



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**INFECCIONES POR ENTEROBACTER CLOACAE EN
PACIENTES HEMATOLÓGICOS**

**INFECTIONS BY ENTEROBACTER CLOACAE IN
HEMATOLOGICAL PATIENTS**

Autora: Tania Marlem Chico González

Directora: Dra. Lucrecia Yañez San Segundo

Santander, Junio 2018

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	8
PACIENTES Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	11
1. Características de los pacientes y de los aislamientos.....	11
2. Diferencias según el grupo de edad.....	14
3. Diferencias según el último tratamiento recibido.....	16
4. Diferencias según la localización de la infección.....	18
5. Antibioterapia e infección por <i>E. cloacae</i>	22
6. Resistencias del <i>E. cloacae</i>	25
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
AGRADECIMIENTOS	31
ANEXOS	32

RESUMEN

Enterobacter cloacae es una bacteria oportunista y multirresistente que en las últimas décadas está incrementando el número de infecciones en humanos. Su gran capacidad de diseminación se debe a la presencia de cascadas reguladoras de la permeabilidad de su membrana y de la expresión en ella de enzimas detoxificantes que degradan/inactivan los antibióticos.

Este estudio de cohortes retrospectivo ha sido diseñado para conocer las características de las infecciones por *Enterobacter cloacae* en los pacientes hematológicos. Para ello, se han analizado 163 muestras procedentes de 99 pacientes hematológicos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, España) y que han sido recogidas entre los años 2005 y 2017.

El análisis de la infección se ha realizado desde diversas perspectivas como son en función de la edad, el tratamiento recibido para su enfermedad hematológica, su localización, infección nosocomial o en la comunidad, entre otros. Se ha prestado especial atención al abordaje del proceso infeccioso y del tratamiento antibiótico durante el mes previo a la infección con la finalidad de encontrar asociaciones con las resistencias que desarrolla. Es un microorganismo que se asocia con una elevada tasa de mortalidad.

Palabras claves: Enterobacter, resistencia, infección, bacteriemia, antibiótico, inmunosupresión.

Enterobacter cloacae is an opportunistic and multiresistant bacterium that in recent decades is increasing its number of infections in humans, especially in hospitals. Its ability to spread is mainly due to the large number of cascades that regulate the permeability of its membrane, ensuring its protection and the expression of detoxifying enzymes that degrade/inactivate antibiotics.

This retrospective cohort study has been designed to know the characteristics of *Enterobacter cloacae* infections in hematologic patients. To get it, 163 samples from 99 hematologic patients from the Marqués de Valdecilla University Hospital (Santander, Spain) were analyzed and collected between 2005 and 2017.

The analysis of the infection has been carried out from different perspectives such as according to age of patients, the treatment received for their hematological disease, its location, nosocomial infection or in the community, among others. Special attention has been paid to the approach of the infectious process and the antibiotic treatment during a month before the infection. The purpose was finding associations with the resistances that it generates in order to find associations with the resistance that develops. It is a microorganism that is associated with a high mortality rate.

Key words: Enterobacter, resistance, infection, bacteremia, antibiotic, immunosuppression

INTRODUCCIÓN

Las bacterias del género *Enterobacter* son bacilos gramnegativos anaerobios facultativos que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae* y se encuentran ampliamente en la naturaleza. Estos microorganismos son saprófitos en el medio ambiente, ya que se encuentran en el suelo y las aguas residuales, y también son parte de la flora entérica comensal del tracto gastrointestinal humano (1). Sus características generales son: catalasa positivas, oxidasa y ADNasa negativas, fermentativas y no pigmentadas.

Los estudios bioquímicos y moleculares en *E. cloacae* ha mostrado heterogeneidad genómica, que comprende seis especies que en su conjunto se conoce como *E. cloacae complex*: *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter hormaechei*, *Enterobacter kobei*, *Enterobacter ludwigii* y *Enterobacter nimipressuralis*. La mayoría de ellas comparten una relación de ADN con *E. cloacae* que va del 61 al 67% (2). *E. cloacae* y *E. hormaechei* son las especies más frecuentemente aisladas en cultivos humano.

Epidemiología

En las últimas década se está reportando un número creciente de brotes causados por *E. cloacae complex*. El análisis de datos obtenidos por MLST (*Multilocus sequence typing*) y PFGE (*Electroforesis en campo pulsante*) revelan la circulación de varios complejos clónicos epidémicos (3).

E. cloacae es un conocido patógeno nosocomial que contribuye a la bacteriemia, endocarditis, artritis séptica, osteomielitis, infecciones de la piel/partes blandas, tracto respiratorio inferior, urinario e infecciones intraabdominales. La piel y el tracto gastrointestinal son los sitios más comunes para contraer una infección por *E. cloacae* (4). Los brotes nosocomiales también se han asociado con la colonización de ciertos dispositivos quirúrgicos (catéteres intravenosos, endoscopias, entre otros) y soluciones de limpieza (5).

Diferentes factores están contribuyendo al incremento de estas infecciones nosocomiales: uso cada vez mayor de técnicas diagnósticas y terapéuticas agresivas (catéteres intravenosos, endoscopias, intervenciones), empleo de potentes inmunosupresores y estancias hospitalarias prolongadas. Todo ello, sumado a su gran capacidad para adquirir resistencias, lo ha convertido en uno de los microorganismos más alarmante del momento.

Patogenia

El posible mecanismo patogénico del *Enterobacter spp* es complejo y multifactorial, con la participación de varios factores de virulencia cuyo papel en el desarrollo de la enfermedad aún no está claro.

Después de la adhesión a las células epiteliales, los bacilos de *Enterobacter spp.* producen muchos factores potenciales de virulencia, incluyendo enterotoxinas, α -hemolisina y citotoxinas formadoras de poros activadas por el 2-mercaptoetanol según Barnes *et.al* (6).

En varias bacterias gram negativas, el sistema de secreción tipo III (TTSS) ha demostrado ser un factor importante en la interacción huésped-patógeno. El TTSS permite secretar proteínas efectoras dentro de las células eucariotas del huésped, proporcionando factores de virulencia, generalmente toxinas, favoreciendo el desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, la presencia del TTSS se puede utilizar como un indicador general de la virulencia bacteriana (7).

En un estudio de 2007, se demostró que los bacilos del complejo de *E. cloacae* pueden inducir apoptosis de células HEp-2 (8). Al destruir el tejido, se favorece una propagación bacteriana y, como consecuencia, enfermedad invasiva o infección sistémica. Estos mecanismos pueden ser considerados como factores contribuyentes en el desarrollo de la enfermedad.

Finalmente, algunos estudios han encontrado que la formación de biofilm y la colonización de superficies inertes por *Enterobacteriaceae* se deben a una clase de fibras extracelulares proteicas, denominadas "*curli fimbriae*", que median la unión a una variedad de proteínas del huésped y la adhesión e invasión de célula hospedadora (9,10).

Diagnóstico

Las especies del complejo de *E. cloacae*, especialmente *E. cloacae*, *E. asburiae* y *E. hormaechei*, están causando infecciones graves tanto nosocomiales como en la comunidad. Por lo tanto, es importante identificarlos correctamente, porque una identificación errónea podría subestimar las infecciones causadas por estos microorganismos. La mayoría de los laboratorios clínicos en países desarrollados los identifican rutinariamente mediante métodos fenotípicos que emplean kits o sistemas semiautomatizados que están limitados a *E. cloacae* y *E. asburiae*. Sería necesario para una mayor identificación y discriminación del resto de especies de este género el uso de pruebas bioquímicas o métodos moleculares tales como *16S rRNA*, *rpoB* y *hsp60* (1).

Desde el punto de vista de la terapia con antibióticos, la identificación es menos importante porque estas especies poseen patrones de susceptibilidad similares.

Resistencias

A diferencia de la escasa información sobre los factores de virulencia del *E. cloacae*, hay numerosas publicaciones sobre las características de resistencia a los antibióticos de este microorganismo.

La mayoría de los aislamientos de *E. cloacae complex* son susceptibles a: fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol, cloranfenicol, aminoglucósidos, tetraciclinas, piperacilina-tazobactam y carbapenems; mientras que son intrínsecamente resistentes a: ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de primera generación y cefoxitina (cefalosporina de segunda generación) debido a la producción de AmpC β -lactamasa.

La producción de β -lactamasas es el principal mecanismo responsable de la resistencia a β -lactámicos en las especies del complejo de *E. cloacae* (1). Son capaces de

sobreproducir AmpC β -lactamasas por desrepresión¹ de un gen cromosómico o mediante la adquisición de un gen ampC transferible en plásmidos que confieren resistencia a los antibióticos. Las cefalosporinas de cuarta generación mantienen una actividad moderada contra estos bacilos desreprimidos por AmpC β -lactamasas, pero si estos también son productores de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE), se vuelven resistentes a esta clase de antibióticos (11).

Las BLEE son β -lactamasas capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de primera, secundarias y tercera generación y aztreonam (pero no carbapenems), y son inhibidos por los inhibidores de la β -lactamasa, como el ácido clavulánico. Desde hace 10 años, ha aumentado la prevalencia de producción de BLEE en estas especies, lo que limita la elección de agentes antimicrobianos capaces de tratar las infecciones invasivas (12). Por otro lado, las BLEE y las cefalosporinasas de tipo AmpC que pueden hidrolizar cefalosporinas de tercera generación como la cefotaxima o la ceftazidima confieren resistencia con mayor frecuencia a las cepas de *E. cloacae* aisladas en pacientes que recibieron previamente estos antibióticos (4).

