

**"BACTERIEMIAS POR CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* Y
KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORAS DE
BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO:
EPIDEMIOLOGIA, FACTORES DE RIESGO DE
ADQUISICION, MARCADORES DE EVOLUCION CLINICA E
IMPACTO DE LA ADECUACION DEL TRATAMIENTO
ANTIBIOTICO"**

Doctoranda: Olivia Ferrández Quirante

Dirección: Dr. Pedro Saballs Radresa

Dr. Santiago Grau Cerrato

Departamento: Medicina Interna

Facultad: Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona, 2007-2008

4. Justificación del estudio

La incidencia de bacteriemias causadas por microorganismos productores de blee ha aumentado de forma alarmante en los últimos años. El resultado clínico de una infección por estas cepas puede ser muy desfavorable, en términos tanto de tasa de complicación de la infección como de mortalidad. Existe por ello la necesidad de tratamiento con agentes antimicrobianos adecuados. Debido a la multirresistencia que confieren estas enzimas a diferentes antibióticos, la terapia representa un problema de ámbito mundial en las diferentes instituciones médicas, particularmente en las unidades de cuidados intensivos.

Tal como se ha comentado anteriormente, los carbapenémicos son considerados actualmente el tratamiento de elección. Sin embargo, en los últimos años se han descrito dos tipos de beta-lactamasas con capacidad de hidrolizar carbapenémicos. El primero de ellos está constituido por las MBL, las cuales se han aislado fundamentalmente de cepas del género *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Stenotrophomonas*, *Bacteroides*, *Serratia*, *Flavobacterium* y *Legionella* (92), aunque en los últimos años se ha detectado la transmisión de diversos genes procedentes de cepas de *P. aeruginosa* a cepas de la familia *Enterobacteriaceae* que codifican para estas enzimas. Además, en gran número de ocasiones estas enzimas vienen codificadas en plásmidos, los cuales suelen contener otros genes que codifican resistencia adicional a beta-lactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas (17). Esto les dota de un amplio perfil de resistencia e implica un escenario clínico alarmante de dimensiones incalculables. Un

estudio retrospectivo en 14 casos de bacteriemia y 3 casos de neumonía asociada a ventilación mecánica por cepas productoras de MBL reportó una mortalidad atribuible del 18,8% (93). Esta situación empeoraría aún más con la potencial diseminación de las MBL al medio ambulatorio. De forma paralela, el aislamiento y la potencial diseminación de cepas de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos mediante la producción de carbapenemasas *Klebsiella pneumoniae* (KPC) en el medio extrahospitalario contribuye en buena parte al problema descrito anteriormente (94). Además, el aislamiento reciente de cepas de *E. coli* resistentes a carbapenémicos mediante la producción de KPC tipo 2 (KPC2) codificadas en plásmidos refleja la amplia diseminación de estas enzimas y la necesidad de instaurar de forma inmediata medidas destinadas a prevenir su difusión (95, 96, 97).

Adicionalmente, se ha reportado el aislamiento de cepas con capacidad de producir de forma simultánea tanto KPC como bleb (94). La existencia de estas beta-lactamasas y su potencial diseminación implican una gran amenaza para la utilidad de los carbapenémicos en infecciones por cepas productoras de bleb. La ausencia de nuevos antimicrobianos con actividad frente a cepas de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* complica la situación. Así, la limitación de las opciones terapéuticas y la repercusión clínica de este tipo de infecciones resalta la inclusión prioritaria de medidas destinadas a prevenir la diseminación de este patrón de resistencia.

Objetivos y justificación

La incidencia de cepas productoras de blee ha aumentado de forma considerable en los últimos años, tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio. Su implicación en numerosos procesos infecciosos, conjuntamente con el limitado número de antibióticos activos frente a estas cepas constituye un preocupante problema de salud. Por todo ello, resulta de suma importancia el conocimiento de los factores de riesgo de selección de estos microorganismos en pacientes con bacteriemia así como su repercusión clínica y perfil de sensibilidad a los antibióticos, con el objetivo de poder instaurar el abordaje clínico y terapéutico más adecuado. Cuando se han estudiado infecciones producidas por estas cepas, con frecuencia la dificultad de diferenciar infección de colonización ha generado resultados dispares. Por este motivo, se ha elegido una entidad infecciosa que elimine este factor confusor, como es el caso de la bacteriemia.

Primer objetivo

Epidemiología de bacteriemias por cepas productoras de blee

La incidencia de infecciones por cepas productoras de blee ha aumentado de forma alarmante en los últimos años. A pesar de que principalmente se seleccionan en el ámbito hospitalario, la contribución del medio extrahospitalario a este incremento ha sido considerable. Este hecho pone de manifiesto la rápida y amplia diseminación de estos microorganismos. Otro grupo que también puede actuar como reservorio es aquel integrado por pacientes que reciben asistencia sanitaria extrahospitalaria o residen en instituciones para pacientes crónicos (69). Los mecanismos de difusión y la repercusión clínica en el medio extrahospitalario no se conocen con exactitud. La existencia de reservorios contribuye a la dificultad que implica el tratamiento de infecciones por estos microorganismos.

En el presente estudio se describe la tasa anual de bacteriemias por cepas productoras de blee respecto a bacteriemias totales, respecto a bacteriemias por la misma especie considerando tanto las cepas productoras como las no productoras de blee y respecto a bacteriemias por cepas de la misma especie sin la capacidad de producir blee en nuestro medio. Asimismo, con el objetivo de valorar la contribución del medio extrahospitalario en el número de bacteriemias por estas cepas, se diferencian los episodios de adquisición nosocomial y los de adquisición extrahospitalaria.

Segundo objetivo

Conocer los factores de riesgo de adquisición de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia

Diversos factores se han asociado al aislamiento de cepas productoras de blee. De entre ellos, la administración previa de antibióticos es uno de los que se ha descrito más ampliamente. Mientras que en la mayoría de estudios las cefalosporinas han constituido la única familia de antimicrobianos implicada (52, 98), los resultados de otros trabajos han identificado adicionalmente otras familias, como carbapenémicos o glucopéptidos (99). Sin embargo, en otros estudios no se ha logrado demostrar una asociación entre la administración previa de antibióticos y la selección de cepas productoras de blee (100).

Las cepas productoras de blee expresan, con frecuencia, genes que codifican resistencia a otras familias de antibióticos de forma simultánea. Así, se ha descrito que la utilización previa de fluoroquinolonas está asociada a la selección de resistencia a esta familia en cepas productoras de blee (101).

Otros factores de riesgo que se han relacionado con las características del paciente incluyen la edad, el presentar una enfermedad de base terminal, insuficiencia cardíaca, renal o hepática, infección por el virus de la hepatitis C o por el VIH, neutropenia y diabetes mellitus. De igual modo, se han descrito múltiples factores de riesgo relacionados con la atención sanitaria, entre los que destacan la estancia hospitalaria, el ingreso en una UCI, intubación y ventilación mecánica, estado de portador de

catéter venoso, sonda urinaria y/o drenaje biliar, hemodiálisis e intervención quirúrgica de forma previa al aislamiento de cepas productoras de blee.

De forma paralela a lo que ocurre con la administración previa de antibióticos, en determinados estudios no se ha podido demostrar una asociación entre los factores mencionados y el aislamiento de cepas productoras de blee (52).

Adicionalmente, uno de los factores que no se ha estudiado extensamente en la literatura es la posible influencia del aislamiento previo de determinados microorganismos en pacientes que posteriormente presentan un episodio de bacteriemia por cepas productoras de blee. Así, los resultados de uno de los pocos estudios que incluyó en sus objetivos el análisis de este factor demostraron una asociación entre el aislamiento previo de microorganismos productores de blee y la instauración de un episodio de bacteriemia posterior (99).

