

**"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

	NOSOCOMIALES n=34 (%)	COMUNITARIOS n=19 (%)	p	TOTAL n=53 (%)
<b>CARACTERISTICAS DE BASE</b>				
Tumor sólido	11 (32,4%)	3 (15,8%)	0,330	14 (26,4%)
Enfermedad maligna hematológica	8 (23,5%)	1 (5,3%)	0,133	9 (17%)
Hipertensión	15 (44,1%)	7 (36,8%)	1,000	22 (41,5%)
Dislipemia	2 (5,9%)	2 (10,5%)	0,612	4 (7,5%)
Diabetes	10 (29,4%)	6 (31,6%)	1,000	16 (30,2%)
EPOC	7 (20,6%)	1 (5,3%)	0,234	8 (15,1%)
Insuficiencia cardíaca	1 (2,9%)	0	1,000	1(1,9%)
Insuficiencia renal	5 (14,7%)	6 (31,6%)	0,173	11 (20,8%)
Insuficiencia hepática	2 (5,9%)	1 (5,3%)	1,000	3 (5,7%)
Infección por VHC	1 (2,9%)	1 (5,3%)	1,000	2 (3,8%)
Infección por VIH	2 (5,9%)	0	0,531	2 (3,8%)
Trasplante renal	1 (2,9%)	1 (5,3%)	1,000	2 (3,8%)
Neutropenia ( $\leq 500$ )	3 (8,8%)	2 (10,5%)	1,000	5 (9,4%)
Neutropenia absoluta ( $\leq 100$ )	3 (8,8%)	2 (10,5%)	1,000	5 (9,4%)
SAPS II	30,15 (IC95%:27,14-33,16)	31,21 (IC95%:27,20-35,22)	0,446	-
SAPS II 24-48 h previas a extracción muestra HC	32,44 (IC95%:29,25-35,63)	31,21 (IC95%:27,20-35,22)	0,629	-
Corticoides	18 (52,9%)	4 (21,1%)	0,041	22 (41,5%)
Citostáticos	9 (26,5%)	1 (5,3%)	0,076	10 (18,9%)
Inmunosupresores	1 (2,9%)	1 (5,3%)	1,000	2 (3,8%)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica;HC:hemocultivo

## Episodio de bacteriemia

	NOSOCOMIALES n=34 (%)	COMUNITARIOS n=19 (%)	p	TOTAL n=53 (%)
<b>BACTERIEMIA</b>				
<i>E. coli</i>	25 (73,5%)	17 (89,5%)	0,290	42 (79,2%)
Primaria	5 (14,7%)	1 (5,3%)	0,402	6 (11,3%)
Monomicrobiana	27 (79,4%)	16 (84,2%)	1,000	43 (81,1%)
<b>FOCO BACTERIEMIA SECUNDARIA</b>	<b>n=29</b>	<b>n=18</b>		<b>n=47</b>
Urinario	9 (31%)	19 (55,6%)	0,130	19 (40,4%)
Quirúrgico de órgano o de espacio	3 (10,3%)	1 (5,6%)	1,000	4 (8,5%)
Neumonía	2 (6,9%)	1 (5,6%)	1,000	3 (6,4%)
Vías respiratorias bajas (excluida neumonía)	1 (3,4%)	0	1,000	1 (2,1%)
Asociada a dispositivo intravascular	9 (31%)	0	0,008	9 (19,1%)
Asociada a dispositivo intravascular con cultivo	1 (3,4%)	0	1,000	1 (2,1%)
Infección no quirúrgica del aparato digestivo	2 (6,9%)	4 (22,2%)	0,185	6 (12,8%)
Origen desconocido	2 (6,9%)	2 (11,1%)	0,631	4 (8,5%)
Aislamiento en foco	18 (62,1%)	10 (55,6%)	0,444	28 (59,6%)



