el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado no tienen consecuencias pronósticas negativas siempre que, transcurrido ese tiempo, se inicie un tratamiento apropiado. La principal limitación de este segundo análisis es que excluye a los pacientes que fallecen en las primeras 72 h y en los que el tratamiento empírico puede tener influencia<sup>14</sup>. Un cuarto estudio de casos y controles (33 pacientes con infecciones por *K. pneumoniae* y *E. coli* productora de BLEE) confirma estos resultados y concluye que el tratamiento empírico no condiciona el pronóstico si finalmente se instaura un tratamiento apropiado<sup>12</sup>.

Las razones de estos resultados discrepantes probablemente son múltiples; por una parte, la metodología de los diversos estudios no es idéntica y, por otra, probablemente la más importante, la población de pacientes con bacteriemias por microorganismos productores de BLEE es muy heterogénea y en ella concurren, como acabamos de ver, diferentes factores pronósticos, de los que el más potente es el shock séptico. A la luz de estos datos, es probable que la influencia pronóstica del tratamiento antimicrobiano empírico sea paralela a la gravedad de la infección, y que por ello el mejor escenario para conocerla sean los pacientes con manifestaciones graves de la infección, como el shock séptico y la sepsis grave. Desafortunadamente, la influencia pronóstica del tratamiento empírico en los pacientes con sepsis grave o shock séptico no se ha evaluado. Mientras tanto, es posible afirmar que en los pacientes sin manifestaciones graves el tratamiento empírico no condiciona el pronóstico, siempre que se instaure el tratamiento antimicrobiano apropiado en los primeros 3 a 5 días posbacteriemia.

## ¿Influye el tipo de tratamiento antimicrobiano administrado en el pronóstico?

No existen estudios comparativos que contesten con seguridad a esta pregunta y los datos disponibles provienen de la comparación de series de casos, no de estudios aleatorizados, y son, por tanto, evidencias menores. Lo que sí está demostrado, como ya se ha mencionado, es que el tratamiento dirigido con cefalosporinas se asocia a una mayor mortalidad y que cuanto mayor es la CIM, mayor es la tasa de fracaso terapéutico y de mortalidad en los pacientes con bacteriemia por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE tratados con oximino-cefalosporinas. Si comparamos cepas con una CIM  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  con cepas con CIM  $\geq 8 \mu\text{g/ml}$  la tasa de fracaso terapéutico es del 17 frente al 74% y la mortalidad del 17 frente al 37%<sup>14</sup>.

Respecto a si en las infecciones por bacterias productoras de BLEE sensibles a las fluoroquinolonas el tratamiento con estos antimicrobianos supone un peor pronóstico, los datos de los que disponemos no son homogéneos. En un estudio de 28 episodios de bacteriemia por *K. pneumoniae* se demostró que la tasa de fracaso terapéutico fue del 71% con fluoroquinolonas y del 20% con carbapenem<sup>19</sup>. En otro estudio la mortalidad de los 11 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* tratados con quinolonas fue del 36%, muy superior a la mortalidad de los 27 pacientes tratados con carbapenem, que fue del 4%<sup>16</sup>. Por el contrario, en otro estudio de bacteriemias por *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEE la mortalidad en los 29 pacientes que recibieron ciprofloxacino fue similar a la de los 62 pacientes tratados con carbapenem (el 10 frente al 13% de mortalidad, respectivamente)<sup>14</sup>. Otros autores han comunicado series de casos con respuesta clínica al tratamiento con fluoroquinolonas<sup>20</sup>. Estos resultados, que como vemos no son homogéneos, sugieren que el tratamiento con quinolonas puede no ser seguro en estos pacientes.

No existen estudios prospectivos que analicen la eficacia de piperacilina-tazobactam en pacientes con infección por enterobacterias productoras de BLEE, a pesar de que es el

segundo antimicrobiano más activo detrás de los carbapenemes; más del 90% de las cepas en nuestro medio es sensible<sup>15,21,22</sup>. Tan sólo hay un estudio retrospectivo de 33 neonatos con infección por *K. pneumoniae* productora de BLEE que no objetivó diferencias significativas respecto a la mortalidad entre el tratamiento con piperacilina-tazobactam frente a los tratados con imipenem (el 46,2 frente al 35,3%)<sup>23</sup>.