En el presente estudio se analizan los factores potencialmente implicados en la selección de cepas productoras de blee en episodios de bacteriemia con el objetivo de elucidar el papel que realmente desempeña cada uno de ellos. Por una parte, se consideran factores relacionados con las características del paciente, como la edad, enfermedad de base y presencia de neutropenia, principalmente. Por otra, se consideran factores relacionados con la asistencia sanitaria, como el ingreso en una UCI, estancia hospitalaria, administración de antibióticos previos, de inmunosupresores y haber sido sometido a procedimientos invasivos,

entre otros. Además, se analizan los microorganismos aislados de forma previa al episodio de bacteriemia, así como su localización, con el objetivo de conocer su efecto en el aislamiento posterior de cepas productoras de blee. Adicionalmente, se agrupan de forma individual las cepas productoras de blee para conocer la repercusión del aislamiento de estos microorganismos en la aparición posterior de un nuevo episodio de bacteriemia por cepas de estas características.

Tercer objetivo

Seguimiento del aislamiento de microorganismos posterior al episodio de bacteriemia por cepas de E. coli y K. pneumoniae

Dadas las limitadas posibilidades terapéuticas de las infecciones por microorganismos productores de blee, en ocasiones el tratamiento antibiótico empírico prescrito no resulta efectivo y no se consigue la erradicación microbiológica. Por una parte, la repercusión del estado de portador en el medio extrahospitalario es de gran magnitud, debido a la facilidad de diseminación de estos microorganismos. Por otra, no se conocen con exactitud las consecuencias del estado de portador en infecciones y/o episodios posteriores de asistencia sanitaria. Un estudio reportó que aproximadamente el 8,5% de los pacientes con colonización rectal por cepas productoras de blee desarrolló un episodio de bacteriemia posterior, lo que representó el 34,3% del total de pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee durante el periodo de estudio (102).

En el presente estudio se realiza una monitorización microbiológica durante un periodo de 3 meses de los pacientes que presentaron cultivos posteriores al episodio de bacteriemia. Además, se realiza un análisis individual de los episodios de bacteriemia posteriores al inicial, en función del tratamiento antibiótico recibido en el episodio original.

Además, se analiza la posible relación entre el antibiótico administrado en el episodio original de bacteriemia y el microorganismo implicado en el episodio presentado posteriormente.

Cuarto objetivo

Mortalidad

Epidemiología

La mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee ha alcanzado valores que oscilan entre el 17,68% y el 38,2% (88, 98, 103). El análisis en función de la especie productora de blee ha reportado valores entre 19,4% y 31,7% en bacteriemia por cepas de *E. coli*, entre 31,8% y 48,3% en bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* y del 41,7% en bacteriemia por cepas de *P. mirabilis*.

Factores de riesgo de mortalidad en los pacientes que presentaron un episodio de bacteriemia por cepas productoras de blee

El fracaso del tratamiento antibiótico administrado se ha descrito como uno de los factores relacionados con la mortalidad. El amplio espectro de inactivación de las blee conduce a que la mayoría de los agentes antimicrobianos administrados de forma empírica resulten inefectivos. Esta situación lleva implícita la posibilidad de fallo en el tratamiento empírico prescrito y, por consiguiente, un retraso en la instauración del tratamiento antibiótico adecuado. Así, se ha descrito que alrededor del 50% de los pacientes con bacteriemias por cepas productoras de blee recibe tratamiento empírico inadecuado, mientras que este porcentaje adquiere un valor significativamente inferior cuando las cepas no muestran capacidad de producir estas enzimas (100, 104).

Un retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado superior a 72 horas se ha asociado a un aumento significativo de la mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* resistentes a ceftazidima (91). Sin embargo, los resultados de otros estudios no han logrado identificar el retraso en la administración de tratamiento antibiótico adecuado como factor de riesgo independiente de mortalidad (89). Así, los resultados de un trabajo no pudieron demostrar un aumento en la mortalidad de pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee cuando el retraso en la administración de tratamiento antibiótico adecuado fue superior a 72 horas (105).

Respecto al tratamiento antibiótico definitivo, se ha identificado la administración de cefalosporinas como factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de blee (106).

De acuerdo a los resultados disponibles, parece existir cierta controversia en cuanto al impacto en la mortalidad de la administración de tratamiento antibiótico adecuado de forma empírica o del retraso en la instauración del mismo. Otros factores de riesgo de mortalidad descritos han sido el presentar un episodio de bacteriemia por cepas productoras de blee, un valor del índice de bacteriemia Pitt de 6 o superior, desconocimiento del foco de infección, neutropenia, peritonitis, instauración de la bacteriemia con shock séptico o aumento del valor del índice APACHE II.

En el presente análisis se pretende elucidar el impacto tanto de la administración de tratamiento empírico inadecuado como del retraso en la

instauración de tratamiento adecuado en la mortalidad de pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee. De igual modo, se analizan otras variables que pudieran estar implicadas en la mortalidad.

Análisis independiente de la mortalidad en los pacientes que presentaron un episodio de bacteriemia por cepas de la misma especie no productoras de blee

Múltiples factores se han asociado a mortalidad en pacientes con bacteriemia. Entre ellos se incluyen la instauración de la presentación como shock séptico, tener una edad más avanzada, ser sometido a procedimientos invasivos, presencia de neutropenia y administración de tratamiento antibiótico inadecuado y/o retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado, entre otros. Los resultados de los estudios que han valorado aspectos relacionados con la terapia antimicrobiana no son homogéneos. Así, mientras que en algunos trabajos no se ha observado impacto del retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado en pacientes con bacteriemia por *SARM*, en otros sí se ha hallado una asociación a mortalidad. Por otro lado, un retraso en la administración de tratamiento antibiótico adecuado de más de 52 horas se ha asociado a un aumento en tres veces de la mortalidad en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (107). De forma paralela, la administración empírica de piperacilina-tazobactam en pacientes que presentaron bacteriemia por cepas de *P. aeruginosa* con sensibilidad reducida a dicho antibiótico resultó un factor predictor de mortalidad a los 30 días (85).

Un estudio retrospectivo caso-control no logró demostrar un aumento de la mortalidad en pacientes críticos con bacteriemia nosocomial por cepas de *E. coli* (108). Sin embargo, el 93% de los sujetos incluidos recibieron tratamiento antibiótico adecuado con un retraso en la instauración del mismo inferior a 1 día. Por otro lado, otro estudio prospectivo en pacientes críticos con bacteriemia por microorganismos gramnegativos identificó en el análisis univariado el valor de los índices de gravedad APACHE II y APACHE III y el estar sometido a ventilación mecánica como factores predictores de mortalidad en UCI y a los 30 días (109). La administración de tratamiento antibiótico inadecuado se mostró como un factor predictor de mortalidad a los 30 días, pero no de mortalidad en UCI. No obstante, únicamente el valor de los índices de gravedad APACHE II y APACHE III y el estar sometido a ventilación mecánica resultaron factores predictores de mortalidad en el análisis multivariado.

En el presente estudio se pretende analizar los factores que pueden estar implicados en la mortalidad de los controles, resaltando tanto el impacto de la administración de tratamiento empírico inadecuado como del retraso en la instauración de tratamiento adecuado.

Material y métodos

Ámbito del estudio

Estudio retrospectivo caso-control llevado a cabo en el Hospital Universitario del Mar, de tercer nivel y con una dotación de 450 camas, 18 de las cuales correspondieron a una UCI médico-quirúrgica. El periodo de estudio estuvo comprendido entre enero del 2000 y diciembre de 2006. Dicho hospital es centro de referencia para un área de aproximadamente 295.400 habitantes.