E. cloacae complex no sólo produce BLEE, sino también β -lactamasas con actividad carbapenemasas que tienen una actividad de rango más amplio. Tienen la capacidad de hidrolizar una amplia variedad de β -lactámicos, incluidos carbapenémicos, y generalmente son inhibidos por clavulanato y tazobactam (13,14).

Los 3 grupos principales de carbapenemasas (KPC, NDM y OXA 48) pertenecen a tres clases moleculares diferentes, definidas por la Clasificación de Ambler:

- **Clase A:** son las penicilinasas, enzimas del tipo KPC, capaces de conferir resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo los carbapenem.
- **Clase B:** corresponde a las metalobetacarapenemasas dependientes de zinc como las enzimas NDM. Predominan en bacilos gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas*, los cuales brindan resistencia contra penicilinas y cefalosporinas y muestran leve resistencia hacia carbapenémicos.
- **Clase D:** son serinocarapenemasas como la enzima OXA 48 presente en *Acinetobacter*, que son comparables con las enzimas de clase A y con las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que les proporcionan resistencia hacia los carbapenémicos, demostrando así su capacidad creciente de desvanecer las vías terapéuticas disponibles y presentar corresponsencia extensa hacia otros antibióticos e incluso panresponsencia, contra lo cual se vive un futuro apocalíptico respecto a estos microorganismos (15).

Acorde con dicha clasificación, la enzima de clase A con mayor relevancia actualmente por su actividad carbapenemasa es la KPC. Esta se encuentra principalmente en plásmidos de *K. pneumoniae*, actualmente hay poca evidencia de su presencia en *E. cloacae* (16,17).

¹ Proceso que activa la expresión de un gen o conjunto de genes que anteriormente había estado reprimida.

Otro mecanismo de resistencia a carbapenem observado en *E. cloacae* es la producción de metalo- β -lactamasa (MBL). Estas enzimas son capaces de hidrolizar todos los β -lactámicos, excepto monobactámicos, y no son susceptibles a los inhibidores terapéuticos de la β -lactamasa, como clavulanato, sulbactam y tazobactam. Las MBL pueden ser codificadas cromosómicamente o mediadas por plásmidos, y la mayoría de ellas se insertan en integrones (18).

KPC-OXA-48, resistente a cualquier antibiótico conocido, ha sido identificada en *E. cloacae* en diferentes países (19,20).

E. cloacae complex también ha adquirido resistencia a otra familia de antibióticos muy utilizada, las fluoroquinolonas, que se usan ampliamente en el tratamiento de infecciones por *Enterobacteriaceae*. Estos antibióticos intervienen interactuando con las topoisomerasas tipo II (ADN girasa y topoisomerasa IV) (1). Desde el punto de vista epidemiológico, en los últimos años, la resistencia a quinolonas se ha incrementado en aislamientos de *E. cloacae* en todo el mundo (21–23). Desafortunadamente, el aumento de la resistencia in vitro de los productores de BLEE a las fluoroquinolonas está limitando el papel de estas importantes clases de antibióticos para el futuro.

Actualmente, como terapia contra las enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC), la última revisión bibliográfica de la Asociación Americana de Microbiología (2018) plantea diversas alternativas:

Se sugiere que la terapia de combinación puede ser beneficiosa para pacientes de alto riesgo, dependiendo de la situación subyacente, fuente de infección y presencia de shock séptico; la monoterapia puede ser suficiente para pacientes de bajo riesgo (24).

Se ha descubierto que la asociación de ertapenem y meropenem es sinérgica in vitro contra *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas (25). Pero hasta que no se disponga de más datos, esta combinación se considerará sólo cuando no haya otra alternativa más razonable.

Las polimixinas siguen siendo con frecuencia un fármaco clave para el tratamiento de las ERC, pero su eficacia real y dosificación óptima no están bien definidas; la terapia combinada es probablemente beneficiosa para pacientes de alto riesgo (24). Otra opción sería el tratamiento con tigeciclina.

A pesar de que se requiere más información, el tratamiento principal de las infecciones por *Enterobacteriaceae* productoras de KPC y OXA-48 parece ser Ceftazidima-Avibactam (24).

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es analizar las características de las infecciones por *E. cloacae* en pacientes hematológicos y conocer si existen diferencias de presentación y evolución entre los pacientes atendiendo a la edad (mayor o menor de 65 años), el tipo de tratamiento previo recibido (trasplante autólogo, alogénico o quimioterapia) y el foco de infección (hematógeno o urinario). Asimismo, se evalúan si existen diferencias en cuanto a la evolución según si han recibido antibioterapia en el mes previo a la infección y al tratamiento instaurado en el momento de la infección.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio realizado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) en la provincia de Santander (Cantabria). Hospital dotado con 850 camas aproximadamente, dos servicios de urgencias, unidad de alta resolución de hospitalización y 33 quirófanos equipados con la última tecnología.

El método empleado ha sido un estudio de cohortes retrospectivo, partiéndose de una población específica constituida por 99 pacientes hematológicos (total de muestras: 163) seguidos durante 17 años (2005-2017), periodo en el que han desarrollado infecciones por *Enterobacter cloacae*.

Como variables empleadas se han utilizado:

- La edad y sexo de los pacientes.
- El foco de infección (hematógeno, pulmonar, urinario o digestivo). Cuantificando los casos que cursan con diarrea e insuficiencia renal crónica.
- Tipo de tratamiento previo recibido: trasplante autólogo/allogénico/quimioterapia.
- La enfermedad hematológica que presenta cada paciente, contrastando las prevalencias.
- Datos de sepsis/shock séptico (SS) en la forma de presentación de la infección.
- La frecuencia y tipos de antibióticos que reciben los pacientes durante el mes previo a la infección.
- Si el tratamiento antibiótico administrado ha sido el adecuado, valorando la respuesta clínica del paciente.
- Resistencias del *E. cloacae* en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- Estatus del paciente y en caso de fallecimiento, si este ha sido consecuencia directa de la infección por *E. cloacae*.

Los datos microbiológicos han sido facilitados por el servicio de microbiología del HUMV, especificándose en la base de datos: *número de muestra, la fecha de obtención, el origen de la muestra y finalmente el microorganismo aislado y su resistencia.*

En la primera fase del estudio, el propósito inicial fue completar la base de datos, analizando en cada paciente cuál era su enfermedad de base, el último tratamiento que había recibido con su correspondiente fecha, si estaba ingresado, cuándo padeció la infección, en caso de que así fuere, especificar la fecha del ingreso, antecedentes personales de diabetes mellitus (DM), insuficiencia renal crónica (IRC), diarreas y si había consumido antibióticos el último mes, especificando el número total y la familia.

Al debut de la infección hay que valorar si el paciente tenía neutropenia (< 1000), criterio importante, al realizar el análisis estadístico se objetivará la alta prevalencia de la misma. Otros datos a registrar son: enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHA),

enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHC), si recibe tratamiento con inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus...) y/o corticoides.

Uno de los objetivos, como comenté previamente, es valorar la actuación médica ante la infección, registrando el antibiótico inicial, la fecha en la que se comienza (evidenciando el gap temporal entre la toma del cultivo y el inicio de la antibioterapia) y si el tratamiento es el correcto para el microorganismo y resistencia. En el caso de que no sea así, se valorará si se ha modificado y se tendrá en cuenta la fecha de inicio correcto del tratamiento.

Por último se analizará, el estatus del paciente, la última fecha de control y en los casos de *exitus* se investigará si la causa fue la infección por *E. cloacae*.

Definiciones

- **Neutropenia:** Reducción del recuento de los neutrófilos sanguíneos inferior a 1000. Si es severa aumenta el riesgo y la gravedad de las infecciones.
- **IRC:** pérdida permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular expresada por una reducción del aclaramiento de creatinina estimado menor de 60 ml/min/1,73 m².
- **Bacteriemia:** Aislamiento de *E. cloacae* en uno o más hemocultivos recogidos durante la presencia de síntomas infecciosos (fiebre >38°C o leucocitosis).
- **Infección nosocomial:** Aislamiento del *E. cloacae* tras 48 horas del ingreso hospitalario ante la falta de evidencia de infección por dicho microorganismo al ingresar o que la infección haya sido adquirida en otro hospital antes de ser trasladado a este centro.
- **Antibioterapia previa:** Antibióticos administrados al paciente desde 48 horas hasta un mes previo a la infección por *E. cloacae*.
- **Antibioterapia inapropiada:** El *E. cloacae* no es sensible al antibiótico administrado o no recibe tratamiento tras obtenerse los resultados del cultivo.
- **Tiempo de respuesta médica:** Periodo de tiempo que transcurre desde que se documenta la infección hasta que recibe el tratamiento antibiótico.
- **Criterios de inclusión:** Pacientes con enfermedad hematológica diagnóstica a priori, independientemente de la edad y sexo, que ha padecido una infección por *E. cloacae* sin discriminar el foco de infección.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes colonizados por *E. cloacae*, que cursen con una neoplasia sólida o aislamiento del microorganismo en una autopsia ya que impide la valoración de la actuación médica.
- **Mortalidad por infección:** Fallecimientos atribuidos a infección por *E. cloacae* u otra complicación secundaria a la misma, descartando cualquier otra causa atribuible. Se tomó como referencia un periodo máximo de 30 días tras el diagnóstico.