En estudios realizados en España, entre el 11 y el 15,7% de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE y el 7,2% de las cepas de *K. pneumoniae* son resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico. Además, este fármaco se afecta menos por el efecto inóculo que piperacilina-tazobactam<sup>24,25</sup>. Sin embargo, existen muy pocos datos respecto al uso clínico de amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE. En un estudio de 43 bacteriemias por *E. coli* productora de BLEE, la mortalidad de los pacientes tratados con amoxicilina-ácido clavulánico fue inferior a la de los pacientes tratados con cefalosporinas de tercera generación o quinolonas (35%)<sup>15</sup>. Este fármaco ofrece la ventaja de su administración por vía oral; sin embargo, la falta de estudios amplios y la considerable proporción de resistencias hacen que no se pueda recomendar su uso como tratamiento empírico en infecciones graves.

El tratamiento combinado no aporta beneficios a los pacientes con bacteriemia por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE que recibieron tratamiento con carbapenemes o con ciprofloxacino como tratamiento definitivo de la bacteriemia. En un estudio que analiza este aspecto, la mortalidad a los 30 días fue del 25% (6 de 24) en los pacientes con tratamiento combinado y del 7,5% (5 de 67) en pacientes con monoterapia<sup>14</sup>, y la diferencia no fue significativa. En este estudio no se especifica cuál fue la combinación.

El tratamiento con carbapenem supone, comparado con otros antibióticos como quinolonas, cefalosporinas de tercera generación o betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, un riesgo bajo de fracaso clínico y de muerte en pacientes con infección por enterobacterias productoras de BLEE<sup>14,19</sup>, por lo que se ha considerado el tratamiento de elección en estas infecciones. Aunque la mayoría de la evidencia clínica corresponde a casos tratados con imipenem, otros carbapenemes, como ertapenem y meropenem, muestran una actividad in vitro similar<sup>26</sup>.

## ¿Tienen diferente pronóstico las infecciones causadas por diferentes enterobacterias productoras de BLEE?

Estudios de series de casos sugieren que las infecciones por *K. pneumoniae* productoras de BLEE tienen peor pronóstico que las causadas por *E. coli* productoras de BLEE. En un estudio de bacteriemias por estas dos enterobacterias productoras de BLEE el fracaso terapéutico fue mayor en los pacientes con bacteriemias causadas por *K. pneumoniae* (50%) que en las causadas por *E. coli* (33%;  $p = 0,057$ )<sup>14</sup>. En este estudio, la mortalidad a los 30 días de los pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* fue del 32% y la mortalidad de los pacientes con *E. coli* productoras de BLEE, del 19% ( $p = 0,1$ ), y no se relacionó con la gravedad basal del paciente.

## ¿Cuál es el impacto económico de las infecciones por bacterias productoras de BLEE?

Las infecciones por bacterias productoras de BLEE tienen un impacto económico negativo porque el cuidado de los pacientes con estas infecciones es más caro, como se ha demostrado en múltiples trabajos.

Un estudio de casos y controles, en el que los casos eran pacientes con infección por bacterias productoras de BLEE y los controles pacientes con infecciones por enterobacterias no productoras de BLEE, estima que los gastos de hospitalización son 1,7 veces superiores en los casos después de controlar la duración de la hospitalización previa a la infección y el APACHE II. La estancia hospitalaria global también es más prolongada en los pacientes casos, 1,76 veces más que los pacientes controles, pero esta asociación desaparece cuando se controla la estancia global con la estancia previa a la infección y el APACHE II<sup>12</sup>.

En un brote de infección por *K. pneumoniae* productora de BLEE en una unidad de cuidados intensivos neonatal, se estudió el impacto económico que esta infección tuvo en los niños afectados. La estancia hospitalaria se prolongó una mediana de 48,5 días respecto a los controles y el gasto económico del control del brote supuso 341.000 dólares<sup>27</sup>.

En un estudio retrospectivo de 198 bacteriemias por enterobacterias (99 productoras de BLEE y 99 no productoras de BLEE), se objetivó que la producción de BLEE era un factor predictor de mortalidad independiente (OR = 3,6; IC del 95%, 1,4-9,5), que alargaba la estancia hospitalaria 1,6 veces, el riesgo de muerte 3,6 veces y el riesgo de retraso en la administración de un tratamiento adecuado en 25 veces. La producción de BLEE supuso también en los pacientes bacterémicos un aumento del coste hospitalario (1,57 veces, p = 0,003)<sup>11</sup>.