Pacientes

Se revisó retrospectivamente la base de datos del servicio de Microbiología con el objetivo de identificar pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Durante el periodo de estudio se identificaron 1.218 episodios de bacteriemia por *E. coli* y 226 episodios por *K. pneumoniae*, de los que en 42 y en 11 se aislaron cepas productoras de blee de *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente. Únicamente se consideró un episodio de bacteriemia por paciente. No se identificó ningún episodio de bacteriemia por cepas productoras de blee en pacientes menores de 18 años.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo caso-control pareado. Los casos se definieron como pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. Los controles fueron pacientes que presentaron bacteriemia por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* sin la capacidad de producir estas enzimas. Se seleccionaron como controles aquellos pacientes que presentaron

bacteriemia por cepas no productoras de blee de forma consecutiva en el tiempo a la instauración del episodio en los casos. Además, presentaron una edad, índice de gravedad y especie aislada en hemocultivo similares a los controles. Debido a que se trató de un estudio retrospectivo, se incluyeron tres controles por cada caso, con el objetivo de obtener comparaciones con valor estadístico optimizado.

Para la recogida de los datos, se realizó una revisión retrospectiva de los registros médicos de los pacientes.

Epidemiología

Se han estudiado las tasas de bacteriemias por cepas productoras de blee y:

- bacteriemias totales
- bacteriemias por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* totales
- bacteriemias por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* no productoras de blee

Estas tasas se han calculado por especies de cepas productoras de blee, por años, y considerando si las bacteriemias eran intrahospitalarias o extrahospitalarias.

Análisis clínico

Características de los pacientes

- Demográficas: edad, sexo
- Enfermedad de base: tumor sólido, enfermedad maligna hematológica, diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad pulmonar

obstruictiva crónica, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, infección por el VIH o VHC, neutropenia, trasplante renal

-Gravedad medida mediante el índice Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) (110).

Se calculó el valor del SAPS II al ingreso y en las 24-48 horas previas a la extracción de la muestra para hemocultivo.

Características de la asistencia sanitaria

-Servicio de ingreso, diagnóstico, ingreso en la UCI, estancia hospitalaria.

-Procedimientos invasivos en los 30 días previos a la instauración de la bacteriemia (intervención quirúrgica, hemodiálisis, estado de portador de catéter, sonda urinaria, sonda de alimentación enteral, ventilación mecánica, endoscopias, drenajes y/o biopsias, entre otros).

Análisis microbiológico

De forma previa al episodio de bacteriemia

-Microorganismos aislados en los 90 días previos

-Localización de aislamiento

Episodio de bacteriemia

-Lugar de adquisición

-Foco

-Estudio de sensibilidad de las cepas aisladas frente a los antibióticos testados

De forma posterior al episodio de bacteriemia

-Microorganismos productores de blee

-Localización de aislamiento

-Episodios de bacteriemia posterior

Análisis terapéutico

De forma previa al episodio de bacteriemia

Antibióticos recibidos en los 90 días previos

- clases de antibióticos
- familias de antibióticos
- familias diferentes de antibióticos
- duración del tratamiento antibiótico previo

Terapia inmunosupresora recibida en los 30 días previos

- inmunosupresores, corticoides, citostáticos

Tratamiento del episodio de bacteriemia

- Tratamiento antibiótico empírico
- Tratamiento antibiótico definitivo

Análisis de mortalidad

- Tasas de mortalidad por cepas productoras de blee y:
 - bacteriemias totales
 - bacteriemias por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* totales
 - bacteriemias por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* no productoras de blee
 - bacteriemias por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de blee

-Tasas de mortalidad por cepas productoras de blee y:

-mortalidad por bacteriemias totales

-mortalidad por bacteriemias por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*
totales

-mortalidad por bacteriemias por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*
no productoras de blee

-mortalidad por bacteriemias por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*
productoras de blee

-Descripción de la mortalidad cruda durante el ingreso hospitalario

-Descripción de las diferencias entre los casos y los controles que
fallecieron

-Factores de riesgo de mortalidad en los pacientes que presentaron
bacteriemia por cepas productoras de blee

- Análisis independiente de mortalidad en los pacientes que presentaron
bacteriemia por cepas de la misma especie no productoras de blee

Métodos microbiológicos

El estudio de los hemocultivos se realizó mediante el sistema Bac/ Alert 3D. De los frascos que mostraron resultados positivos, se extrajo una gota y se colocó en un portaobjetos para hacer la tinción de Gram. Cuando el resultado positivo se produjo en el frasco aerobio, se añadieron unas gotas a una placa de agar chocolate y otras a una placa de McConkey. Cuando se produjo en el anaerobio, se añadieron unas gotas, además de a las placas mencionadas anteriormente, a otra placa de agar

con sangre lacada con amikacina que se incubó en atmósfera de anaerobiosis. Cuando en los portaobjetos teñidos con tinción de Gram se observó flora mixta grampositiva y negativa, se añadieron unas gotas del frasco a una placa de agar sangre con colistina y ácido nalidíxico para seleccionar la flora grampositiva. En caso de observarse levaduras se añadieron unas gotas a una placa de agar Saboureaud con cloranfenicol. Transcurridas 24 horas, se realizó una primera lectura de las placas incubadas en aerobiosis y a las 48 horas las incubadas en anaerobiosis. Si el microorganismo aislado era patógeno se procedió a su identificación y a la determinación de su sensibilidad antibiótica por los métodos habituales. La detección de cepas productoras de blee se efectuó mediante la observación del antibiograma. Se consideró el aislamiento de estas cepas cuando se produjo una reducción de la sensibilidad de la cepa sembrada a diferentes antibióticos beta-lactámicos, tales como cefalosporinas de tercera generación, monobactamos y combinaciones de beta-lactámicos más inhibidores de beta-lactamasas (amoxicilina + ácido clavulánico, piperacilina + tazobactam y ceftazidima + ácido clavulánico). Tal como se ha comentado anteriormente, existen diversas clases de blee, las cuales muestran espectros de hidrólisis muy diferentes. Normalmente se presenta resistencia a alguna cefalosporina de tercera generación, sensibilidad a cefoxitina y resistencia a ampicilina y carboxipenicilinas. No siempre se manifiesta de forma clara la resistencia a cefalosporinas de tercera generación: mientras algunas cepas aisladas se muestran totalmente resistentes otras pueden mostrarse intermedias e incluso

sensibles. Esto es debido en parte al efecto inóculo. Adicionalmente se realiza un test de sinergia en doble disco. Éste consiste en colocar los discos de cefalosporinas de tercera generación y ácido clavulánico en un antibiograma a una distancia de 3 centímetros, y observar si se produce sinergia con esta combinación. El objetivo de este test es diferenciar las ampicilinasas de las blee, ya que las primeras no son inhibidas por los inhibidores de beta-lactamasas.

Definiciones

Bacteriemia

La bacteriemia se define como la presencia de bacterias viables en sangre detectada mediante hemocultivo (1).

Bacteriemia primaria

La bacteriemia primaria se caracteriza por el aislamiento de un microorganismo en el hemocultivo que no guarda relación con ningún otro foco infeccioso.

Bacteriemia secundaria

La bacteriemia secundaria se caracteriza por el aislamiento de un microorganismo en el hemocultivo relacionado con la presencia de una infección a distancia (foco de sepsis).

Lugar de adquisición de la bacteriemia

Las bacteriemias se han definido tradicionalmente como comunitarias, cuando su detección se produce en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario, o nosocomiales, cuando la detección se produce con posterioridad a este periodo de tiempo.

Bacteriemia asociada a asistencia sanitaria extrahospitalaria

En esta categoría se incluyen las bacteriemias secundarias a un procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria, las bacteriemias en pacientes ambulatorios portadores de sondas urinarias y catéteres intravenosos, las bacteriemias en pacientes en hemodiálisis crónica y en diálisis peritoneal y las bacteriemias en pacientes ingresados en residencias de ancianos y en centros de larga estancia.

Bacteriemia de adquisición en una UCI

Se define como bacteriemia de adquisición en una UCI cuando su detección se produce con posterioridad a las primeras 48 horas del ingreso en esta unidad.

Episodio de bacteriemia posterior

Se define como la presencia de bacterias viables en sangre detectada mediante hemocultivo con posterioridad al episodio original.

Bacteriemia polimicrobiana

La bacteriemia se definió como polimicrobiana cuando se produjo el aislamiento adicional de microorganismos en el hemocultivo.