RESULTADOS

1. Características de los pacientes y de los aislamientos

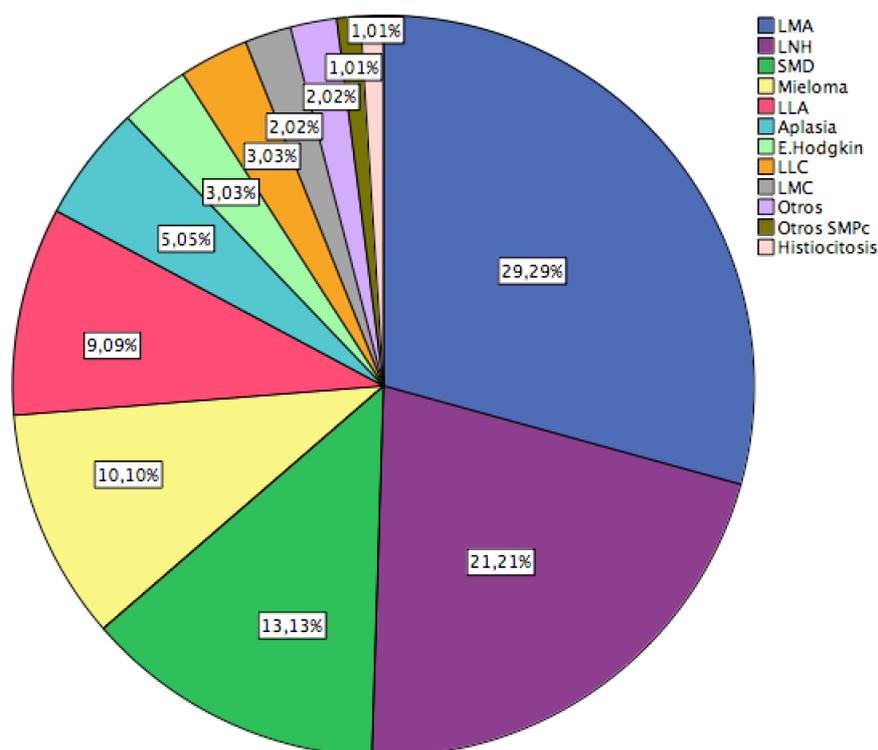
Analizando los 99 pacientes que presentaron al menos un aislamiento de *E. cloacae*, la mediana de edad era de 59 años, siendo mayores de 65 años el 40,4%. Hay una diferencia de género, predominando el masculino con un 61,6%. Respecto a la enfermedad hematológica de base, hay una gran variedad, predomina la Leucemia Mieloide Aguda (29,3%) y el Linfoma No Hodgkin (21,2%). Durante la infección 55 pacientes estaban neutropénicos (55,6%) y 34 tenían una EICH: aguda 18 (18,2%) y crónica 16 (16,2%). La mitad de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico el último mes y 55 pacientes (55,6%) estaban tomando corticoides en el momento de la infección. La tabla 1 recoge todas las características de los pacientes.

Tabla 1. Características de los 99 pacientes.

Edad	
• mediana (rango)	• 59 (49 ; 69)
• ≥ 65 años n (%)	• 40 (40,4%)
Sexo n (%)	
• Hombres	• 61 (61,6%)
• Mujeres	• 38 (38,4%)
Último tratamiento recibido n (%)	
• Quimioterapia (QT)	• 42 (42,4%)
• Trasplante alogénico	• 36 (36,4%)
• Trasplante autólogo	• 16 (16,2%)
• Ningún tratamiento	• 4 (4,0%)
• Radioterapia	• 1 (1,0%)
Inhibidores de calcineurina n (%)	32 (32,2%)
Corticoides n (%)	55 (55,6%)
Diabéticos n (%)	14 (14,1%)
Insuficiencia Renal Crónica (IRC) n (%)	14 (14,1%)
Diarrea n (%)	22 (22,2%)
Neutropenia n (%)	55 (55,6%)

EICH Aguda n (%)	18 (18,2%)
EICH Crónica n (%)	16 (16,2%)
Tratamiento antibiótico el último mes n (%)	50 (50,5%)
Número de antibióticos el último mes n (%)	
• 1 antibiótico	• 15 (15,2%)
• 2 antibióticos	• 15 (15,2%)
• 3 antibióticos	• 6 (6,1%)
• 4 o más antibióticos	• 9 (9,1%)

Figura 1. Distribución de las diferentes enfermedades hematológicas.

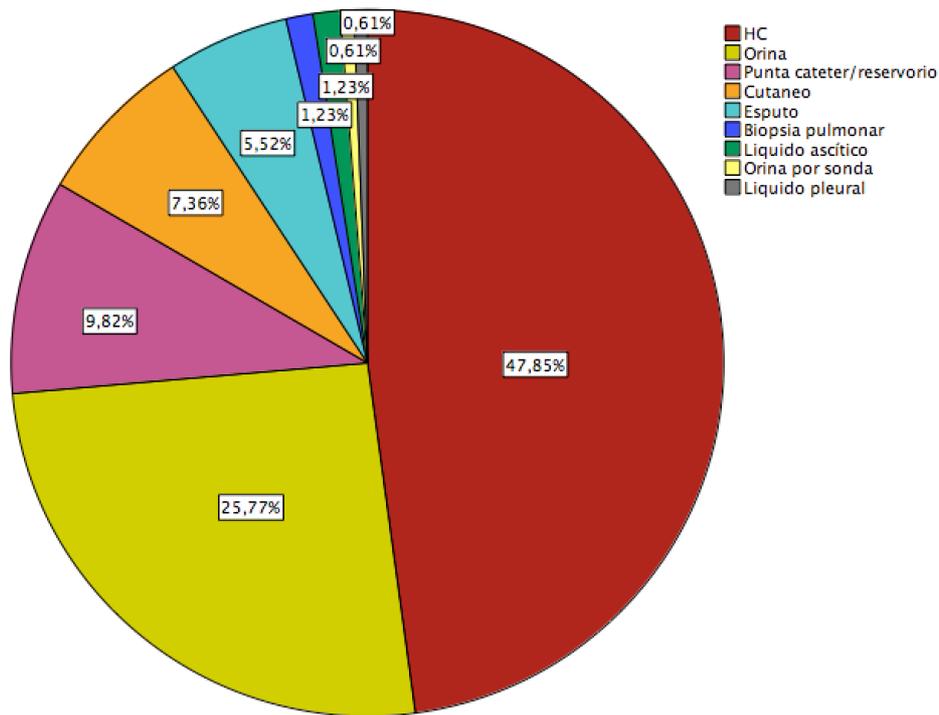


LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda. **LNH:** Linfoma No Hodgkin. **SMD:** Síndrome Mielodisplásico. **LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda. **LLC:** Leucemia Linfática Crónica. **LMC:** Leucemia Mieloide Crónica. **SMPc:** Síndrome Mieloproliferativo Crónico.

En el momento del episodio infeccioso, el 87,9% de los pacientes estaba ingresado. La mediana de tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la infección es de 13 días y el tiempo que transcurre desde que se obtiene el cultivo hasta que se inicia el tratamiento es prácticamente nulo porque en muchos pacientes se inicia antibioterapia empírica antes de obtener los resultados del cultivo. La mayoría de los aislamientos (120; 73,6%) provienen de hemocultivos o urocultivo (figura 2).

Las infecciones que recibieron un tratamiento adecuado desde el primer momento fue el 58,9%, en los casos en los que este no era apropiado, en el 27,6 % de los casos se modificó. Hay 22 casos perdidos (13,5%) en los que no se modificó el tratamiento antibiótico. Durante el estudio, se observó infecciones de repetición por *E. cloacae* en el 39,3% de los casos, de las cuales correspondían a dos procesos infecciosos el 29,4%, siendo infrecuente encontrar pacientes con más de tres infecciones por dicho microorganismo. Durante el estudio han fallecido 57 (57,6%) pacientes, de los cuales 8 (8,2%) son secundarios a la infección por *E. cloacae*.

Figura 2. Lugar de aislamiento de *E. cloacae*.



HC: Hemocultivos.

Tabla 2. Características de la infección y de los aislamientos de *E. cloacae* (163 muestras)

Ingresados n (%)	87 (87,9%)
Tiempo desde el ingreso hasta desarrollar la infección (días) mediana (rango)	13 (8 ; 22)
Tiempo desde obtención del cultivo hasta inicio del tratamiento mediana (rango)	0 (-1 ; 0)
Casos en los que el tratamiento no es adecuado y se modifica n (%)	45 (27,6%)

Infecciones de repetición n (%)	64 (39,3%)
• Dos infecciones por <i>E.cloacae</i>	• 48 (29,4%)
• Tres infecciones por <i>E.cloacae</i>	• 11 (6,8%)
• Cuatro o más infecciones por <i>E.cloacae</i>	• 5 (3,1%)
Desarrollo de sepsis/SS n (%)	28 (17,2%)
Exitus n (%)	57 (57,6%)
Fallecimiento por <i>E.cloacae</i> n (%)	8 (8,2%)

SS: Shock séptico

2. Diferencias según el grupo de edad

En ambos grupos no se observan diferencias en cuanto a la enfermedad hematológica ($p=0,39$), siendo la Leucemia Mieloide Aguda la patología más frecuente (28,8% y 30,0%).