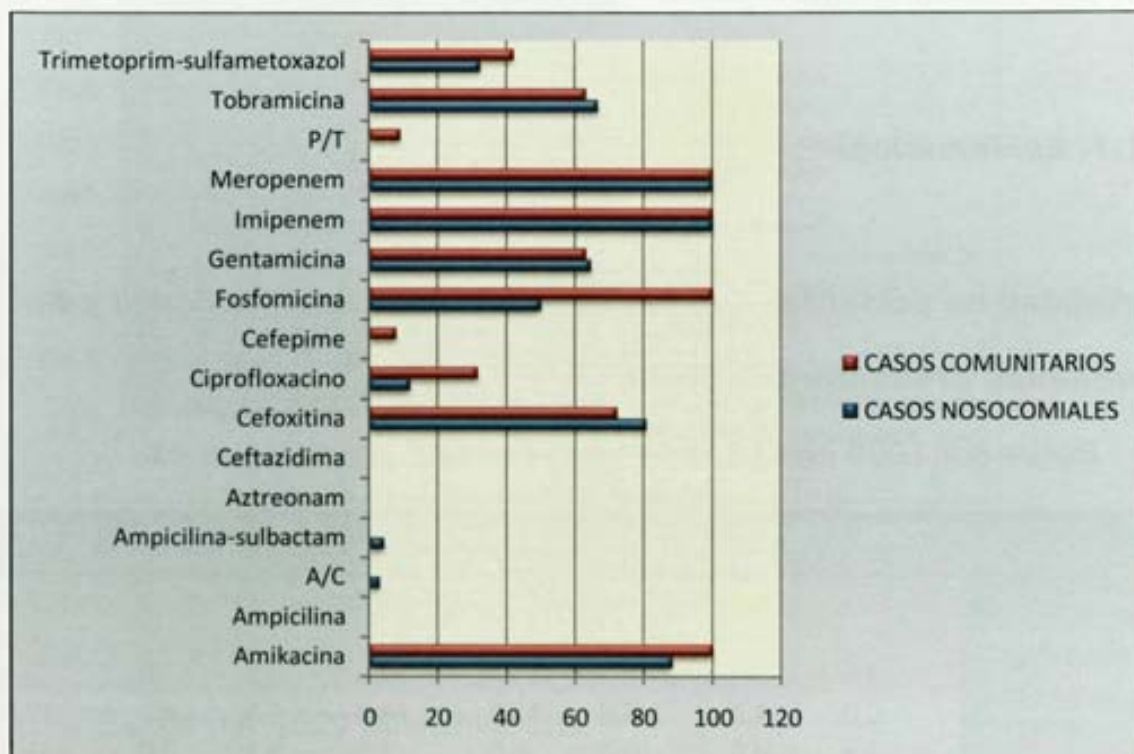
**Sensibilidad frente a los diferentes antimicrobianos de las cepas aisladas en los casos comunitarios y nosocomiales**

ANTIMICROBIANOS TESTADOS	NOSOCOMIALES n=34			COMUNITARIOS n=19			P*
	S	SI	NT	S	SI	NT	
Amikacina	30/34 (88,2%)			19/19 (100%)			0,284
Ampicilina	0/33 (0%)		1/34 (2,9%)	0/19 (0%)			-
A/C	1/34 (2,9%)	12/34 (35,3%)		0/19 (0%)	12/19 (63,2%)		
Ampicilina-sulbactam	1/24 (4,2%)		10/34 (29,4%)	0/8 (0%)		11/19 (57,9%)	1,000
Aztreonam	0/16 (0%)		18/34 (52,9%)	0/13 (0%)	1/13 (7,7%)	6/19 (31,6%)	0,448
Ceftazidima	0/16 (0%)		18/34 (52,9%)	0/13 (0%)	1/13 (7,7%)	6/19 (31,6%)	0,448
Cefoxitina	25/31 (80,6%)	1/31 (3,2%)	3/34 (8,8%)	13/18 (72,2%)	1/18 (5,6%)	1/19 (5,3%)	0,859
Ciprofloxacino	4/34 (11,8%)	4/34 (11,8%)		6/19 (31,6%)	2/19 (10,5%)		0,258
Cefepime	0/16 (0%)		18/34 (52,9%)	1/13 (7,7%)		6/19 (31,6%)	0,448
Fosfomicina	1/2 (50%)		32/34 (94,1%)	3/3 (100%)		16/19 (84,2%)	0,400
Gentamicina	22/34 (64,7%)			12/19 (63,2%)			0,504
Imipenem	34/34 (100%)			19/19 (100%)			-
Meropenem	33/33 (100%)		1/34 (2,9%)	19/19 (100%)			-
P/T	0/16 (0%)	10/16 (62,5%)	18/34 (52,9%)	0/13 (9%)	11/13 (84,6%)	6/19 (31,6%)	0,238
Tobramicina	22/33 (66,7%)	1/33 (3%)	1/34 (2,9%)	12/19 (63,2%)	3/19 (15,8%)		0,257
Trimetoprim-sulfametoxazol	11/34 (32,4%)			8/19 (42,1%)			0,480

S:sensible; SI:sensibilidad intermedia; NT:no testadas

A/C:amoxicilina-clavulánico;P/T:piperacilina-tazobactam

\*p calculada respecto a cepas testadas



Sensibilidad in vitro frente a los diferentes antibióticos testados.