Neutropenia grave

Se definió como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500/ μ L (111).

Neutropenia absoluta o agranulocitosis

Se definió como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 100/ μ L (111).

Las patologías de base se consideraron cuando constaron en la historia médica del paciente.

Tratamiento antibiótico empírico

Tratamiento antibiótico administrado previamente a disponer de los resultados del estudio microbiológico.

Tratamiento antibiótico empírico adecuado

Se definió como tratamiento antibiótico empírico adecuado la administración de antimicrobianos que mostraron actividad in vitro frente a la cepa aislada en hemocultivo a la dosis, frecuencia y vía de administración correctas (112).

Tratamiento antibiótico empírico inadecuado

Se definió como tratamiento antibiótico empírico inadecuado cuando el tratamiento antibiótico no cumplió con la definición anterior.

Tratamiento antibiótico definitivo

Tratamiento antibiótico administrado cuando los resultados del estudio microbiológico estuvieron disponibles.

Para la valoración del tratamiento antibiótico definitivo se excluyeron aquellos pacientes que fallecieron previamente a disponer de los resultados del estudio microbiológico.

Tratamiento antibiótico definitivo adecuado

Se definió como tratamiento antibiótico definitivo adecuado la administración de antimicrobianos que mostraron actividad in vitro frente a la cepa aislada en hemocultivo a la dosis, frecuencia y vía de administración correctas (112).

Tratamiento antibiótico definitivo inadecuado

Se definió como tratamiento antibiótico definitivo inadecuado cuando el tratamiento antibiótico no cumplió con la definición anterior.

Aislamiento de contacto

Comprende las medidas dirigidas a prevenir la difusión de agentes altamente transmisibles o de importancia epidemiológica, que se propagan fundamentalmente a través del contacto íntimo o directo. Se basa en el empleo de habitación individual, mascarilla para aquellos que entren en contacto estrecho con el paciente, bata si existe riesgo de mancharse con muestras biológicas o material infectado, y guantes para el manejo de ello.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva

Como estadística descriptiva se calcularon las frecuencias para las variables categóricas, las medias y los intervalos de confianza para las variables cuantitativas continuas, y las medianas y sus rangos para las variables cuantitativas ordinales.

Para la comparación de medias entre dos muestras independientes se utilizó la prueba T de Student para las variables que siguieron una distribución normal, o la prueba no paramétrica de "U" de Mann-Whitney para las variables que no siguieron una distribución normal. Para las variables dicotómicas, se calcularon las proporciones mediante las tablas de contingencia, y a nivel estadístico se utilizó el test de χ^2 y el test exacto de Fischer.

Todos los contrastes realizados fueron bilaterales.

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. En el tratamiento estadístico de los datos se utilizó la aplicación estadística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 12.0 para Windows del Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona.

Análisis de regresión logística binomial

La regresión logística binomial es un modelo que permite predecir la presencia o ausencia de una característica o resultados en función de los valores de un conjunto de variables predictoras.

Se trata de un modelo similar a un modelo de regresión lineal, con la diferencia de que se ha adaptado para modelos en los que la variable dependiente es dicotómica. Este modelo permite obtener una función de unos parámetros que, mediante unos coeficientes, permiten investigar la relación con esta variable dependiente. Los coeficientes de regresión logística se utilizan para estimar la razón de las ventajas ("Odds Ratio (OR) o razón de odds) de cada variable independiente del modelo.

Identificación de los factores de riesgo de adquisición de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia

En este estudio se identificaron las variables de los pacientes con bacteriemia por *E. coli* o *K. pneumoniae* que estaban independientemente relacionadas con el aislamiento de cepas productoras de blee en hemocultivo o los también denominados factores independientes

predictores del aislamiento de cepas productoras de blee en hemocultivo a través de los valores de OR y de sus IC95%.

Previamente al análisis de regresión, se realizó un análisis univariado para identificar las posibles variables que podrían estar relacionadas con la predicción del aislamiento de cepas productoras de blee en hemocultivo y así incluirlas en el modelo.

Identificación de los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee

Se identificaron las variables de los pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de blee que estaban independientemente relacionadas con mortalidad o los también denominados factores independientes predictores de mortalidad a través de los valores de OR y de sus IC95%.

Previamente al análisis de regresión, se realizó un análisis univariado para identificar las posibles variables que podrían estar relacionadas con la predicción de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee y así incluirlas en el modelo.

Análisis independiente de la mortalidad en los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas no productoras de blee

Se identificaron las variables de los pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* no productoras de blee que estaban

independientemente relacionadas con mortalidad o los también denominados factores independientes predictores de mortalidad a través de los valores de OR y de sus IC95%.

Previamente al análisis de regresión, se realizó un análisis univariado para identificar las posibles variables que podrían estar relacionadas con la predicción de mortalidad en los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas no productoras de blee y así incluirlas en el modelo.

Las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que se compararon o una tendencia ($p < 0,15$), junto a las variables que, por conocimientos teóricos o empíricos, se consideró que podían estar relacionadas con la variable dependiente, se utilizaron para la construcción del modelo. No se incluyeron en el análisis multivariado las variables asociadas de forma independiente con la variable dependiente que presentaron un elevado número de casos perdidos. La selección de las variables del modelo se realizó mediante un análisis multivariado y se utilizó como método la inclusión de las variables hacia atrás ("Stepwise regression"), en el que la inclusión de las variables es secuencial y complementada con la exclusión. Una vez introducidas todas las covariables del modelo, se fueron excluyendo secuencialmente las que no presentaron significación estadística y la exclusión de las cuales no hizo variar sustancialmente la razón de verosimilitud ("likelihood ratio") del modelo ni de los coeficientes beta del resto de covariables (variación < 15%).

La magnitud de la asociación entre las variables explicatorias del modelo y la variable dependiente se midió mediante las odds ratios (ORs) y sus correspondientes intervalos de confianza (IC95%).

Una vez diseñado el modelo, se evaluó su validez mediante la estimación de su bondad de ajuste y su capacidad predictora.

Determinación de la calibración del modelo mediante la Bondad de ajuste del modelo o Goodness-of-fit

La calibración de un modelo o bondad de ajuste se define como la exactitud de las predicciones de riesgo hechas por aquel modelo. Es una prueba necesaria y complementaria a las curvas ROC en la evaluación de un modelo predictor, ya que las curvas ROC no son suficiente para poder asegurar que un modelo es buen predictor.

Su evaluación se realiza mediante el test de Goodness-of-fit, que utiliza como estadística el test χ^2 o test Hosmer Lemeshow, el cual determina el grado de concordancia entre las frecuencias de la variable estimadas o predichas por el modelo y las frecuencias de la variable observadas, entre los diferentes intervalos de éste. En esta prueba estadística, un valor de p elevado o no significativo indica que no hay discrepancias entre el estado observado y el predicho por el modelo.

Estimación de la capacidad predictora de los modelos

La estimación de la capacidad de discriminación de los modelos predictores se realizó mediante la construcción de la curva ROC, una herramienta estadística que permite visualizar la capacidad diagnóstica del modelo a la hora de distinguir entre los pacientes con una determinada

característica y los que no la presentan. La curva nos permite determinar, para todos los puntos de corte del modelo, la probabilidad de que prediga correctamente un valor positivo.

Para su obtención, se representan las diferentes sensibilidades de cada valor individual de corte frente al valor correspondiente de 1-especificidad.

El modelo ideal debería tener una sensibilidad y especificidad del 100%, lo que correspondería al punto situado en el extremo izquierdo de la gráfica.

Se obtuvo una medida global de la capacidad discriminatoria del test calculando la correspondiente área bajo la curva (AUC) de la curva ROC.

El valor puede oscilar entre 0 y 1. Un valor de AUC superior a 0,8 se considera como muy bueno, valores entre 0,6 y 0,8 aceptables y valores inferiores a 0,6 pobres.