Los pacientes mayores de 65 años son tratados principalmente con quimioterapia, mientras que en los menores de 65 años prevalece el trasplante alogénico. Estos resultados son estadísticamente significativos, lo que quiere decir que sí existe una relación entre la edad del paciente y el tratamiento pautado.

Mientras que en los mayores de 65 años predominan las infecciones urinarias seguida de las bacteriemias, a diferencia de los menores de 65 años en los que prevalecen las bacteriemias por *E. cloacae*, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$).

La sepsis es más frecuente en pacientes mayores de 65 años, aunque este dato no es estadísticamente significativo. Sin embargo, sí hay una mayor relación entre la edad y el fallecimiento secundario a la infección (3,4% vs 15,0%, $p=0,04$). Asimismo, se ha demostrado estadísticamente ($p=0,002$) que la edad es un factor determinante en la variable *exitus*, fallecen principalmente los pacientes mayores de 65 años.

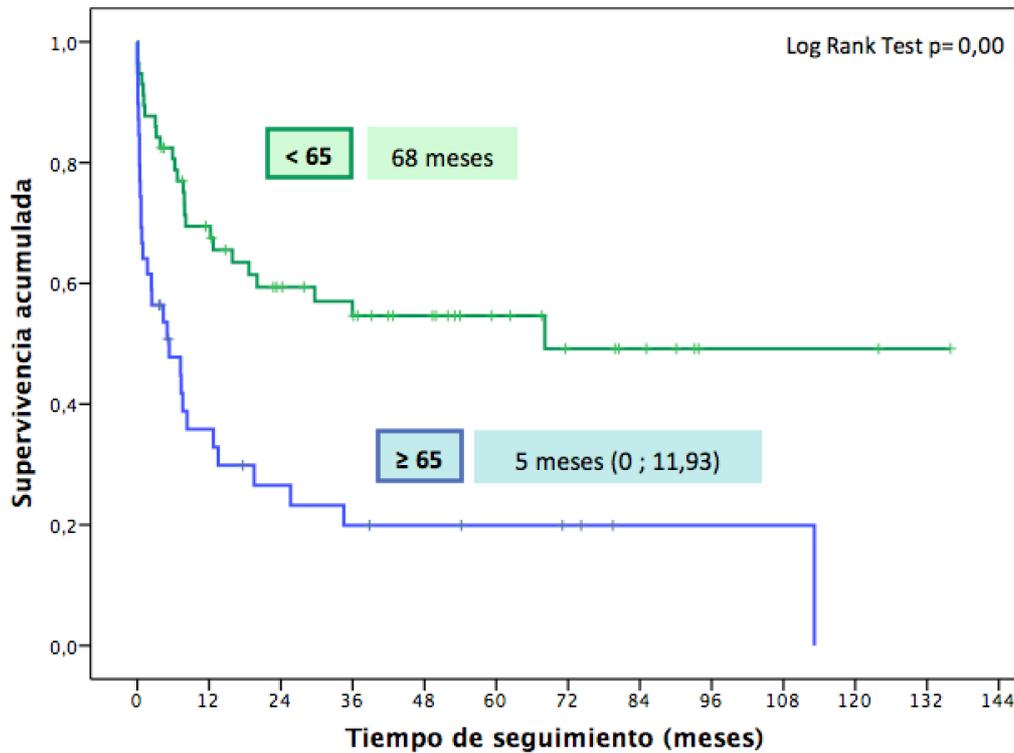
Tabla 3. Diferencias entre pacientes menores y mayores de 65 años

	< 65 Años	≥ 65 Años	Valor p
Enfermedad n (%)			
Leucemia mieloide aguda	17 (28,8%)	12 (30,0%)	0,39
Leucemia linfóide aguda	7 (11,9%)	2 (5,0%)	
Linfoma no Hodgkin	12 (20,3%)	9 (22,5%)	
Sd. Mielodisplásico	7 (11,9%)	6 (15,0%)	

	< 65 Años	≥ 65 Años	Valor p
Mieloma múltiple	3 (5,1%)	7 (17,5%)	
Linfoma de Hodgkin	3 (5,1%)	0 (0,0%)	
Aplasia medular	4 (6,8%)	1 (2,5%)	
Leucemia mieloide crónica	1 (1,7%)	1 (2,5%)	
Histiocitosis	1 (1,7%)	0 (0,0%)	
Leucemia linfoide crónica	1 (1,7%)	2 (5,0%)	
Último tratamiento recibido n (%)			
Quimioterapia	19 (32,2%)	23(57,5%)	
Trasplante autólogo	11 (18,6%)	5 (12,5%)	0,01
Trasplante alogénico	28 (47,5%)	8 (20,0%)	
Radioterapia	0 (0,0%)	1 (2,5%)	
Localización n (%)			
Hemocultivo	55 (57,3%)	23 (34,3%)	
Punta de catéter/reservorio	14 (14,6%)	2 (3,0%)	
Orina	18 (18,8%)	24 (35,8%)	0,01
Cutánea	6 (6,3%)	6 (9,0%)	
Espujo	2 (2,1%)	7 (10,4%)	
Otras	0 (0,0%)	5 (7,5%)	
Desarrollo de sepsis/SS n (%)	13 (13,5%)	15 (22,4%)	0,14
Exitus n (%)	26 (45,5%)	31 (54,4%)	0,00
Exitus por <i>E.cloacae</i> n (%)	2 (3,4%)	6 (15,0%)	0,04

Los pacientes mayores de 65 años tienen una supervivencia menor con una mediana de 5 meses tras el diagnóstico de la infección por *E. cloacae* mientras que la individuos menores de 65 años tiene una mediana de supervivencia de 68 meses. Estadísticamente se demuestra que hay diferencias entre la edad de los pacientes y la sobrevivencia de los mismos (figura 3).

Figura 3. Supervivencia según edad



3. Diferencias según el último tratamiento recibido

La Leucemia mieloide aguda fue la patología más frecuente entre aquellos pacientes que recibieron quimioterapia o un trasplante alogénico, mientras que el linfoma no Hodgkin es la patología más frecuente en aquellos pacientes que reciben un trasplante autólogo, ($p= 0,01$).

En todos los pacientes tratados por su enfermedad hematológica, ya sea con quimioterapia o trasplante, predominan las bacteriemias seguido de las infecciones urinarias por *E.cloacae*. Las infecciones cutáneas son más frecuentes en pacientes tratados con quimioterapia que con un trasplante autólogo o alogénico (8,2% vs. 0% vs. 3,1%) mientras que las infecciones en esputo son más comunes en pacientes con trasplante alogénico comparado con aquellos que reciben un trasplante autólogo o quimioterapia (10,8% vs. 0% vs. 3,3%). Estos resultados que relacionan el tratamiento con la localización de la infección no son estadísticamente significativos pero tienden a ello.

Referente a la sepsis y el tratamiento empleado, no existe significación estadística en nuestro estudio. Paralelamente, tampoco hay correlación entre la probabilidad de *exitus* por *E.cloacae* y el tratamiento recibido. No obstante, se ha observado que los pacientes que fallecen han sido tratados con quimioterapia o trasplante alogénico (50,0% y 42,3% respectivamente).

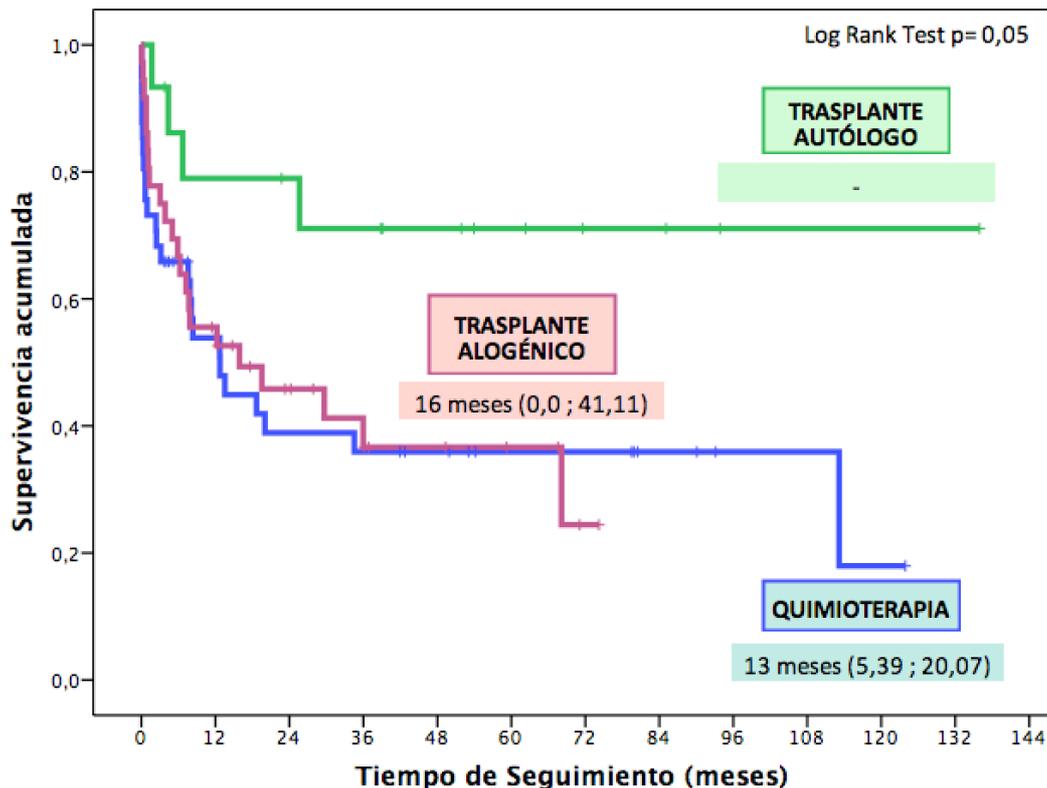
Tabla 4. Diferencias entre pacientes que han recibido quimioterapia, trasplante autólogo o alogénico.