Otro estudio de cohortes pareadas de pacientes con infecciones no urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE concluyó que la infección por estas cepas supone, además de una mayor estancia hospitalaria (9,7 días), un coste 1,7 veces superior<sup>28</sup>.

En conclusión, teniendo en cuenta la magnitud del número de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE actualmente en el ámbito hospitalario, éstas tienen un importante impacto en el gasto sanitario. Además, y aunque existen datos discordantes, éstas también tienen repercusión en el curso clínico de los pacientes con infecciones graves y es posible que también lo tengan, en un futuro, sobre la ecología hospitalaria en relación con la presión antibiótica que provocan los cambios en la antibioticoterapia empírica, derivada hacia un mayor uso de carbapenem.

### Bibliografía

- Paterson DL; Bonomo RB. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657-86.
- Velasco M., Horcajada JP, Mensa J, Moreno-Martínez A, Vila J, Martínez JA, et al. Decreased invasive capacity of quinolone-resistant *Escherichia coli* in patients with urinary tract infections. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1682-6.
- Machado E, Cantón R, Baquero F, Galán JC, Rollán A, Peixe L, et al. Integron content of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains over 12 years in a single hospital in Madrid, Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1823-9.
- Branger C, Zamfir O, Geoffroy S, Laurans G, Arlet G, Thien HV, et al. Genetic background of *Escherichia coli* and extended-spectrum beta-lactamase type. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:54-61.
- Lavigne JP, Blanc-Potard AB, Bourg G, Moreau J, Chanal C, Bouziges N, et al. Virulence genotype and nematode-killing properties of extra-intestinal *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases. *Clin Infect Dis*. 2006;12:1199-206.
- Pitout JD, Laupland KB, Church DL, Menard ML, Jonson JR. Virulence factors of *Escherichia coli* isolates that produce CTX-M-type extended-spectrum-beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2005;49:4667-70.
- Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelitsky I, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis*. 2006;42:925-34.
- Paterson DL, Wen-Chien K, Gottberg A, Mohapatra S, Casella JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*. 2004;140:26-32.
- Bhavnani SM, Ambrose PG, Craig WA, Dudley MN, Jones RN. Outcomes and evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: reports from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;54:231-6.
- Maglio D, Ong C, Bancevicius GQ, Nightingale CH, Nicolau DP. Determination of the *in vivo* profile of ceftazidime against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at various inocula. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1941-7.
- Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-amir R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1257-62.
- Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1288-94.
- Javaloyas M, García-Somoza D, Gudiol F. Bacteriemia por *Escherichia coli*: análisis epidemiológico y de la sensibilidad a los antibióticos en un hospital comarcal. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:125-7.
- Kang CI, Kim WB, Lee KD, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4574-81.
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Munain MS, De Cueto M, Rios MJ, 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;43:1407-14.
- Paterson DL, Ko WC, Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004;39:31-7.
- Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:923-9.
- Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WR, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Arch Intern Med* 2005;165:1375-80.
- Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Tamborini A, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis*. 2004;38:243-51.
- Rice LB, Willey SH, Papanicolau GA, Medeiros AA, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum beta-lactamase at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:2193-9.
- Morosini MI, Garcia-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, et al. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase producing Enterobacteriaceae and in vitro activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2695-9.
- Puerto AS, Fernandez JG, Del Castillo JD, Pino MJ, Angulo GP. In Vitro activity of beta-lactam and non-beta-lactam antibiotics in extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;54:135-9.
- Pillay T, Pillay DG, Adhikari M, Sturm AW. Piperacillin/tazobactam in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections in neonatos. *Am J Perinatol*. 1998;15:47-51.
- Hernández JR; Velasco C, Romero L, Martínez-Martínez L, Pascual L. Comparative *in vitro* activity of ertapenem against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated in Spain. *Intern J Antimicrob Agents*. 2006;28:457-9.

25. De Cueto M, Hernández JR, López-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Actividad de fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2006;24:613-6.
26. Puerto AS, Fernandez JG, Del Castillo J de D, Pino MJ, Angulo GP. *In vitro* activity of beta-lactam and non-beta-lactam antibiotics in extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;54:135-9.
27. Stone PW, Gupta A, Loughrey M, Della-Latta P, Cimiotti J, Larson E, et al. Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:601-6.
28. Lee SY, Kotopati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:1226-32.