Para la realización de la curva ROC se creó una nueva variable de probabilidad, con un valor de entre 0 y 1, que representa la probabilidad de presentar la variable dependiente de cada individuo de la serie en función de los valores individuales de las variables incluidas en el modelo. Esta nueva variable es la que se incluirá como variable de contraste en la curva ROC. El AUC de la curva y su significación estadística determinará la capacidad discriminatoria del modelo entre los pacientes que presentaron la característica y los que no.

Análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier

En este estudio se realizaron dos curvas de supervivencia. La primera de ellas analizó el tiempo desde el aislamiento de la cepa en hemocultivo hasta el fallecimiento en los casos y en los controles.

La segunda de ellas analizó el tiempo desde el ingreso hasta el fallecimiento en los casos y en los controles.

El análisis de la supervivencia estudia una variable respuesta definida como el periodo de tiempo que tarda en suceder un determinado suceso, sea éste beneficioso o perjudicial. En general, a cualquier tiempo de interés se le denomina tiempo de supervivencia, a pesar de que no represente el tiempo hasta la muerte. Esta denominación viene establecida debido a que esta técnica estadística se diseñó para el análisis de la supervivencia en pacientes oncológicos.

El análisis de supervivencia permite hacer el seguimiento de cada paciente durante un periodo de tiempo determinado y recoger el intervalo de tiempo que transcurre entre el suceso (aislamiento de la cepa en hemocultivo, ingreso) y el suceso final (fallecimiento).

Este análisis presenta una característica que lo diferencia claramente del resto de análisis estadísticos y que consiste en que algunos individuos experimentan el suceso final mientras que otros no. Este hecho conduce a que el tiempo de supervivencia de los sujetos que no lo han experimentado sea desconocido.

La probabilidad de supervivencia se puede estimar de manera no paramétrica en base al tiempo de observación usando el método de Kaplan-Meyer. Este método actualiza la estimación de la función de supervivencia en cada momento en el que aparece el suceso, es decir, calcula la proporción de sucesos que se observan en ese día.

La curva de supervivencia es una representación de la probabilidad de supervivencia acumulada frente al tiempo y es una herramienta que de manera gráfica y visual permite resumir los datos y estimar claramente la media del tiempo que tarda en aparecer el suceso (113).

Los diferentes puntos de la curva se calculan usando el concepto de probabilidad condicional de sobrevivir, que, en estadística, se calcula gracias a una ley multiplicativa de las probabilidades. A lo largo del tiempo salen del estudio los pacientes que presentan el suceso que, en nuestro caso, serían los pacientes que fallecen, y los casos en los que finaliza la observación por otras causas, denominados casos incompletos.

A pesar de que la tasa de supervivencia calculada en la muestra para cada instante individual es una estimación poco exacta del valor real, el producto final de muchas tasas constituye una estimación bastante precisa de la curva de supervivencia.

Comparación de curvas de supervivencia. Prueba no paramétrica o prueba del logaritmo del rang o log-rank²

La prueba paramétrica de log-rank² es la más ampliamente utilizada para comparar dos o más curvas de supervivencia (113). En nuestro caso las curvas comparadas pertenecen a dos grupos de pacientes: los que presentaron bacteriemia por cepas productoras de blee respecto a los que presentaron bacteriemia por cepas de la misma especie no productoras de blee.

Este método calcula para cada tiempo el número de sucesos terminales que se esperará asumiendo que no hay diferencias entre ambos grupos.

Se obtiene un valor final que se puede comparar mediante un distribución de χ^2 y permite obtener un valor de p para valorar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las dos curvas.

FACTORES DE RIESGO DE ADQUISICIÓN
DE CEPAS PRODUCTORAS DE BLEE

BACTERIEMIA

AISLAMIENTO POSTERIOR DE CEPAS
PRODUCTORAS DE BLEE

RESULTADO CLINICO

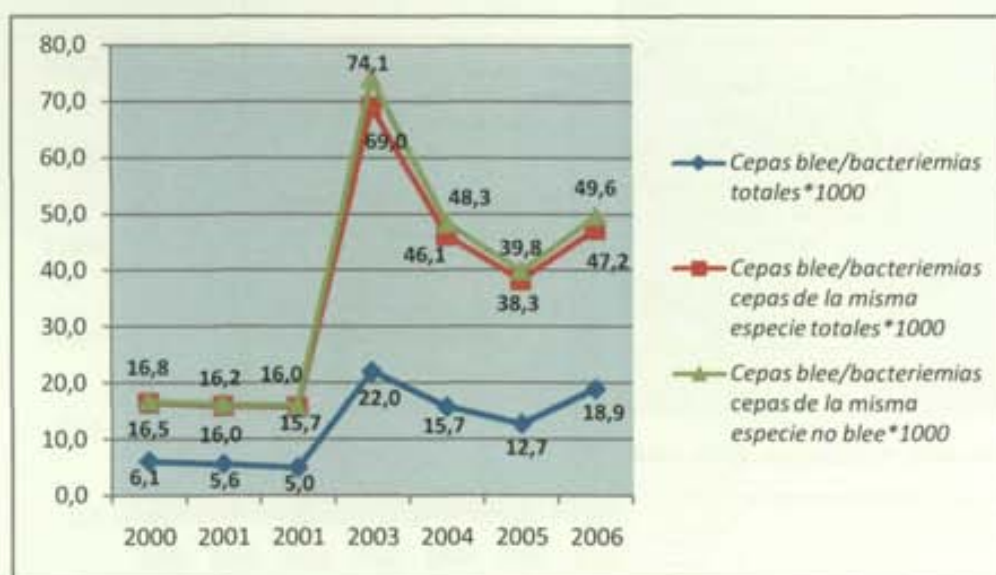
Resultados

1. Epidemiología

Episodios de bacteriemia por cepas productoras de blee

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	TOTAL
Cepas blee/bacteriemias totales*1000	6,1	5,6	5,0	22,0	15,7	12,7	18,9	12,7
-intrahospitalarias	5,4	9,8	6,8	43,0	24,4	9,7	29,7	18,9
-extrahospitalarias	6,5	3,0	3,2	5,6	8,6	15,6	12,5	8,0
Cepas blee/bacteriemias cepas de la misma especie (blee + no blee)*1000	16,5	16,0	15,7	69,0	46,1	38,3	47,2	36,7
-intrahospitalarias	19,6	47,6	35,7	222,2	118,6	44,1	98,6	84,8
-extrahospitalarias	15,3	6,8	7,4	13,4	19,0	35,5	27,3	18,2
Cepas blee/bacteriemias cepas de la misma especie no blee*1000	16,8	16,2	16,0	74,1	48,3	39,8	49,6	38,1
-intrahospitalarias	20,0	54,1	37,0	292,7	134,6	50,0	114,8	95,8
-extrahospitalarias	15,5	6,9	7,5	13,6	19,4	36,8	28,1	18,6

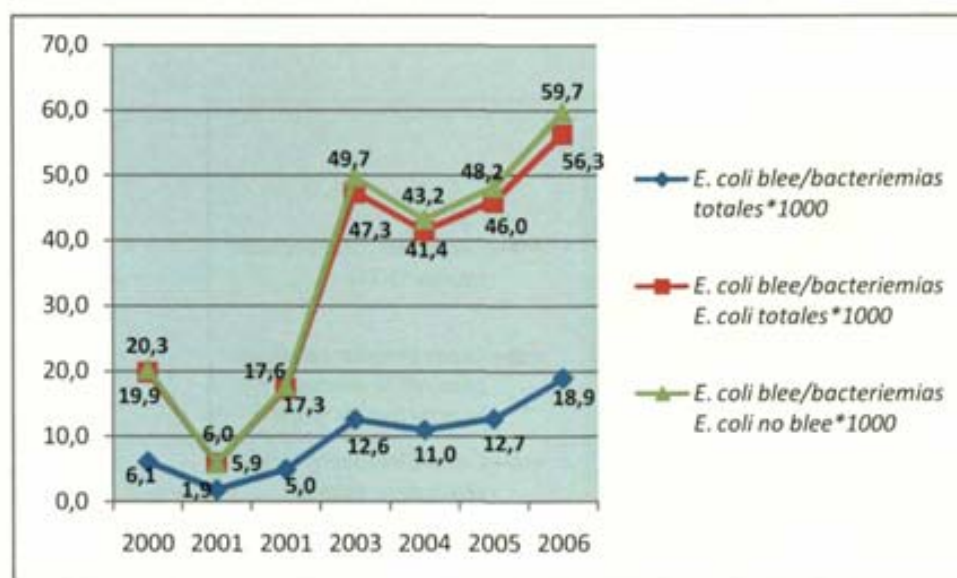
Bacteriemias por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de blee (episodios por 1000)