	Quimioterapia	Trasplante autólogo	Trasplante alogénico	Valor P
Enfermedad n (%)				
Leucemia mieloide aguda	13 (31,0%)	1 (6,3%)	14 (38,9%)	
Leucemia linfoide aguda	5 (11,9%)	0 (0,0%)	4 (11,1%)	
Linfoma no Nodgkin	9 (21,4%)	10 (62,5%)	0 (0,0%)	
Sd. Mielodisplásico	5 (11,9%)	0 (0,0%)	6 (16,7%)	
Mieloma múltiple	6 (14,3%)	3 (18,8%)	1 (2,8%)	0,01
Linfoma de Hodgkin	1 (2,4%)	1 (6,3%)	1 (2,8%)	
Aplasia medular	1 (2,4%)	0 (0,0%)	4 (11,1%)	
Leucemia mieloide crónica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (5,6%)	
Histiocitosis	1 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Leucemia linfoide crónica	1 (2,4%)	0 (0,0%)	2 (5,6%)	
Localización n (%)				
Hemocultivo	25 (41%)	19 (67,9%)	32 (49,2%)	
Punta de catéter/reservorio	4 (6,6%)	5 (17,9%)	7 (10,8%)	
Orina	20 (32,8%)	4 (14,3%)	16 (24,6)	0,07
Cutánea	5 (8,2%)	0 (0,0%)	2 (3,1%)	
Espujo	2 (3,3%)	0 (0,0%)	7 (10,8%)	
Otros	5 (8,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Sepsis n (%)	12 (19,7%)	4 (14,3%)	11 (16,9%)	0,81
Exitus n (%)	26 (50,0%)	4 (7,7%)	22 (42,3%)	0,07
Exitus por <i>e.cloacae</i> n (%)	4 (9,5%)	0 (0,0%)	3 (8,3%)	0,47

*En la tabla 4 no se incorpora el tratamiento con RT porque sólo existe un caso: paciente con LNH.

Los pacientes con una menor supervivencia son los que reciben quimioterapia con una mediana de 13 meses, seguido de los pacientes con un trasplante alogénico con una mediana de 16 meses. En cambio, los que tienen una mayor supervivencia son los pacientes con trasplante autólogo ya que superan la mediana de supervivencia. Estadísticamente, sí hay diferencias entre la supervivencia y el tratamiento que reciben los pacientes ($p=0,05$).

Figura 4. Supervivencia según tratamiento recibido



4. Diferencias según la localización de la infección

En los pacientes ingresados (87 casos) el principal foco de infección es el hematógeno con 39 casos (44,8%), siguiéndose del foco urinario con 22 casos (25,3%). En los pacientes ambulatorios (12 casos) la incidencia es idéntica tanto para bacteriemias como para infecciones urinarias con 5 casos cada uno (41,7%). Las infecciones cutáneas se producen todas en pacientes ingresados (8%).

Estadísticamente no se ha observado relación entre la localización de la infección respecto a que el paciente haya estado ingresado pero la correlación entre las variables es positiva. Paralelamente, tampoco existe asociación entre el lugar de la infección con que el paciente sea diabético o curse con diarrea durante el proceso infeccioso.

Debido al escaso de aislamientos en otras localizaciones, nos hemos centrado en el análisis de bacteriemias y de infecciones urinarias.

Los pacientes con infección por *E. cloacae* ya sea foco hematológico o urinario, habían estado de media con un antibiótico el último mes. Estadísticamente, no hay relación entre el número de antibióticos que había consumido previamente el paciente con el foco de infección. Los pacientes con bacteriemias predominó el uso durante el mes previo de quinolonas, piperacilina-tazobactam y glicopéptidos en la misma proporción; mientras que en los pacientes con infección urinaria predominó principalmente el uso de quinolonas seguido de amoxicilina-clavulánico y carbapenem.

Respecto a los pacientes con bacteriemia por *E. cloacae*, el 62,1% estaba recibiendo corticoides y el 72,1% inhibidores de calcineurina. En cambio, estos porcentajes fueron menores en pacientes con infecciones urinarias.

En relación al último tratamiento recibido por su enfermedad hematológica, estadísticamente no es significativo pero se aprecia que en pacientes con bacteriemias se hacen el 82,6% de los trasplantes autólogos y el 66,7% de los trasplantes alogénicos. La quimioterapia tiene una frecuencia similar en ambos grupos.

Acorde a la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH), hay un predominio de la crónica en pacientes con bacteriemias. Nuevamente, no es estadísticamente significativo, presuntamente por el tamaño muestral reducido.

No hay diferencias entre el tiempo transcurrido desde el ingreso a la infección, con una mediana de 13 días para pacientes con bacteriemias y 12 días para las infecciones urinarias.

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo que discurre desde la infección al inicio del tratamiento antibiótico. De hecho, la mediana es tratarse el mismo día que se aísla el microorganismo. Si se observa el rango intercuartílico, se puede interpretar que las bacteriemias son tratadas antes que las infecciones urinarias esto se debe a que reciben tratamiento antibiótico antes de obtener los resultados del cultivo.

Por otro lado, no se ha observado asociación entre la tasa de *exitus* y que el paciente haya estado en tratamiento con inhibidores de calcineurina. En cambio, aunque tampoco se hayan obtenido datos estadísticamente significativos, se analizó que en 35 casos de fallecimientos estaban recibiendo tratamiento con corticoides (61,4%).

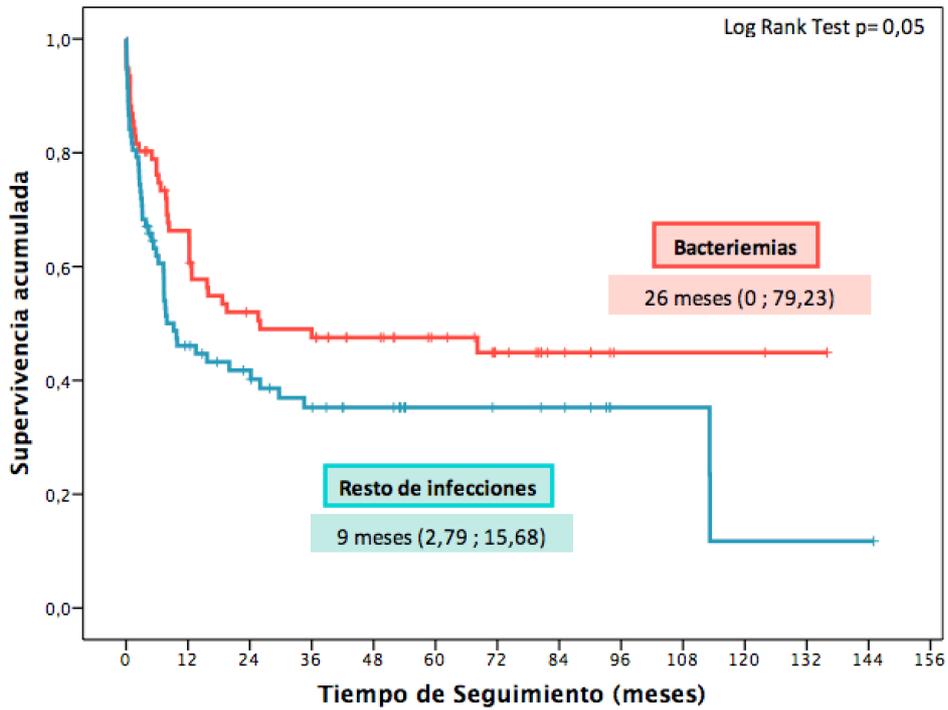
Tabla 5. Diferencias entre bacteriemia vs. infección urinaria por *E.coliace*

	Hemocultivo	Infección urinaria	Valor P
Nº antibióticos administrados el último mes media ± desviación standard	0,9 ± 0,2	1, 2 ± 0,2	0,35
Antibiótico más utilizado el mes previo n (%)	Quinolona 13 (43,3%) Tazocel 13 (43,3%) Glicop. 13 (43,3%)	Quinolona 8 (38,1%) AMCLV 6 (28,6%) CBPM 6 (28,6%)	
Uso de corticoides n (%)	41 (62,1%)	25 (37, 9%)	0,29
Uso de inhibidores calcineurina n (%)	31 (72,1%)	12 (27,9%)	0,15
Quimioterapia n (%)	25 (55,6%)	20 (44,4%)	0,08
Trasplante autólogo n (%)	19 (82,6%)	4 (17,4%)	0,08
Trasplante alogénico n (%)	32(66,7%)	16 (33,3%)	0,08
EICH aguda n (%)	15 (57,7%)	11 (42,3%)	0,25
EICH crónica n (%)	10 (66,7%)	5 (33,3%)	0,57
Tiempo entre ingreso e infección (días) mediana (rango)	13 (10 ; 21)	12 (7 ; 21)	0,99
Tiempo entre infección e inicio tto atb (días) mediana (rango)	0 (-1 ; 0)	0 (0 ; 1)	0,06

EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped; Tazocel: Piperacilina-tazobactam; Glicop.: Glicopéptido; AMCLV: Amoxicilina-Clavulánico; CBPM: Carbapenem

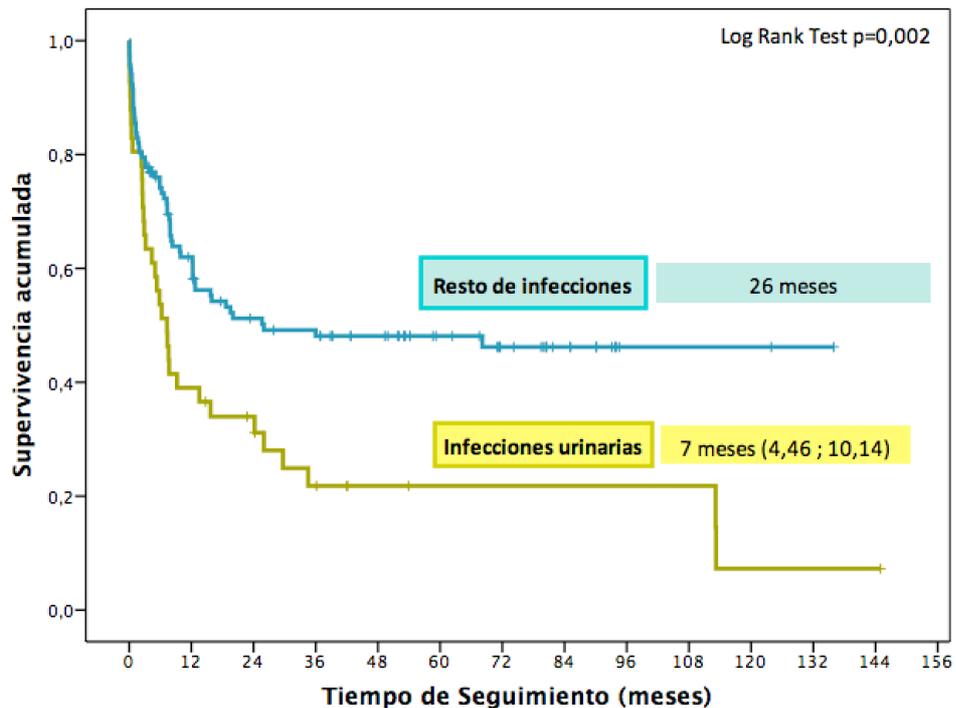
Los pacientes con infecciones hematógenas tienen una mediana supervivencia de 26 meses, siendo esta superior al conjunto del resto de infecciones que tienen una mediana de 9 meses. Estadísticamente, estos datos son significativos, existiendo diferencias en la sobrevida de los pacientes en función de si tienen una bacteriemia por *E. cloacae* o no (figura 5).

Figura 5: Supervivencia según desarrollo de bacteriemia



Los pacientes con infecciones urinarias tienen una mediana de supervivencia de 7 meses, la cual es inferior al resto de infecciones que tienen una mediana de 26 meses. Estadísticamente, hay diferencias en la supervivencia de los pacientes en función de si el foco infeccioso es de origen urinario o no (*figura 6*).

Figura 6: Supervivencia según desarrollo de infección urinaria



5. Antibioterapia e infección por *E. cloacae*

Inicialmente se analizó a los 50 pacientes (50,5% de los casos primarios) que habían estado durante el mes previo a la infección con tratamiento antibiótico. Los más utilizados durante ese periodo de tiempo fueron las quinolonas, piperacilina-tazobactam y glicopéptidos (principalmente teicoplanina). Los carbapenem se emplearon en el 24% de los casos. Estos datos se exponen en la tabla 6.

Tabla 6. Frecuencias de antibióticos en el mes previo a la infección (casos primarios)

Frecuencia del antibiótico mes previo n (%)	
Quinolona	16 (32%)
Piperacilina – tazobactam	16 (32%)
Glicopéptido	16 (32%)
Carbapenem	12 (24%)
Amoxicilina-clavulánico	8 (16%)
Cefalosporina	7 (14 %)
Amikacina	6 (12%)
Daptomicina	3 (6%)
Cloxacilina	3 (6%)
Cotrimoxazol	2 (4%)
Macrólido	2 (4%)
Gentamicina	1 (2 %)
Tobramicina	1 (2%)

Las quinolonas fueron el antibiótico más empleado tanto en las bacteriemias como en el foco urinario. En cambio, en la tabla 7 se podría interpretar que la piperacilina-tazobactam y cefalosporinas tienen relación con el desarrollo de bacteriemias y la amoxicilina-clavulánico con infecciones urinarias. Estadísticamente, esto no fue significativo. No obstante, se ha observado que la piperacilina-tazobactam puede actuar

como un factor protector para las infecciones urinarias ($p=0,05$) y los carbapenem como protección para las bacteriemias ($p=0,01$).

No se ha observado que las quinolonas sean un factor protector para las infecciones urinarias pero si observamos en la tabla, el 70,3% pacientes que reciben tratamiento con ella no la desarrollan.

Por otro lado, los carbapenem fueron menos utilizados y debido a su amplio espectro de acción disminuyen el riesgo de infección hematológica u urinaria.

Se analizó si existía alguna correlación entre los pacientes inmunosuprimidos, ya sea por la toma de corticoides o inhibidores de la calcineurina, con la pauta de un carbapenem el mes previo y se observó que sólo en 17 pacientes inmunosuprimidos (16,0%) habían recibido tratamiento inmunosupresor el mes previo. Estos datos no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 7. Tratamiento antibiótico en el mes previo a la infección: bacteriemia VS infección urinaria por *E.cloacae* (todos los casos)

	Hemocultivo		Infección urinaria	
	Si	No	Si	No
Quinolona	13 (48,2%)	14 (51,9%)	8 (29,6%)	19 (70,4%)
Piperacilina – tazobactam	13 (48,2%)	14 (51,9%)	5 (18,5%)	22 (81,5%)
Glicopéptido	13 (52,0%)	12 (48,0%)	4 (16,0%)	21 (84,0%)
Carbapenem	5 (22,7%)	17 (77,3%)	6 (27,3%)	16 (72,7%)
Amoxicilina-Clavulánico	3 (27,3%)	8 (72,7%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)
Cefalosporina	7 (50,0%)	7 (50,0%)	2 (14,3%)	12 (85,7%)
Amikacina	4 (36,4)	7 (63,6%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)
Cloxacilina	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)

Respecto al proceso infeccioso por *E. cloacae* el tratamiento antibiótico inicial más frecuente fue el carbapenem (24,5%) seguido de piperacilina-tazobactam (22,7%). Los carbapenem fueron empleados en el 72,4% de los casos en pacientes con bacteriemias, también se utilizó asociado a amikacina en pacientes con dicho foco infeccioso. En los pacientes con infecciones urinarias se empleó principalmente piperacilina-tazobactam. Estos resultados tienden a ser estadísticamente significativos ($p=0,08$) y se observan en la tabla 8 y 9.

Tabla 8. Tratamiento antibiótico inicial

	Tratamiento antibiótico inicial n (%)
Carbapenem	40 (24,5%)
Piperacilina – tazobactam (PIP-TZB)	37 (22,7%)
Carbapenem + amikacina	26 (16,0%)
Quinolona	16 (9,8%)
Cefalosporina	13 (8,0%)
PIP-TZB + amikacina	6 (3,7%)
Sin tratamiento	6 (3,7%)
Cefalosporina + amikacina	3 (1,8%)
PIP-TZB + quinolona	1 (0,6%)
Cefalosporina + quinolona	1 (0,6%)

Tabla 9. Tratamiento antibiótico inicial: bacteriemia vs. infección urinaria por *E.cloacae*

	Hemocultivo	Infección urinaria	Valor P
Carbapenem	21 (72,4%)	8 (27,6%)	0,08
Piperacilina - tazobactam	17 (54,8%)	14 (45,2%)	
Carbapenem + amikacina	20 (95,2%)	1 (4,8%)	
Quinolona	3 (25,0%)	9 (75,0%)	
Cefalosporina	7 (70,0%)	3 (20,0%)	
PIP-TZB + amikacina	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Cefalosporina + amikacina	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
PIP-TZB + quinolona	1 (100,0%)	0 (0,0%)	

En los pacientes en los que se inicia correctamente el tratamiento antibiótico fallecen 28 casos (48,3%) mientras que en los que no es el adecuado fallecen 19 (73,1%). Estos datos no son estadísticamente significativos pero tienden a ello ($p=0,06$), posiblemente por el reducido tamaño muestral. De estos pacientes fallecidos, cuyo motivo motivo fue la propia infección por el *E.cloacae*, 3 casos habían recibido el tratamiento adecuado y 5 no.

