



# Infectio

## Asociación Colombiana de Infectología

[www.elsevier.es/infectio](http://www.elsevier.es/infectio)



ORIGINAL

## Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal



Aida Oliveros Navarro<sup>a,\*</sup>, Natalí Uribe<sup>b</sup>, Patricia Sierra<sup>c</sup>, Fabián Jaimes<sup>d</sup>  
y Javier Mauricio González<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Colegio Mayor de Antioquia, IPS Universitaria Clínica León XIII, Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>b</sup> Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>c</sup> IPS Universitaria Clínica León XIII, Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>d</sup> Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>e</sup> Clínica Cardio VID, Medellín, Antioquia, Colombia

Recibido el 23 de septiembre de 2014; aceptado el 21 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 1 de febrero de 2015

### PALABRAS CLAVE

Enterobacterias productoras de carbapenemasas; Bacteriemia; KPC; Tratamiento

### Resumen

**Objetivos:** Describir las características clínicas, los esquemas de antibiótico empleados y el pronóstico en términos de mortalidad intrahospitalaria y efectos adversos en pacientes con bacteriemia por enterobacterias con prueba fenotípica para carbapenemasas positiva.

**Material y métodos:** Estudio de corte transversal en un hospital de tercer nivel (Medellín, Colombia), en pacientes con bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems (CRE) detectados entre enero del 2010 y diciembre del 2013. Se presentan las variables continuas con medianas y rangos intercuartiles (RIQ) y las categóricas con porcentajes.

**Resultados:** Se incluyeron 64 casos con un promedio de edad de  $62 \pm 14$  años, 66% (n=42) hombres. El 60% (n=38) se encontraban en la UCI, y la mediana de APACHE-II fue de 17 (RIQ: 12-22), con alta comorbilidad (puntaje Charlson de 3; RIQ: 2-5). La mediana de estancia previa a la bacteriemia fue de 21 días (RIQ: 13-39). El 64% correspondieron a *Klebsiella pneumoniae*, el 20% a *Serratia marcescens* y el 11% a *Enterobacter* spp. El 45% tenían tamización positiva previa a la bacteriemia. La mortalidad a los 28 días fue del 51,6% (n=33) y ocurrió con una mediana de 5 días luego de detectada la bacteriemia (RIQ: 2-17). El tratamiento definitivo fue combinado en el 76,6% de los casos, pero no hubo un esquema de combinación prevalente. Se reportaron efectos adversos en uno de cada 3 pacientes, y la mediana de estancia hospitalaria fue de 46 días (RIQ: 26-76). La mortalidad a 28 días de pacientes tratados con carbapenems (n=27), colistina (n=27) o tigeciclina (n=18), solos o en cualquier combinación, fue del 40,7, del 55,2 y del 55,7%, respectivamente.

**Discusión:** Los pacientes incluidos tenían altos índices de comorbilidad y exposición al ambiente nosocomial, como en estudios previamente publicados. La mortalidad a 28 días fue comparable a la reportada en otros estudios. Se encontró menor mortalidad en pacientes tratados con terapias combinadas que incluían carbapenems, similar a lo reportado en un estudio clínico reciente en pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aidaoliverosn@gmail.com](mailto:aidaoliverosn@gmail.com) (A. Oliveros Navarro).

**Conclusiones:** La bacteriemia por CRE afecta pacientes muy enfermos y se acompaña de elevada mortalidad. Se detecta colonización en casi la mitad de los pacientes antes del desarrollo de infección. Hay heterogeneidad en el manejo antimicrobiano, pero la inclusión de carbapenems en el esquema de tratamiento combinado podría asociarse con menor mortalidad.

© 2014 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; Bloodstream infection; KPC; Treatment

## Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. A cross-sectional study

### Abstract

**Objectives:** To describe the clinical features, antibiotic regimes and prognosis in terms of inpatient mortality and adverse effects in patients with Enterobacteriaceae bacteremia and a positive carbapenemase-detecting phenotypic test.