## 10. Mortalidad

### 10.1. Mortalidad cruda

#### 10.1.1. Epidemiología

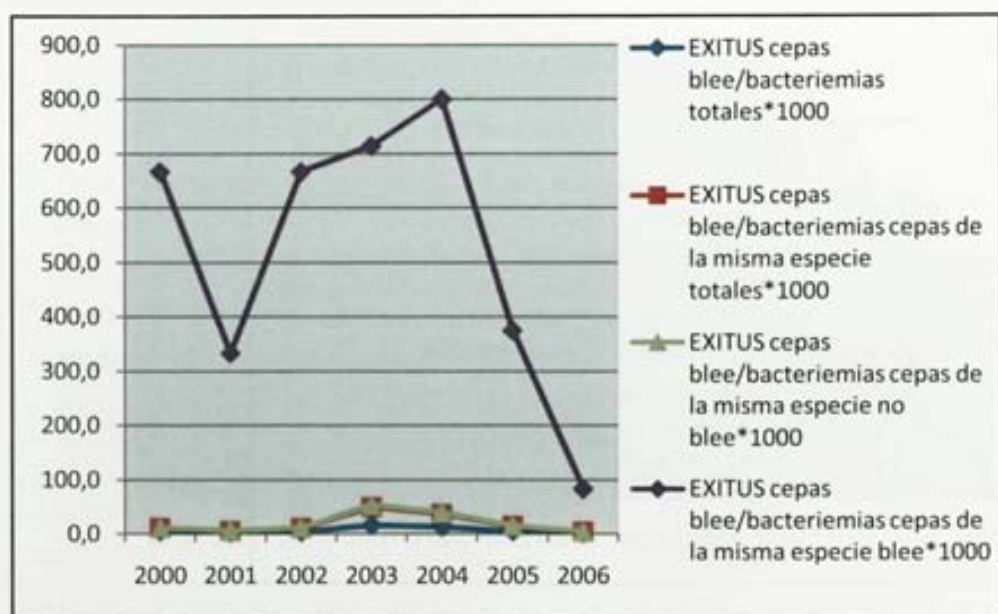
-Mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* y *K.*

*pneumoniae* productoras de blee

Exitus por 1000 episodios de bacteriemia

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	TOTAL
<b>Exitus cepas blee/bacteriemias totales*1000</b>	4,1	1,9	3,3	15,7	12,6	4,8	1,6	6,5
-intrahospitalarias	0,0	4,9	6,8	35,8	24,4	6,5	4,2	12,8
-extrahospitalarias	6,5	0,0	0,0	0,0	2,9	3,1	0,0	1,7
<b>Exitus cepas blee/bacteriemias por cepas de la misma especie (blee + no blee)*1000</b>	11,0	5,3	10,5	49,3	36,9	14,4	3,9	18,7
-intrahospitalarias	0,0	23,8	35,7	185,2	118,6	29,4	14,1	57,4
-extrahospitalarias	15,3	0,0	0,0	0,0	6,3	7,1	0,0	3,8
<b>Exitus cepas blee/bacteriemias por cepas de la misma especie no blee*1000</b>	11,2	5,4	10,6	52,9	38,6	14,9	4,1	19,4
-intrahospitalarias	0,0	27,0	37,0	243,9	134,6	33,3	16,4	64,8
-extrahospitalarias	15,5	0,0	0,0	0,0	6,5	7,4	0,0	3,9
<b>Exitus cepas blee/bacteriemias por cepas de la misma especie blee*1000</b>	666,7	333,3	666,7	714,3	800,0	375,0	83,3	509,4
-intrahospitalarias	0	500,0	1000,0	833,3	1000,0	666,7	142,9	676,5
-extrahospitalarias	1000	0,0	0,0	0,0	333,3	200,0	0,0	210,5