Por otro lado, se analizó la relación entre los pacientes inmunosuprimidos con una infección por *E. cloacae* (foco hematógeno o urinario) y el inicio del tratamiento con carbapenem. Los resultados fueron que en 22 casos de inmusupresión (30,6%) se inició con carbapenem y en 14 casos (19,4%) se inició con la asociación carbapenem + amikacina.

6. Resistencias del *E. cloacae*

Estadísticamente se ha confirmado que el 78,6% de los pacientes que habían recibido cefalosporinas durante el mes previo a la infección, desarrollaron una infección por un *E.cloacae* BLEE ($p=0,04$). En cambio, no se ha podido demostrar en este estudio que el uso previo de quinolonas o carbapenem contribuya a la producción de BLEE. Sin embargo, en los pacientes tratados con carbapenem se observó una tendencia a la producción de BLEE (68,2% vs. 31,8%). Estos resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Asociación entre tratamiento antibiótico previo y *E.cloacae* productor de BLEE

	Producción de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)		
	Si	No	Valor P
CARBAPENEM	15 (68,2%)	7 (31,8%)	0,11
QUINOLONAS	14 (51,9%)	13 (48,1%)	0,48
CEFALOSPORINAS	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0,04

En los casos en los que se modifica el tratamiento antibiótico, en 28 (62,2%) se trataba de una infección por un BLEE, cambiándose a un carbapenem.

Por otro lado, de los pacientes fallecidos por la infección (8 casos), en 5 de ellos (62,5%) la infección era producida por un *E. cloacae* BLEE. Estadísticamente, estos resultados no han sido significativos probablemente por el reducido tamaño muestral.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En este estudio, con un total de 99 casos primarios, la mediana de edad de nuestros pacientes ha sido de 59 años, siendo mayores de 65 años el 40,4%. Ha prevalecido el género masculino con un 61,6% y el 87,9% de los pacientes estaba ingresado lo que indica que se trata principalmente de una infección nosocomial.

Aunque no hay diferencias significativas, las infecciones por *E. cloacae* se observan en dos de las neoplasias hematológicas más frecuentes, la leucemia mieloide aguda (29.3%) y el Linfoma No Hodgkin (21.2%). Probablemente muy en relación con la neutropenia que puede aparecer con los tratamientos administrados. De hecho, el 55,6% de los pacientes estaban neutropénicos durante la infección. No se observaron diferencias significativas entre la edad y la enfermedad que tenían los pacientes.

Según la bibliografía, los focos de infección más frecuentes para el *E. cloacae* son la piel y el tracto gastrointestinal (4) pero en nuestros pacientes han predominado las bacteriemias (47,9%) e infecciones urinarias (26,4%). Específicamente, en los menores de 65 años el foco infeccioso predominante fue el hematógeno (57,3%) mientras que en los mayores de 65 años fueron las infecciones urinarias (34,3%) y las bacteriemias (35,8%) los focos infecciosos más frecuentes. De los 99 pacientes, 87 (87,9%) presentaron la infección por *E. cloacae* durante el ingreso siendo el principal foco el hematógeno (44,8%), seguido del foco urinario (25,3%). No observamos diferencias significativas entre el foco de infección y si el paciente estaba ingresado en el momento de aparición de la infección y tampoco se observaron diferencias entre el tiempo transcurrido desde el ingreso a la aparición de la infección, con una mediana de 12 o 13 días para las bacteriemias como infecciones urinarias, respectivamente.

Aunque el estudio no está dirigido específicamente a este aspecto, las causas que pueden estar relacionadas con el desarrollo de bacteriemias por *E. cloacae* pueden estar en relación con una mayor inmunosupresión, el 62,1% estaba recibiendo corticoides y el 72,1% inhibidores de calcineurina, o previsiblemente rotura de barrera digestiva determinado por el trasplante autólogo.

Las infecciones de repetición por *E. cloacae* se produjeron en el 39,3% de los casos. En este contexto, lo más frecuente fue que presentasen un total de dos procesos infecciosos (29,4%).

De los 99 pacientes, fallecieron 57 (57,6%), sin embargo, en solo 8 pacientes (8,2%) el *exitus* fue secundario a la infección. Los pacientes mayores de 65 años tuvieron una supervivencia menor ($p < 0,001$), con una mediana de 5 meses tras el diagnóstico de la infección por *E. cloacae* mientras que la individuos menores de 65 años tiene una mediana de supervivencia de 68 meses. Esta diferencia puede ser secundaria a la propia intención del tratamiento administrado, curativo para los pacientes que reciben un trasplante, y las expectativas de vida del paciente, menores para pacientes con edades más avanzadas, pero lo cierto es que se observó que tanto la sepsis como el fallecimiento por *E. cloacae* eran más frecuentes en pacientes mayores de 65 años (13,5% vs. 22,4%, $p=0,14$) y (3,4% vs. 15,0%, $p=0,04$). Por otro lado, no observamos

relación entre la sepsis/*exitus* por *E.cloacae* y el tratamiento utilizado para su enfermedad hematológica.

Es bien conocido que la antibioterapia previa puede favorecer este tipo de infecciones (1, 4, 21-23). El 50,5% de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico el último mes. Todos los pacientes con infección por *E. cloacae* ya sea foco hematógeno o urinario, habían estado de media con un antibiótico el último mes. No se observaron diferencias entre el número de antibióticos y el foco de infección. Los antibióticos más empleados previos al desarrollo de la infección fueron las quinolonas, piperacilina-tazobactam y glicopéptidos en la misma proporción (32%). Es de destacar que los carbapenem, el grupo antimicrobiano más potente por su amplio espectro de acción, habían sido utilizados antes de la infección por *E.cloacae* sólo en el 24% de los casos. Esta es una de las claves del éxito que tiene el servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en el abordaje de las infecciones por bacilos gram negativos, ya que su uso se reserva para el tratamiento dirigido, sino hay alternativa, y de forma empírica en pacientes con inestabilidad hemodinámica o antecedentes de infección por bacterias resistentes. Asimismo, destacar que el 78,6% de los pacientes que recibieron cefalosporinas el mes previo, padecieron una infección por un *E. cloacae* multirresistente, algo ya reportado previamente (4).

El tratamiento antibiótico inicial más utilizado en las infecciones por *E. cloacae* son los carbapenem (24,5%) seguido de piperacilina-tazobactam (22,7%). Acorde con diversos estudios, en un principio se trata de una actitud adecuada dado que son fármacos a los que el *E. cloacae complex* es sensible (1). Los carbapenem son empleados en el 72,4% de las bacteriemias y es frecuente su asociación a amikacina. En los pacientes con infecciones urinarias se emplea principalmente piperacilina-tazobactam (45,2%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo que discurre desde la infección hasta el inicio del tratamiento antibiótico aunque se apreció un abordaje más rápido en pacientes con bacteriemias.

Los pacientes que recibieron un tratamiento adecuado desde el primer momento fue el 58,9%. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas posiblemente por el reducido tamaño muestral, en el grupo que recibió de inicio un tratamiento correcto se observó un porcentaje de fallecimiento inferior, tanto por causas relacionadas o no por *E. cloacae* (48,3% vs. 70,7%, $p=0,06$) como las directamente relacionadas con la propia infección (5,2% vs. 12,5%, $p=0,17$).

Las limitaciones de este estudio son varias. En primer lugar, el estudio es retrospectivo y algunos de los datos no han podido ser recogidos. Por otro lado, el número de pacientes es pequeño y algunas de las diferencias observadas no son significativas desde el punto de vista estadístico.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con infecciones por *E.cloacae*, se encuentran ingresados y presentan neutropenia en el momento de la infección, sin observarse una neoplasia hematológica predominante.

Las dos formas predominantes de infección en estos pacientes son la bacteriemia y las infecciones urinarias. Las primeras son más frecuentes en pacientes menores de 65 años, que en su mayoría están recibiendo un trasplante hematopoyético. Las infecciones urinarias son, por el contrario, más frecuentes en pacientes mayores de 65 años y aquellos que reciben quimioterapia. Es en este grupo de pacientes de mayor edad es donde la infección es más grave, con mayor incidencia de sepsis y fallecimiento.

La mitad de los pacientes habían recibido al menos un antibiótico el mes previo a la infección. Aquellos que recibieron una cefalosporina previa, presentaron una infección por *E. cloacae* con un mayor patrón de resistencia.