**Materials and methods:** A cross-sectional study was conducted at a tertiary hospital (Medellín, Colombia). Patients with bloodstream infections by carbapenems-resistant Enterobacteriaceae (CRE) diagnosed from January, 2010 to December, 2013 were included. Continuous variables are presented as medians and interquartile ranges (IQR), and categorical variables are presented as percentages.

**Results:** Sixty-four cases were included, with a mean age of  $62 \pm 14$ ; 66% were male ( $n = 42$ ). A total of 60% ( $n = 38$ ) were admitted to the ICU and the median APACHE-II score was 17 (IQR: 12-22), with high comorbidity (Charlson score = 3, IQR: 2-5). The median hospital stay prior to the diagnosis of bacteremia was 21 days (IQR: 13-39). *Klebsiella pneumoniae* was isolated in 64%, *Serratia marcescens* in 20% and *Enterobacter* spp. in 11% of the cases. Some 45% had a positive screening before the diagnosis of bacteremia. Mortality at 28 days was 51.6% ( $n = 33$ ) and occurred in a median of 5 days (IQR: 2-17) after bloodstream infection was detected. Definitive treatment was a combination of antibiotics for 76.6%, but no combination scheme was prevalent. Adverse effects were observed in one of 3 patients and the median hospital stay was 46 days (IQR: 26-76). Mortality at 28 days was 40.7% when patients were treated with a combination that included carbapenems agents ( $n = 27$ ), compared with 55.2% for colistin ( $n = 27$ ) and 55.7% for tigecycline ( $n = 18$ ).

**Discussion:** A high comorbidity index and nosocomial environment exposure were observed, as in previously published studies. The 28-day mortality was comparable to that reported in other studies. There was less mortality in patients treated with a combination that included a carbapenem agent, as was reported in a recent clinical study on patients with bacteremia *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

**Conclusions:** CRE bacteremia is seen in very ill patients and is associated with high mortality. Bacterial colonization was detected in nearly half the patients prior to development of infection. The current antimicrobial therapy is heterogeneous, but the inclusion of a carbapenems agent in combination therapy may be associated with lower mortality.

© 2014 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las enterobacterias resistentes a carbapenems (CRE) se caracterizan por generar un amplio espectro de infecciones, siendo la bacteriemia y la neumonía las más comunes<sup>1</sup>. Su prevalencia viene en aumento: en un reporte reciente, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) notificaron que en Estados Unidos la proporción de CRE fue del 1,2% en el año 2001 y aumentó al 4,2% para el 2011<sup>2</sup>. La mortalidad atribuible a este tipo de infecciones varía entre el 18 y el 60%, siendo más elevada en pacientes con bacteriemia<sup>3-5</sup>.

La emergencia de resistencia a carbapenems puede surgir como una combinación de mecanismos: modificaciones de la permeabilidad de la membrana externa, sistemas de

expulsión activa con hiperproducción de  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC o BLEE o producción de  $\beta$ -lactamasas específicas que hidrolizan carbapenems (carbapenemasas)<sup>6,7</sup>. Estas últimas son una verdadera amenaza a la salud pública, pues conllevan una alta mortalidad y limitadas opciones de tratamiento efectivo para pacientes con infecciones graves por BGN multirresistentes<sup>8,9</sup>. Esto ha motivado la necesidad de combinar antibióticos con diferentes mecanismos de acción y de resistencia<sup>10</sup>.

Los estudios iniciales se enfocaron en la epidemiología, en los métodos de detección por laboratorio y en la caracterización molecular de las carbapenemasas<sup>11</sup>. Últimamente se han publicado varios reportes evaluando el tratamiento de infecciones por gérmenes productores de carbapenemasas<sup>12-14</sup>, pero aún no está claro cuál es el

esquema antimicrobiano óptimo. Por lo tanto, es necesario conocer los resultados en nuestro medio para describir las características de esta población y las combinaciones terapéuticas más comúnmente empleadas.