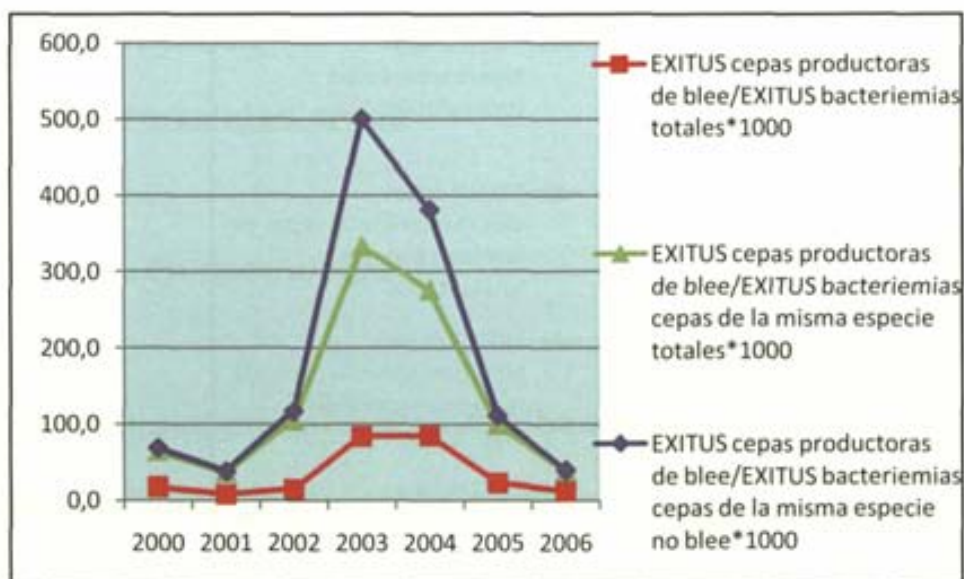




Mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de blee

#### Exitus por 1000 fallecimientos

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	TOTAL
<b>Exitus cepas blee/exitus bacteriemia totales*1000</b>	17,9	8,3	15,2	84,0	85,1	23,1	12,2	34,2
-intrahospitalarias	0,0	13,0	20,4	108,7	132,1	20,0	18,9	42,6
-extrahospitalarias	44,4	0,0	0,0	0,0	24,4	33,3	0,0	15,0
<b>Exitus cepas blee/exitus bacteriemia por cepas de la misma especie (blee + no blee)*1000</b>	64,5	37,0	105,3	333,3	275,9	100,0	38,5	140,6
-intrahospitalarias	0,0	90,9	222,2	454,5	538,5	100,0	58,8	215,0
-extrahospitalarias	125,0	0,0	0,0	0,0	62,5	100,0	0,0	45,5
<b>Exitus cepas blee/exitus bacteriemia por cepas de la misma especie no blee*1000</b>	69,0	38,5	117,6	500,0	381,0	111,1	40,0	163,6
-intrahospitalarias	0,0	100,0	285,7	833,3	1166,7	111,1	62,5	273,8
-extrahospitalarias	142,9	0,0	0,0	0,0	66,7	111,1	0,0	47,6



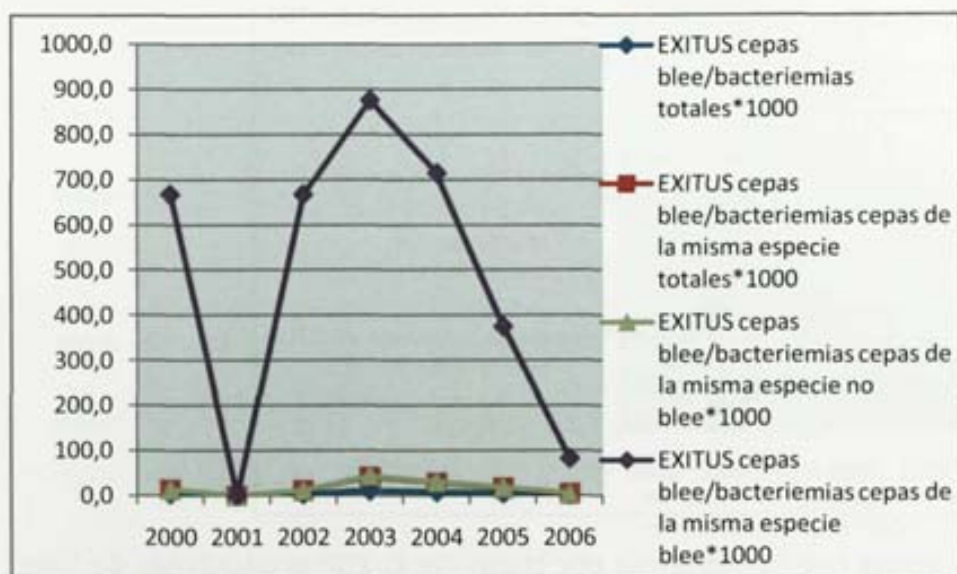
Mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de blee