El tratamiento se inicia inmediatamente, siendo los carbapenem y la piperacilina-tazobactam los más utilizados para el tratamiento de las bacteriemias e infecciones urinarias, respectivamente. Los pacientes que recibieron un tratamiento adecuado desde el primer momento presentaron una menor mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mezzatesta ML, Gona F, Stefani S. Enterobacter cloacae complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Futur Microbiol.* 2012;7(7):887–902.
2. Hoffmann H, Roggenkamp A. Population genetics of the nomenclature species Enterobacter cloacae. *Appl Environ Microbiol.* 2003;69(9):5306–18.
3. Adler A, Baraniak A, Izdebski R, Fielt J, Salvia A, Samsó J V., et al. A multinational study of colonization with extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthcare personnel and family members of carrier patients hospitalized in rehabilitation centres. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(8).
4. Lee SO, Kim YS, Kim BN, Kim MN, Woo JH, Ryu J. Impact of previous use of antibiotics on development of resistance to extended-spectrum cephalosporins in patients with Enterobacter bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21(8):577–81.
5. Wang SA, Tokars JI, Bianchine PJ, Carson LA, Arduino MJ, Smith AL, et al. Enterobacter cloacae bloodstream infections traced to contaminated human albumin. *Clin Infect Dis [Internet].* 2000;30(1):35–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619730>
6. Barnes AI, Ortiz C, Paraje MG, Balanzino LE. Purification and characterization of a cytotoxin from Enterobacter cloacae. *Can J Microbiol.* 1997;43:729–33.
7. Stuber K, Frey J, Burnens AP, Kuhnert P. Detection of type III secretion genes as a general indicator of bacterial virulence. *Mol Cell Probes.* 2003;17(1):25–32.
8. Krzymińska S, Koczura R, Mokracka J, Puton T, Kaznowski A. Isolates of the Enterobacter cloacae complex induce apoptosis of human intestinal epithelial cells. *Microb Pathog.* 2010;49(3):83–9.
9. Olsén a, Arnqvist a, Hammar M, Normark S. Environmental regulation of curli production in Escherichia coli. *Infect Agents Dis [Internet].* 1993;2(4):272–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8173808>
10. Zogaj X, Bokranz W, Nimtz M, Römling U. Production of cellulose and curli fimbriae by members of the family Enterobacteriaceae isolated from the human gastrointestinal tract. *Infect Immun.* 2003;71(7):4151–8.
11. Jacoby GA. AmpC Beta-Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):161–82.
12. Choi SH, Lee JE, Park SJ, Kim MN, Choo EJ, Kwak YG, et al. Prevalence, microbiology, and clinical characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacter spp., Serratia marcescens, Citrobacter freundii, and Morganella morganii in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(8):557–61.
13. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Vol. 8, *The Lancet Infectious Diseases.* 2008. p. 159–66.
14. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Futur Microbiol.* 2007;2(5):501–12.
15. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: Documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(10):666–70.
16. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile β -lactamases. Vol. 20, *Clinical Microbiology Reviews.* 2007. p. 440–58.

17. Bratu S, Landman D, Alam M, Tolentino E, Quale J. Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter* spp. from Brooklyn, New York. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):776–8.
18. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis*. 2011;11(5):381–93.
19. Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, Akan ÖA, Feriha C, Cuzon G, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):1369–73.
20. Poirel L, Ros A, Carrër A, Fortineau N, Carricajo A, Berthelot P, et al. Cross-border transmission of OXA-48-producing *Enterobacter cloacae* from Morocco to France. Vol. 66, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011. p. 1181–2.
21. Cano ME, Rodríguez-Martínez JM, Agüero J, Pascual A, Calvo J, García-Lobo JM, et al. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance genes in clinical isolates of *Enterobacter* spp. in Spain. *J Clin Microbiol*. 2009;47(7):2033–9.
22. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Vol. 6, *Lancet Infectious Diseases*. 2006. p. 629–40.
23. Martínez-Martínez L, Eliecer Cano M, Manuel Rodríguez-Martínez J, Calvo J, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(5):685–711.
24. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampC-, and carbapenemase-producing enterobacteriaceae. Vol. 31, *Clinical Microbiology Reviews*. 2018.
25. Fredborg M, Sondergaard TE, Wang M. Synergistic activities of meropenem double and triple combinations against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;88(4):355–60.
26. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary Tract Infections. Vol. 35, *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2008. p. 345–67.
27. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Vol. 37, *Clinics in Laboratory Medicine*. 2017. p. 303–15.

AGRADECIMIENTOS

- Al Servicio de Microbiología del HUMV por facilitar la base de datos con los que se inició este estudio.
- Al Servicio de Hematología del HUMV por facilitar los dispositivos electrónicos para completar la base de datos.
- En especial, a la Dra. Lucrecia Yañez San Segundo, por su dedicación, paciencia y conocimientos transmitidos en este proyecto.

ANEXOS

1. Operacionalización de variables

<i>VARIABLE</i>	<i>DEFINICIÓN</i>	<i>INDICADOR</i>	<i>ESCALA</i>
Paciente	Identificación personal.	Iniciales del nombre y apellidos	3-5 letras
Nº Historia Clínica	Identificación en la base de datos.	Aportado por el S. de Microbiología.	4-6 dígitos
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la fecha de registro en la historia clínica.	Edad en años registrada en la historia clínica.	0- 3 dígitos
Sexo	Características biológicas que determinan entre hombre y mujer.	Sexo registrado en la historia clínica.	Masculino Femenino
Enfermedad	Patología hematología que tiene el paciente cuando desarrolla la infección.	Patología que tiene el paciente registrada en su historia clínica.	LMA LLA SMD LNH LMC LLC Mieloma E. Hodgkin Aplasia Histiocitosis Otros SMPc
Último tratamiento	Último tratamiento que el paciente ha recibido por su enfermedad hematológica.	Último tratamiento que el paciente tiene registrado en su historia clínica.	QT Trasplante autólogo Trasplante alogénico RT
Fecha último tratamiento	Fecha en día/mes/año que el paciente recibió su último tratamiento.	Fecha del último tratamiento registrada en la historia clínica.	Día/mes/año
Fecha del cultivo	Fecha en día/mes/año en la que se recoge muestra.	Fecha del cultivo registrada en la historia clínica (microbiología).	Día/mes/año

Resistencias	Resistencias a antibióticos que tiene el <i>E. cloacae</i> aislado.	Resistencias obtenidas del antibiograma.	BLEE Resto de resistencias
Tipo de muestra	Localización de donde se obtiene la muestra.	Localización indicada en el informe de microbiología.	Hemocultivo Punta de catéter/reservorio Orina Cutáneo Espujo Biopsia pulmonar Lq. Pleural Lq. ascítico
Ingresado	Si desarrolla la infección durante su estancia hospitalaria o no.	Valorar si tiene un ingreso registrado que coincida con la infección en la historia clínica.	Sí No
Fecha de ingreso	Fecha en la que el paciente ingresa en el hospital.	Fecha de ingreso registrada en la historia clínica.	Día/mes/año
Diabetes Mellitus	El paciente tiene DM.	AP del paciente.	Sí No
Insuficiencia Renal Crónica	El paciente tiene un FG < 60 ml/min/1,73 m ² .	AP del paciente.	Sí No
Diarrea	El paciente cursa con diarrea durante la infección.	Episodio actual del paciente.	Sí No
Neutropenia	Paciente tiene < 1000 neutrófilos.	Hemograma obtenido durante la infección.	Sí No
Inhibidores de Calcineurina	Paciente en tratamiento con inhibidores de calcineurina durante la infección.	PEA del paciente.	Sí No
Corticoides	Paciente en tratamiento con corticoides durante la infección.	PEA del paciente.	Sí No
Antibióticos el último mes	El paciente ha recibido atb desde 48 horas previas a la infección hasta un mes antes.	PEA del paciente.	Sí No

Cuántos antibióticos	Número de antibióticos que ha tomado el mes previo a la infección.	PEA del paciente.	1-2 dígitos
Tipo de antibióticos el último mes	Familia de antibiótico que ha tomado el mes previo a la infección.	PEA del paciente.	CBPM Quinolona Cefalosporina AMCLV Amika Glicopeptido Daptomicina Cotrimoxazol Piperacilina-tazobactam
EICHA	Paciente con Enfermedad injerto contra huésped aguda.	AP o Episodio actual del paciente.	Si No
EICHC	Paciente con Enfermedad injerto contra huésped crónica	AP o Episodio actual del paciente.	Si No
Sepsis	Paciente que desarrolla una sepsis por <i>E. cloacae</i> .	Episodio actual y evolutivos.	Si No
Tto antibiótico inicial	Antibióticos con el que se inicia el tratamiento de la infección por <i>E. cloacae</i> .	PEA del paciente.	CBPM Quinolona Cefalosporina AMCLV Amika Glicopeptido Daptomicina Cotrimoxazol Piperacilina-tazobactam Sin tratamiento
Fecha antibiótico de inicio	Fecha en la que se inicia el antibiótico.	PEA del paciente.	Día/mes/año
Modifica tratamiento antibiótico	Valorar si se ha cambiado el tratamiento ante los casos de resistencia.	PEA del paciente.	Si No
Fecha último control	Última fecha de la que se tiene algún registro del paciente.	Historia Clínica del paciente.	Día/mes/año

Estatus	Identificar si el paciente continua vivo o ha fallecido.	Historia Clínica del paciente.	Vivo <i>Exitus</i>
Exitus por <i>E. cloacae</i>	Fallecimiento atribuido a la infección por <i>E. cloacae</i> u otra complicación secundaria a la misma.	Historia Clínica del paciente.	Sí No
Tiempo ingreso-infección	Periodo de tiempo desde que el paciente ingresa hasta que desarrolla la infección.	Fecha de cultivo – fecha de ingreso.	Días
Tiempo infección-inicio tratamiento antibiótico	Periodo de tiempo que transcurre desde que se documenta la infección hasta que recibe el tratamiento antibiótico.	Fecha antibiótico inicio - fecha de cultivo.	Días
Caso Primario	Primer caso de infección por <i>E. cloacae</i> en un paciente.	Historia clínica del paciente.	Sí No