## Materiales y métodos

### Pacientes y diseño del estudio

Estudio de corte transversal que incluyó pacientes mayores de 18 años con un episodio de bacteriemia por enterobacterias con prueba fenotípica positiva para carbapenemasas. Se realizó en un hospital universitario de alto nivel de complejidad en Medellín (Colombia), entre enero del 2010 y diciembre del 2013. Se excluyeron los pacientes que fueron remitidos a otra institución y en quienes se desconociera su desenlace final. Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución participante.

### Variables y método de recolección

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas electrónicas de pacientes detectados desde la base de datos de seguimiento desde el área de vigilancia, prevención y control de infecciones de la Institución y se diligenció un formato para evaluar las siguientes variables: demográficas, comorbilidades, tratamiento inmunosupresor, procedimiento quirúrgico durante la hospitalización, necesidad de ingreso a UCI, necesidad de ventilación mecánica, uso de catéter vesical, uso de catéter vascular central, uso previo de antimicrobianos en los últimos 30 días, hospitalizaciones previas, procedimientos invasivos, tipos de tratamiento, efectos secundarios y resultados clínicos (tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad). Se incluyeron todos los episodios de bacteriemia. Se consideró como tratamiento antibiótico empírico apropiado aquel en el que se empleó al menos un agente activo in vitro (sensible) distinto a tige ciclina y aminoglucósidos.

Para evaluar la gravedad de la enfermedad en el momento de su presentación se utilizaron 2 sistemas: el puntaje de bacteriemia de Pitt y el *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II* (APACHE-II). El primero tiene la capacidad de predecir mortalidad causada por bacteriemias por gérmenes gramnegativos y grampositivos<sup>15</sup>. El APACHE-II evalúa 12 variables fisiológicas en las primeras 24 h de estancia en UCI y el puntaje final varía entre 0 y 71; la puntuación más alta se correlaciona con mayor riesgo de mortalidad<sup>16</sup>. El índice de comorbilidades de Charlson es un puntaje que evalúa la asociación entre las comorbilidades de pacientes hospitalizados con mortalidad y se interpreta según el puntaje final. Así: 0 = 12%, 1-2 = 26%, 3-4 = 52% y  $\geq 5 = 85\%$ <sup>17</sup>.

### Identificación bacteriana y pruebas de sensibilidad

La identificación de los aislamientos bacterianos y las pruebas de sensibilidad fueron realizadas por personal calificado del laboratorio de la institución participante de acuerdo con los protocolos estandarizados para el diagnóstico de enterobacterias, utilizando el sistema Vitek® (bioMérieux Clinical Diagnostics).

La confirmación de producción de carbapenemasas fue realizada mediante el test de Hodge modificado según las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards* (CLSI). Esta técnica se empleó ante el hallazgo en el antibiograma de resistencia o susceptibilidad intermedia al menos a un carbapenem y resistencia a una o más cefalosporinas de tercera generación y según criterios del CLSI del 2014<sup>18</sup>. La técnica realizada cumplió con las recomendaciones del Manual de procedimientos para la determinación de susceptibilidad antibiótica en patógenos de importancia epidemiológica, emitido por el INS en agosto de 2012<sup>19</sup>.

### Análisis estadístico

Se analizaron variables continuas con medianas y rangos intercuartiles (RIQ) y categóricas con porcentajes, utilizando el programa estadístico SPSS® versión 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.).