Episodios de bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	TOTAL
<i>E. coli</i> blee/bacteriemias totales*1000	6,1	1,9	5,0	12,6	11,0	12,7	18,9	10,1
-intrahospitalarias	5,4	0,0	6,8	28,7	13,9	9,7	29,7	13,9
-extrahospitalarias	6,5	3,0	3,2	0,0	8,6	15,6	12,5	7,2
<i>E. coli</i> blee/bacteriemias cepas de la misma especie (blee + no blee)* 1000	19,9	5,9	17,3	47,3	41,4	46,0	56,3	34,5
-intrahospitalarias	30,3	0,0	52,6	222,2	105,3	63,8	137,3	91,2
-extrahospitalarias	16,9	7,2	7,4	0,0	22,9	39,4	30,9	18,0
<i>E. coli</i> blee/bacteriemias cepas de la misma especie no blee*1000	20,3	6,0	17,6	49,7	43,2	48,2	59,7	35,7
-intrahospitalarias	31,3	0,0	55,6	296,3	117,6	76,9	170,7	105,5
-extrahospitalarias	17,2	7,3	7,5	0,0	23,4	41,0	31,8	18,3

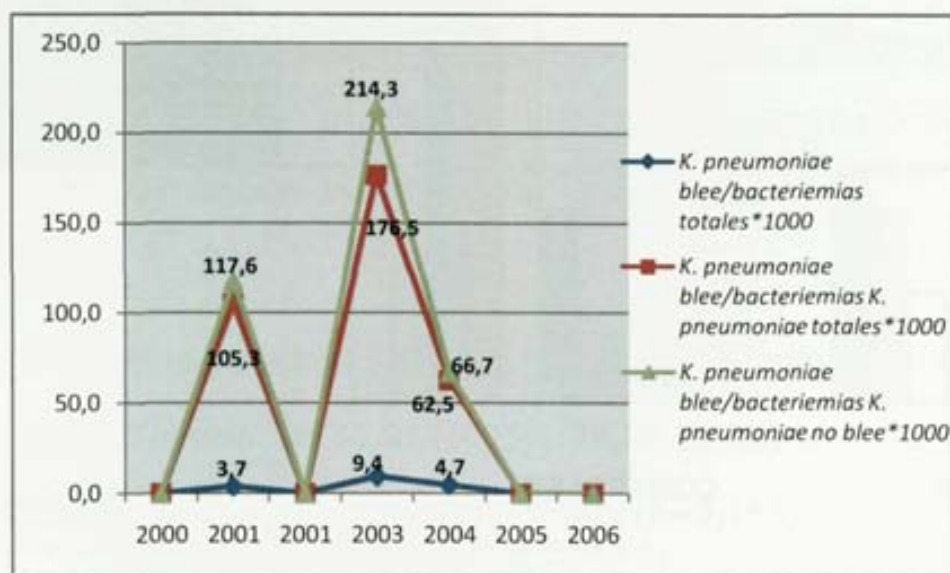
Bacteriemias por cepas de *E. coli* productoras de blee (episodios por 1000)



Episodios de bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	TOTAL
<i>K. pneumoniae</i> blee/bacteriemias totales*1000	0,0	3,7	0,0	9,4	4,7	0,0	0,0	2,6
-intrahospitalarias	0,0	9,8	0,0	14,3	10,5	0,0	0,0	5,0
-extrahospitalarias	0	0	0	5,6	0,0	0,0	0,0	0,8
<i>K. pneumoniae</i> blee/bacteriemias cepas de la misma especie (blee + no blee)*1000	0,0	105,3	0,0	176,5	62,5	0,0	0,0	48,7
-intrahospitalarias	0,0	181,8	0,0	222,2	142,9	0,0	0,0	70,9
-extrahospitalarias	0,0	0,0	0,0	125,0	0,0	0,0	0,0	20,2
<i>K. pneumoniae</i> blee/bacteriemias cepas de la misma especie no blee*1000	0,0	117,6	0,0	214,3	66,7	0,0	0,0	51,2
-intrahospitalarias	0,0	222,2	0,0	285,7	166,7	0,0	0,0	76,3
-extrahospitalarias	0,0	0,0	0,0	142,9	0,0	0,0	0,0	20,6

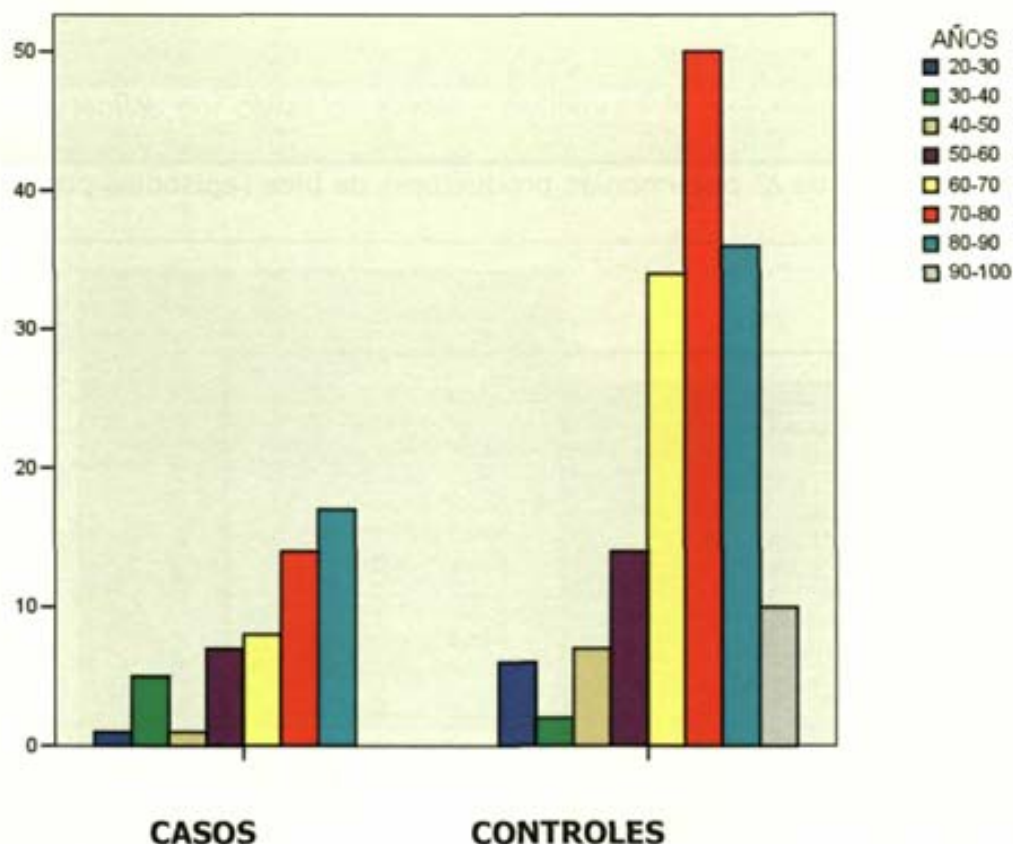
Bacteriemias por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee (episodios por 1000)



2. Datos demográficos

	CASOS n=53 (%)	CONTROLES n=159 (%)	p	TOTAL n=212
Sexo (hombres)	36 (67,9%)	71 (44,7%)	0,004	107 (50,5%)
Edad	69,11 (IC95%:64,65-73,58)	71,14 (IC95%:68,72-73,56)	0,416	-
Edad > 65 años	37 (17,5%)	115 (54,2%)	0,727	152 (71,7%)

La distribución de frecuencias por rango de edad fue diferente en los casos y en los controles (p=0,035).