### -Mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee

Exitus por 1000 episodios de bacteriemia

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	TOTAL
<b>Exitus <i>E. coli</i> blee/bacteriemias totales*1000</b>	4,1	0,0	3,3	11,0	7,8	4,8	1,6	4,8
-intrahospitalarias	0,0	0,0	6,8	25,1	13,9	6,5	4,2	8,9
-extrahospitalarias	6,5	0,0	0,0	0,0	2,9	3,1	0,0	1,7
<b>Exitus <i>E. coli</i> blee/bacteriemias por <i>E. coli</i> (blee + no blee)*1000</b>	13,2	0,0	11,6	41,4	29,6	17,2	4,7	16,4
-intrahospitalarias	0	0,0	52,6	194,4	105,3	42,6	19,6	58,4
-extrahospitalarias	16,9	0,0	0,0	0,0	7,6	7,9	0,0	4,2
<b>Exitus <i>E. coli</i> blee/bacteriemias por <i>E. coli</i> no blee*1000</b>	13,5	0,0	11,8	43,5	30,9	18,1	5,0	17,0
-intrahospitalarias	0,0	0,0	55,6	259,3	117,6	51,3	24,4	67,5
-extrahospitalarias	17,2	0,0	0,0	0,0	7,8	8,2	0,0	4,3
<b>Exitus <i>E. coli</i> blee/bacteriemias por <i>E. coli</i> blee*1000</b>	666,7	0,0	666,7	875,0	714,3	375,0	83,3	476,2
-intrahospitalarias	0,0	0,0	1000,0	875,0	1000,0	666,7	142,9	640,0
-extrahospitalarias	1000,0	0,0	0,0	0,0	333,3	200,0	0,0	235,3