## Resultados

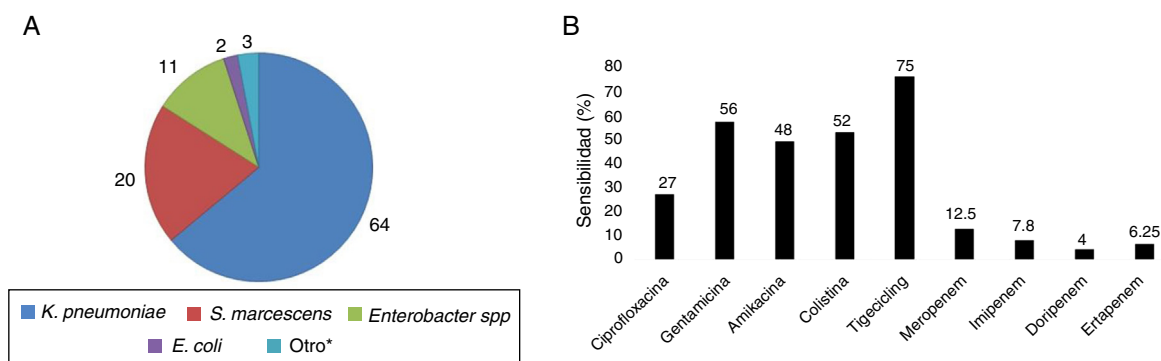
Durante el periodo de estudio se incluyeron 64 casos de bacteriemia por enterobacterias con prueba fenotípica para carbapenemasas positivo en 62 pacientes. La edad promedio fue de  $62 \pm 14$  años, y el 66% (n=42) fueron hombres. La [tabla 1](#) muestra las características clínicas de la población. La mediana de días de hospitalización al momento de la detección de la bacteriemia fue de 21 días. El 60% (n=38) de los pacientes se encontraban en la UCI en el momento de la bacteriemia y estaban severamente enfermos, como se puede observar por los altos valores en la escala de Pitt y APACHE-II. El índice de Charlson fue alto (mediana de 3), siendo la diabetes, el cáncer, la falla renal y la EPOC las comorbilidades más frecuentes, con el 40,6% (n=26), el 39,1% (n=25), el 25% (n=16) y el 25% (n=16), respectivamente. El 84% (n=54) de los pacientes tenían un catéter central en el momento de la bacteriemia, y el 53% (n=34) habían sido intervenidos quirúrgicamente durante la hospitalización índice. La mayoría de los pacientes estuvieron hospitalizados el año previo al desarrollo de la bacteriemia (64%; n=41), y el 100% recibieron al menos un antibiótico en los 3 meses previos a la detección de la bacteriemia.

En la [tabla 2](#) se muestran las diferentes fuentes de la infección con su respectiva mortalidad. La fuente más frecuente fue intraabdominal, seguido de bacteriemia asociada a catéter venoso central y neumonía; en 6 casos (9,4%) no se logró identificar la fuente.

La [figura 1a](#) muestra los microorganismos causantes de la bacteriemia, y el perfil de sensibilidad es mostrado en la [figura 1b](#), con el 70% de los aislamientos considerados multirresistentes (MDR). La concentración inhibitoria mínima (MIC) a los carbapenems fue muy alta, con una mediana de 16 mg/l (RIQ: 16-16) para meropenem e imipenem, y de 8 mg/l (RIQ: 8-8) para ertapenem y doripenem ([fig. 2](#)). De los 64 casos, 29 (45%) tenían una prueba de tamización positiva previamente al desarrollo de la bacteriemia.

### Tratamiento

El 68% (n=44) de los pacientes recibieron un tratamiento empírico con monoterapia, de los cuales en solo 5 casos



**Figura 1** A) Microorganismos causales de bacteriemia.

\* *Klebsiella ozaenae*, *Citrobacter freundii*. B) Susceptibilidad *in vitro* de los aislados obtenidos.