Universitat Autònoma de Barcelona

Servei de Biblioteques
Biblioteca de Comunicació
i Hemeroteca General

3. Datos clínicos

3.1. Enfermedad de base

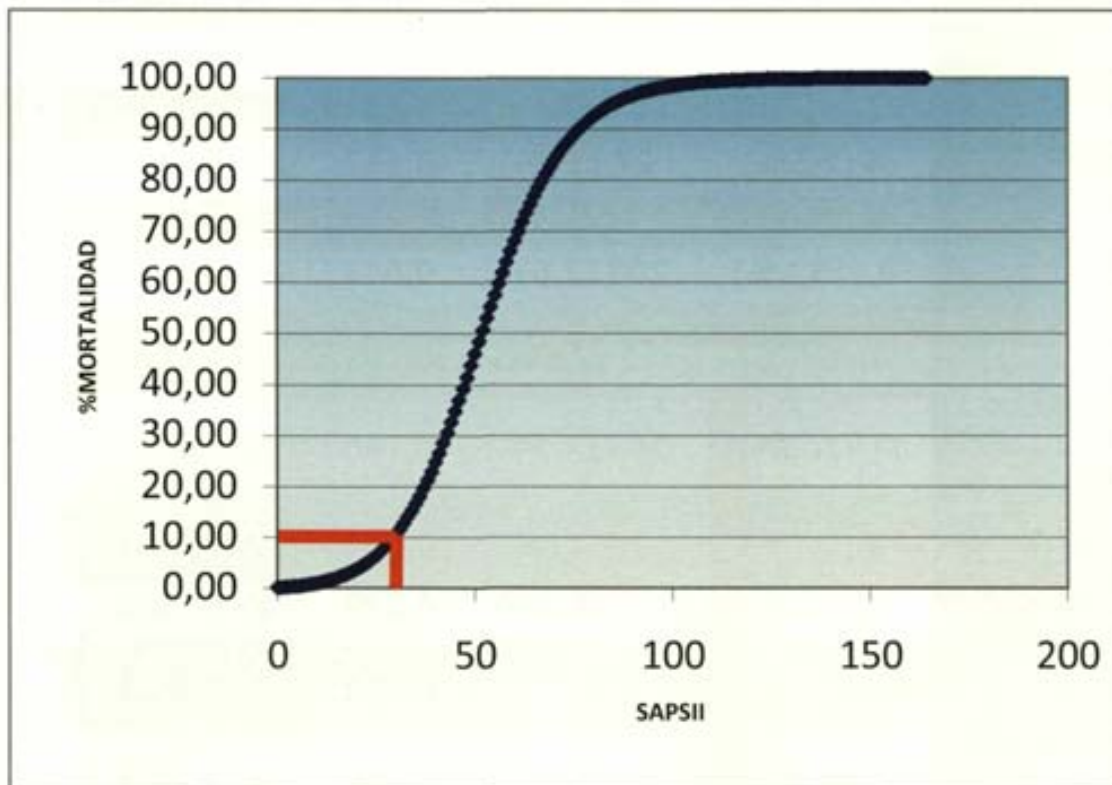
A continuación se describe la patología de base de los pacientes.

Enfermedad de base	CASOS n=53 (%)	CONTROLES n=159 (%)	P	TOTAL n=212 (%)
Tumor sólido	14 (26,4%)	39 (24,5%)	0,855	53 (25,0%)
Enfermedad maligna hematológica	9 (17,0%)	10 (6,3%)	0,026	19 (9,0%)
Hipertensión	22 (41,5%)	78 (49,1%)	0,427	100 (47,2%)
Dislipemia	4 (7,5%)	27 (17%)	0,117	31 (14,6%)
Diabetes	16 (30,2%)	34 (21,4%)	0,196	50 (23,6%)
EPOC	8 (15,1%)	20 (12,6%)	0,643	28 (13,2%)
Insuficiencia cardiaca	1 (1,9%)	12 (7,5%)	0,193	13 (6,1%)
Insuficiencia renal	11 (20,8%)	21 (13,2%)	0,190	32 (15,1%)
Insuficiencia hepática	3 (5,7%)	4 (2,5%)	0,370	7 (3,3%)
Hepatitis C	2 (3,8%)	13 (8,2%)	0,279	15 (7,1%)
Infección por VIH	2 (3,8%)	3 (1,9%)	0,433	5 (2,4%)
Trasplante renal	2 (3,8%)	2 (1,3%)	0,261	4 (1,9%)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

El índice de gravedad SAPS II calculado en el momento del ingreso adquirió el valor de 30,53 (IC95%:28,20-32,86) en los casos y de 28,81 (IC95%:27,19-30,43) en los controles (p=0,153).

El valor del índice de gravedad SAPS II en las 24 o 48 horas previas a la extracción de la muestra para hemocultivo que resultó positivo para las cepas procedentes de los pacientes incluidos en el estudio fue de 32 (IC95%:29,57-34,43) en los casos y de 28,91 (IC95%:27,42-30,39) en los controles ($p=0,030$).



3.2. Características de la asistencia sanitaria

Un total de 40 (75,5%) de los 53 casos y 148 (93,1%) de los 159 controles tuvieron una asistencia hospitalaria de carácter urgente ($p=0,002$).

A continuación se describe el diagnóstico de los pacientes.

DIAGNOSTICO	CASOS n=53 (%)	CONTROLES n=159 (%)	p	TOTAL n=212 (%)
Infección del tracto urinario vías bajas	8 (15,1%)	35 (22%)	NS	43 (20,3%)
Pielonefritis	1 (1,9%)	25 (15,7%)	0,007	26 (12,3%)
Shock séptico	4 (7,5%)	9 (5,7%)	NS	13 (6,1%)
Colangitis	2 (3,8%)	5 (3,1%)	NS	7 (3,3%)
Infección bronquial	0 (0%)	6 (3,8%)	NS	6 (2,8%)
Neumonía extrahospitalaria	3 (5,7%)	3 (1,9%)	NS	6 (2,8%)
Neutropenia febril	0 (0%)	6 (3,8%)	NS	6 (2,8%)
Bacteriemia	4 (7,5%)	1 (0,6%)	0,015	5 (2,4%)
Colecistitis aguda	1 (1,9%)	4 (2,5%)	NS	5 (2,4%)
Suboclusión intestinal	2 (3,8%)	3 (1,9%)	NS	5 (2,4%)
Encefalopatía hepática	1 (1,9%)	3 (1,9%)	NS	4 (1,9%)
Administración quimioterapia	3 (5,7%)	1 (0,6%)	0,049	4 (1,9%)
Coledocolitiasis	0 (0%)	3 (1,9%)	NS	3 (1,4%)
Gastroenteritis aguda	1 (1,9%)	2 (1,3%)	NS	3 (1,4%)
Hemorragia digestiva alta	1 (1,9%)	2 (1,3%)	NS	3 (1,4%)
Linfoma Hodgkin	1 (1,9%)	0 (0%)	NS	1 (0,5%)