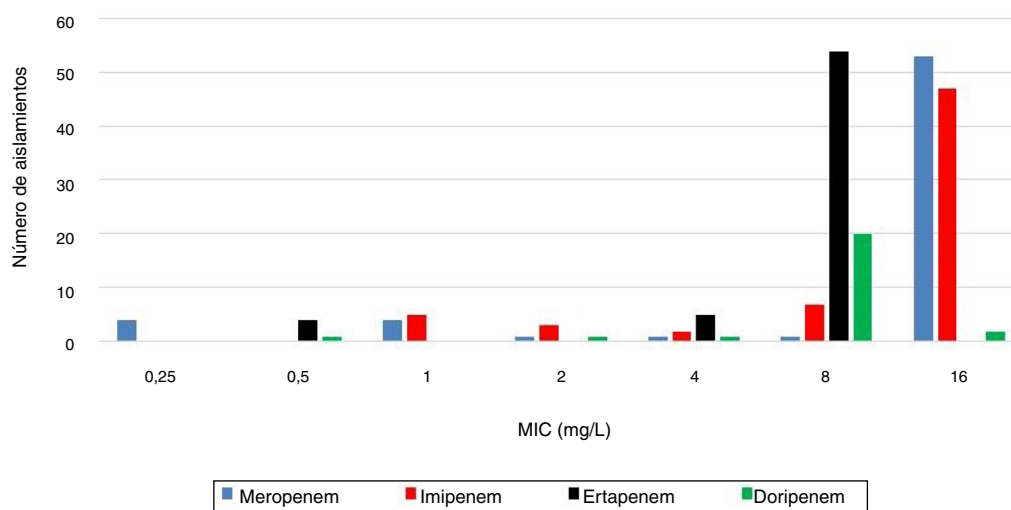
(7,8%) se consideró apropiado. El tratamiento definitivo más frecuente fue una combinación (76,6%, n=49), seguido de monoterapia (17,2%, n=11); 4 pacientes (6,3%) no recibieron tratamiento definitivo por encontrarse en intención paliativa. La mediana de duración del tratamiento definitivo fue 12 días (RIQ: 3-14), y solo el 44% (n=28) lograron terminar el tratamiento prescrito, siendo la muerte la principal causa de suspensión (83,3%). Los esquemas de tratamiento combinado utilizados se muestran en la [tabla 3](#).

La mortalidad a los 14 días fue del 39% (n=27), a los 28 días fue del 51,6% (n=33) y el 67,2% de los casos (n=43) murieron durante la hospitalización índice. La mediana desde la bacteriemia hasta la muerte fue de 5 días (RIQ: 2-17), y se consideró la infección como causa de muerte en 37 de los 43 casos (86%). Se documentó depuración de la bacteriemia en 35 casos, con una mediana de 6 días (RIQ: 3-10) para obtener hemocultivos negativos, presentándose recaída en 6 (9,4%) y bacteriemia distinta en 4 casos (6,3%). Se reportaron efectos adversos del tratamiento en uno de cada 3 pacientes, siendo la nefrotoxicidad el más frecuente, con 17 casos, seguido de complicaciones del sistema nervioso central, con 2 casos, y hepatitis o mielotoxicidad, con un caso cada uno. La estancia hospitalaria fue de 46 días (RIQ: 26-76).

La mortalidad a 28 días de los pacientes tratados con carbapenems (n=27), colistina (n=27) o tigeciclina (n=18), solos o en cualquier combinación, fue del 40,7, del 55,2 y del 55,7%, respectivamente. Igualmente, la mortalidad en los pacientes con control de la fuente de infección (n=21) fue del 33%, comparada con el 60% en aquellos sin control (n=43). Los pacientes tratados con monoterapia (n=11) tuvieron una mortalidad del 73%, comparada con el 47% en los que recibieron tratamiento con alguna combinación (n=49) ([tabla 4](#)).

## Discusión

El presente estudio describe los resultados de pacientes con bacteriemia por CRE en una institución de alta complejidad en nuestro medio. Los pacientes incluidos tenían factores que se han asociado a infección nosocomial por CRE en otros estudios publicados. Esto es, larga estancia hospitalaria, estar severamente enfermos, estancia en UCI (60%), uso de ventilación mecánica (56%), adquisición de infección intrahospitalaria y haber estado expuestos a procedimientos invasivos así como a tratamientos antibióticos previos (principalmente fluoroquinolonas, cefalosporinas de



**Figura 2** Distribución de MIC para los diferentes carbapenems.

**Tabla 1** Características clínicas de la población de estudio

Edad, mediana (RIQ)	62 (48-72)
Sexo masculino, n (%)	42 (66)
Día hospitalario al momento de bacteriemia, mediana (RIQ)	21 (13-39)
Puntaje de Pitt, mediana (RIQ)	5 (2-6)
APACHE-II, mediana (RIQ); n = 38 casos	17 (12-22)
Estancia en UCI, n (%)	39 (60,9)
Ventilación mecánica, n (%)	36 (56,3)
Comorbilidades, n (%)	
Diabetes	26 (40,6)
Cáncer	25 (39,1)
Inmunosupresión	18 (28,1)
Falla cardíaca	17 (26,6)
EPOC	16 (25)
Falla renal	16 (25)
Neutropenia	13 (20,3)
Diálisis	7 (10,9)
Cirrosis	3 (4,7)
ECV	1 (1,6)
Índice de Charlson, mediana (RIQ)	3 (2-5)
Procedimientos invasivos, n (%)	
CVC	54 (84,4)
Sonda vesical	50 (78,1)
Cirugía	34 (53,1)
Traqueostomía	18 (28,1)
Gastrostomía	4 (6,3)
Exposición nosocomial previa (último año), n (%)	
UCI	8 (12,5)
Cirugía	11 (17,2)
Hospitalización	41 (64,1)

CVC: catéter venoso central; ECV: enfermedad cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RIQ: rango intercuartil; UCI: unidad de cuidados intensivos.

amplio espectro y carbapenémicos)<sup>4,20-22</sup>. Esto resalta que una enfermedad subyacente severa, asociada con la presión de selección antibiótica y exposición al ambiente nosocomial, son factores de riesgo para infección con organismos multirresistentes.

**Tabla 2** Fuente de bacteriemia y su respectiva mortalidad

Fuente	n	%	Mortalidad global (%)
Intraabdominal	20	31,3	70,0
Asociada a catéter venoso central	12	18,8	75,0
Neumonía	10	15,6	90,0
Tracto urinario	6	9,4	33,3
Desconocida	6	9,4	50,0
Infección del sitio operatorio	5	7,8	60,0
Tejidos blandos	5	7,8	60,0

**Tabla 3** Diferentes esquemas de tratamiento prescritos

Esquema de tratamiento definitivo prescrito	n	Mortalidad (%)
Colistina + 2 agentes	10	50,0
Colistina + aminoglucósido	5	100
Tigeciclina + 2 agentes	5	20,0
Carbapenem + ciprofloxacino + aminoglucósido	4	50,0
Ciprofloxacino + aminoglucósido	4	100
Colistina + carbapenem	4	50,0
Colistina + tigeciclina	4	100
Carbapenem + aminoglucósido	3	66,7
Tigeciclina + aminoglucósido	3	100
Carbapenem + aminoglucósido + aztreonam	1	100
Carbapenem + ciprofloxacino	1	0,00
Cefalosporina + aztreonam + aminoglucósido	1	100
Colistina + ciprofloxacino	1	100
Doripenem + rifampicina	1	0,00
Otra combinación	2	50,0

La mortalidad a 28 días en nuestra cohorte fue del 51,6% (n = 33), similar a la reportada en otros estudios. Ben David et al.<sup>20</sup> reportaron una mortalidad del 48% en bacteriemias por gérmenes productores de carbapenemasas vs 22% con BLEE, y del 17% con cepas sensibles. En el estudio de Zarkoutou et al.<sup>13</sup> la mortalidad global fue del 52%, y Tumbarello

**Tabla 4** Diferentes tipos de tratamiento definitivo de pacientes con bacteriemia y su relación con mortalidad global y a 28 días