DIAGNOSTICO	CASOS n=53 (%)	CONTROLES n=159 (%)	p	TOTAL n=212 (%)
Adenocarcinoma endometrio	0 (0%)	2 (1,3%)	NS	2 (0,9%)
Edema agudo pulmón	0 (0%)	2 (1,3%)	NS	2 (0,9%)
EPOC	1 (1,9%)	1 (0,6%)	NS	2 (0,9%)
Fiebre de origen desconocido	0 (0%)	2 (0,9%)	NS	2 (1,3%)
Hemorragia cerebral	2 (3,8%)	0 (0%)	0,062	2 (0,9%)
Insuficiencia renal	0 (0%)	2 (1,3%)	NS	2 (0,9%)
Leucemia aguda	2 (3,8%)	0 (0%)	0,062	2 (0,9%)
Linfoma no Hodgkin	1 (1,9%)	1 (0,6%)	NS	2 (0,9%)
Neoplasia recto	1 (1,9%)	1 (0,6%)	NS	2 (0,9%)
Neoplasia vejiga	1 (1,9%)	1 (0,6%)	NS	2 (0,9%)
Neumonía intrahospitalaria	2 (3,8%)	0 (0%)	0,062	2 (0,9%)
Pancreatitis	0 (0%)	2 (1,3%)	NS	2 (0,9%)
Prostatitis	0 (0%)	2 (1,3%)	NS	2 (0,9%)
Síndrome emético	0 (0%)	2 (1,3%)	NS	2 (0,9%)
Trasplante renal	1 (1,9%)	1 (0,6%)	NS	2 (0,9%)
Microadenoma hipofisario	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Nefrostomía (pérdida)	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Neoplasia colon	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)

DIAGNOSTICO	CASOS n=53 (%)	CONTROLES n=159 (%)	p	TOTAL n=212 (%)
Abscesos hepáticos	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Absceso intraabdominal postquirúrgico	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Adenocarcinoma cardias	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Adenocarcinoma esófago	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Accidente vascular cerebral	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Adenocarcinoma sigma	1 (1,9%)	0 (0%)	NS	1 (0,5%)
Ampuloma	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Ángor inestable	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Apendicitis	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Ascitis	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Carcinoma hepatocelular	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Colitis ulcerosa	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Colostomía (atención)	1 (1,9%)	0 (0%)	NS	1 (0,5%)
Crisis tirotoxicas	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Debut diabético	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Neoplasia pulmón	1 (1,9%)	0 (0%)	NS	1 (0,5%)
Pseudoaneurisma femoral	1 (1,9%)	0 (0%)	NS	1 (0,5%)
Psiquiátrico	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Tumor renal	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Viriasis	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Diagnóstico no especificado	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)

DIAGNOSTICO	CASOS n=53 (%)	CONTROLES n=159 (%)	p	TOTAL n=212 (%)
Deterioro cognitivo	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Escoliosis	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Esofagitis	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Estenosis pilórica	1 (1,9%)	0 (0%)	NS	1 (0,5%)
Fístula enterocutánea	1 (1,9%)	0 (0%)	NS	1 (0,5%)
Fractura pertrocanterea fémur derecho	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Hemicolectomía	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Hemoptisis	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Hidrocefalia	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Inducción al parto	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Infección por <i>Mycobacterium avium</i> spp.	1 (1,9%)	0 (0%)	NS	1 (0,5%)
Insuficiencia cardiaca	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Insuficiencia respiratoria	1 (1,9%)	0 (0%)	NS	1 (0,5%)
Insuficiencia vascular	1 (1,9%)	0 (0%)	NS	1 (0,5%)
Intoxicación por metanol	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Status epiléptico	1 (1,9%)	0 (0%)	NS	1 (0,5%)
Tromboembolismo pulmonar	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)
Trombosis venosa profunda ileo-femoral	0 (0%)	1 (0,6%)	NS	1 (0,5%)

El diagnóstico de ingreso se relacionó con alguna patología infecciosa en 24 (45,3%) casos y en 86 (54,1%) controles (p=0,272).

A continuación se describen los servicios en los que los pacientes recibieron asistencia sanitaria y/o fueron ingresados.

SERVICIO	CASOS n=53 (%)	CONTROLES n=159 (%)	p	TOTAL n=212 (%)
Urgencias	7 (13,2%)	34 (21,4%)	0,231	41 (19,3%)
Digestología	6 (11,3%)	22 (13,8%)	0,816	28 (13,2%)
UCI	8 (15,1%)	18 (11,3%)	0,474	26 (12,3%)
Cirugía General	7 (13,2%)	11 (6,9%)	0,163	18 (8,5%)
Medicina Interna	3 (5,7%)	15 (9,4%)	0,571	18 (8,5%)
Geriatría	2 (3,8%)	14 (8,8%)	0,368	16 (7,5%)
Urología	2 (3,8%)	8 (5,0%)	1,000	10 (4,7%)
Hematología	8 (15,1%)	5 (3,1%)	0,004	13 (6,1%)
Medicina Infecciosa	1 (1,9%)	8 (5,0%)	0,456	9 (4,2%)
Oncología	1 (1,9%)	8 (5,0%)	0,456	9 (4,2%)
Nefrología	5 (9,4%)	3 (1,9%)	0,025	8 (3,8%)
Cardiología	0 (0%)	3 (1,9%)	0,575	3 (1,4%)
Neumología	2 (3,8%)	1 (0,6%)	0,155	3 (1,4%)
Cirugía Vascular	1 (1,9%)	1 (0,6%)	0,438	2 (0,9%)
Endocrinología	0 (0%)	2 (1,3%)	1,000	2 (0,9%)
COT	0 (0%)	2 (1,3%)	1,000	2 (0,9%)
Ginecología	0 (0%)	2 (1,3%)	1,000	2 (0,9%)
Neurocirugía	0 (0%)	1 (0,6%)	1,000	1 (0,5%)
Neurología	0 (0%)	1 (0,6%)	1,000	1 (0,5%)

UCI:unidad de cuidados intensivos;COT:cirugía ortopédica y traumatológica

La estancia media hospitalaria fue de 35,02 (IC95%:25,73-44,31) en los casos y de 17,66 (IC95%:13,97-21,35) días en los controles ($p<0,001$).

Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos

Un total de 18 (34%) casos fueron trasladados a la UCI en algún momento del ingreso, frente a 27 (17%) controles ($p=0,012$).

En los pacientes que estuvieron ingresados en la UCI, la estancia media fue de 33,44 (IC95%: 17,11-49,77) días en los casos y de 19,30 (IC95%:8,82-29,77) días en los controles ($p=0,037$).

Asimismo, 9 (17,0%) de 53 casos y 7 (4,4%) de 159 controles estuvieron ingresados en la UCI en el momento del aislamiento del microorganismo en hemocultivo ($p=0,005$). Considerando estos pacientes, el número medio de días de ingreso en la UCI previo al aislamiento del microorganismo fue de 28,11 (IC95%:16,76-39,46) en los 9 casos y de 13,43 (IC95%:6,76-20,09) en los 7 controles ($p=0,020$).

Medidas de aislamiento

Se practicaron medidas de aislamiento de contacto a 17 (32,1%) de los 53 casos. No se practicaron medidas de otro tipo de aislamiento en ningún paciente.

Ventilación mecánica

Un total de 13 (24,5%) de 53 casos y 10 (6,3%) de 159 controles recibieron ventilación mecánica de forma previa al aislamiento del microorganismo en hemocultivo ($p=0,001$).

La duración media de ésta fue de 22,69 (IC95%:10,85-34,53) días en los casos y de 10,50 (IC95%:2,27-18,73) días en los controles ($p=0,148$).

Portador de catéter venoso

El número medio de días previo que los pacientes fueron portadores de un catéter fue de 18,81 (IC95%:12,84-24,78) en los casos y de 4,87 (IC95%: 3,58-6,15) en los controles ($p<0,001$).

Días entre el ingreso hospitalario y el aislamiento del agente etiológico de la bacteriemia

El tiempo medio transcurrido entre el ingreso y el aislamiento del microorganismo productor de blee fue de 18,81 (IC95%:12,84-24,78) días en los casos y de 4,87 (IC95%: 3,58-6,15) días en los controles ($p<0,001$).

Intervención quirúrgica

Un total de 11 (20,8%) de los 53 casos y 24 (15,1%) de los 150 controles fueron intervenidos quirúrgicamente ($p=0,393$).

Asimismo, en el total de los casos la intervención quirúrgica tuvo lugar de forma previa al aislamiento de la cepa productora de blee, mientras que esto sucedió en 21 (87,5%) de los controles ($p=0,536$).