	Muerte 28 días			Muerte global		
	Muertos (n)	Vivos (n)	Mortalidad (%)	Muertos (n)	Vivos (n)	Mortalidad (%)
Control de fuente	7	14	33,3	10	11	47,6
No control de fuente	26	17	60,5	33	10	76,7
Monoterapia	8	3	72,7	8	3	72,7
Terapia combinada	23	26	46,9	32	17	65,3
Colistina	16	13	55,2	20	9	69,0
No colistina	17	18	48,6	23	12	65,7
Tigeciclina	10	8	55,6	12	6	66,7
No tigeciclina	23	23	50,0	31	15	67,4
Carbapenem	11	16	40,7	14	13	51,9
No carbapenem	22	15	59,5	29	8	78,4



et al.<sup>12</sup> describen una mortalidad a 30 días del 41,6%. En general, la mortalidad en bacteriemia es mayor que la de otro tipo de infecciones (72% vs 22%)<sup>23</sup>. En nuestro medio, Cuervo et al.<sup>24</sup> evaluaron infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en 45 pacientes con cáncer. Solo el 17,7% (n = 8) tuvieron bacteriemia, y únicamente 2 pacientes sobrevivieron, arrojando una tasa de mortalidad estimada de 75%. Al igual que lo encontrado en nuestro trabajo, se identificaron factores de riesgo como tiempos de estancia hospitalaria prolongados (entre 11 y 60 días) y exposición a algún antibiótico en el último mes.

Se conocen factores asociados con mayor mortalidad no relacionados con el tratamiento, que incluyen altos valores en las escalas de morbilidad, como el índice de comorbilidades de Charlson, la escala de bacteriemia de Pitt y la escala APACHE-II, así como la edad<sup>23,25</sup>. Los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían altos valores en todas estas escalas, con edad avanzada (62 ± 14 años), índice de comorbilidades de Charlson con mediana de 3 (RIQ: 2-5), puntaje de Pitt de 5 (RIQ: 2-6) y APACHE-II de 17 (RIQ: 12-22). Esto refleja que se trata de un grupo de pacientes gravemente enfermos y con altas probabilidades de morir, aun cuando recibieran un tratamiento apropiado.

En cuanto al tratamiento, solo el 7,8% de los pacientes recibieron un tratamiento empírico apropiado. Similar a lo reportado por otros autores<sup>12,13,21,26</sup>, el tratamiento definitivo con una combinación de antibióticos se asoció a menor mortalidad a los 28 días, comparado con la monoterapia (47 vs 73%). Un estudio clínico reciente reportó menor mortalidad en pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas tratados con terapias combinadas específicamente cuando se incluían carbapenems<sup>21</sup>. En nuestro estudio se presentó menor mortalidad a 28 días en pacientes que recibieron carbapenems (40,7%), comparado con los que se trataron con esquemas que no incluían carbapenems (59,5%). Estudios *in vitro* apuntan a que las combinaciones podrían ser efectivas incluso si las bacterias son resistentes a uno o más antibióticos individuales<sup>27</sup>. Es así como se ha evaluado el uso de carbapenems como parte del esquema de tratamiento definitivo, con dosis altas e infusiones extendidas cuando las CRE tienen una MIC menor o igual a 4 mg/l<sup>23,28</sup>.

Todos estos datos sugieren que se debería incluir carbapenems en los esquemas de combinación para el tratamiento de bacteriemias por CRE, mientras se conoce un tratamiento óptimo. Identificar el mejor régimen para estas infecciones requerirá estudios en modelos animales de infección para explorar diferentes combinaciones y/o estudios clínicos multicéntricos y con asignación aleatoria con poder estadístico para evaluar desenlaces clínicos. Esta es un área importante de estudio en el futuro. Otro factor relacionado significativamente con la sobrevida es el control del foco de infección<sup>29</sup>. En nuestro estudio, el control de fuente se realizó en el 33% de los pacientes, con una mortalidad del 33% versus el 60,5% en el grupo en que no se realizó esta intervención.

El 45% de nuestros pacientes estaban colonizados antes de la bacteriemia, con una tasa de colonización similar a la reportada en otro estudio<sup>13</sup>. Esta alta tasa resalta el valor de la vigilancia activa, que, más allá del beneficio en el control de infecciones, es crucial para la elección del tratamiento empírico en pacientes sépticos<sup>13</sup>. A pesar de conocerse la

colonización, solo el 7,8% recibieron tratamiento empírico apropiado.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La naturaleza retrospectiva lo hace susceptible a potenciales sesgos conocidos de estudios con tal diseño. Adicionalmente, el seguimiento limitado al tiempo de estancia hospitalaria, con el análisis solo de la mortalidad intrahospitalaria, podría subestimar la mortalidad, e impide evaluar los reingresos, comunes en esta clase de pacientes severamente enfermos con porcentajes de readmisiones de hasta el 72% entre los 90 días post-egreso<sup>1,30,31</sup>. Además está la falta de análisis molecular para comprobar e identificar la clase de carbapenemasas, pues solo se identificaron fenotípicamente.

## Conclusión

La bacteriemia por CRE se presenta en pacientes severamente enfermos y se acompaña de elevada mortalidad. Hay gran heterogeneidad en el manejo antimicrobiano utilizado en nuestro medio, pero la inclusión de carbapenems en el esquema de tratamiento combinado podría asociarse con menor mortalidad. Se detecta colonización en casi la mitad de los pacientes antes del desarrollo de infección, resaltando la importancia de la vigilancia activa.

## Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Aida Oliveros Navarro, en su nombre y en representación de todos los autores del presente trabajo, declara que no existe ningún conflicto de intereses relacionado con el artículo.

## Bibliografía

1. Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, Tzouveleki LS. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: A clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(12):1393–404.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:165–70.
3. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Inter-ventional strategies and current clinical experience with

- carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:439–48.
4. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:1180–5.
  5. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1274–83.
  6. Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell.* 2007;128:1037–50.
  7. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:228–36.
  8. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: Therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:102–11.
  9. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: Here is the storm! *Trends Mol Med.* 2012;18:263–72.
  10. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2108–13.
  11. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An outbreak of infection due to beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: Molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis.* 2010;50:364–73.
  12. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55:943–50.
  13. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1798–803.
  14. Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, Pardo PR, Daikos G, Hsueh PR, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: Recommendations from an International Working Group. *J Chemother.* 2013;25:129–40.
  15. Paterson DL, Ko WC, von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas 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.
  16. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818–29.
  17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–83.
  18. Wayne PA. CLSI Performance standard of Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-fourth International Supplement. CLSI Document M100-S24. Clinical and Laboratory Standard Institute; 2014.
  19. Muñoz-Delgado A, Duarte C. Manual de procedimientos para la determinación de susceptibilidad antibiótica en patógenos de importancia hospitalaria. Instituto Nacional de Salud; 2012. MNL-R01.5030.012:1-30.
  20. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:54–60.
  21. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:2322–8.
  22. Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, Neuberger A, Shachor-Meyouhas Y, Oren I, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect.* 2013;83:307–13.
  23. Van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75:115–20.
  24. Cuervo SI, Sánchez R, Gómez-Rincón JC, Almenares C, Osorio JP, Vargas MJ. Comportamiento de casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes con cáncer de un hospital de tercer nivel de Bogotá D.C. *Biomedica.* 2014;34 Supl 1:170–80.
  25. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo RA, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;69:357–62.
  26. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:654–63.
  27. Tangden T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Ups J Med Sci.* 2014;119:149–53.
  28. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1135–41.
  29. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:1099–106.
  30. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. [Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, predisposing factors and associated mortality in a tertiary-care hospital in Colombia]. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29:175–82.
  31. Suárez CJ, Kattán JN, Guzmán AM, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. *Infectio.* 2006;10:85–93.