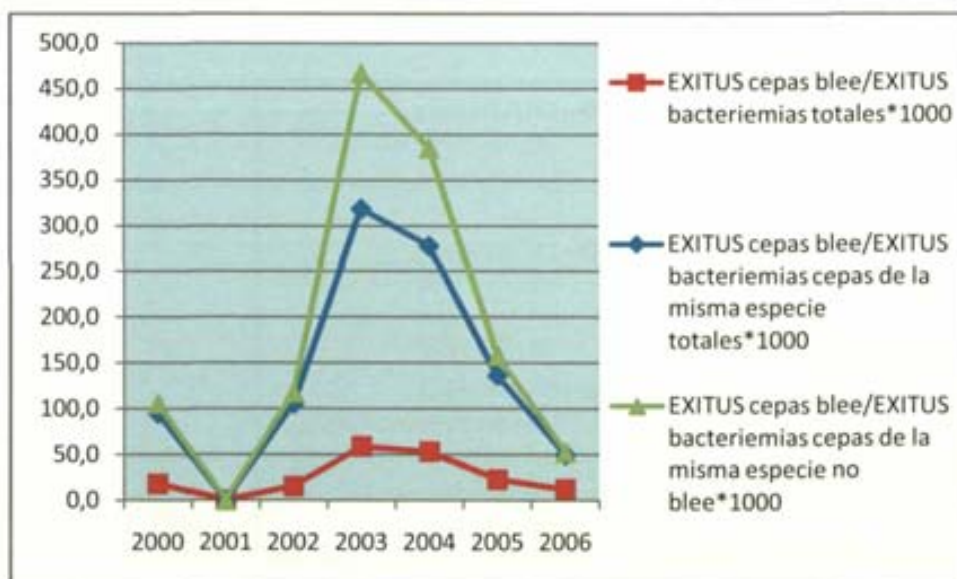




Mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee

#### Exitus por 1000 fallecimientos

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	TOTAL
<b>Exitus <i>E. coli</i> blee/exitus bacteriemias totales*1000</b>	17,9	0,0	15,2	58,8	53,2	23,1	12,2	25,3
-intrahospitalarias	0,0	0,0	20,4	76,1	75,5	20,0	18,9	29,6
-extrahospitalarias	44,4	0,0	0,0	0,0	24,4	33,3	0,0	15,0
<b>Exitus <i>E. coli</i> blee/exitus bacteriemias por <i>E. coli</i> (blee + no blee)*1000</b>	95,2	0,0	105,3	318,2	277,8	136,4	50,0	137,0
-intrahospitalarias	0,0	0,0	333,3	466,7	666,7	153,8	76,9	231,9
-extrahospitalarias	153,8	0,0	0,0	0,0	83,3	111,1	0,0	51,9
<b>Exitus <i>E. coli</i> blee/exitus bacteriemias por <i>E. coli</i> no blee*1000</b>	105,3	0,0	117,6	466,7	384,6	157,9	52,6	158,7
-intrahospitalarias	0,0	0,0	500,0	875,0	2000,0	181,8	83,3	301,9
-extrahospitalarias	181,8	0,0	0,0	0,0	90,9	125,0	0,0	54,8

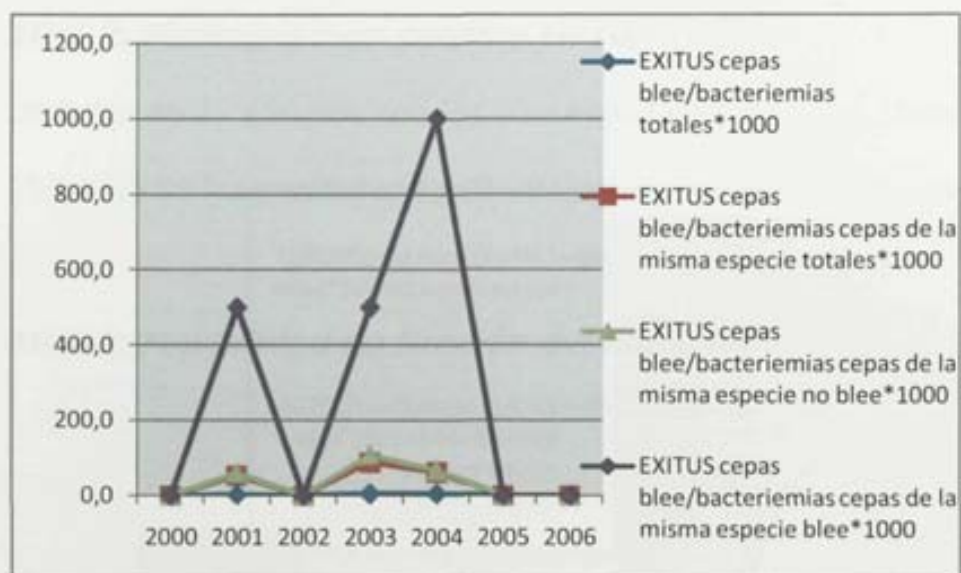


Mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee

### -Mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee

Exitus por 1000 episodios de bacteriemia

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	TOTAL
<b>Exitus <i>K. pneumoniae</i> blee/bacteriemias totales*1000</b>	0,0	1,9	0,0	4,7	4,7	0,0	0,0	1,7
-intrahospitalarias	0,0	4,9	0,0	10,8	10,5	0,0	0,0	3,9
-extrahospitalarias	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Exitus <i>K. pneumoniae</i> blee/bacteriemias por <i>K. pneumoniae</i> (blee + no blee)*1000</b>	0,0	52,6	0,0	88,2	62,5	0,0	0,0	31,0
-intrahospitalarias	0,0	90,9	0,0	166,7	142,9	0,0	0,0	55,1
-extrahospitalarias	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Exitus <i>K. pneumoniae</i> blee/bacteriemias por <i>K. pneumoniae</i> no blee*1000</b>	0,0	58,8	0,0	107,1	66,7	0,0	0,0	32,6
-intrahospitalarias	0,0	111,1	0,0	214,3	166,7	0,0	0,0	59,3
-extrahospitalarias	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Exitus <i>K. pneumoniae</i> blee/bacteriemias por <i>K. pneumoniae</i> blee*1000</b>	0	500,0	0,0	500,0	1000,0	0,0	0,0	636,4
-intrahospitalarias	0	500,0	0,0	750,0	1000,0	0,0	0,0	777,8
-extrahospitalarias	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

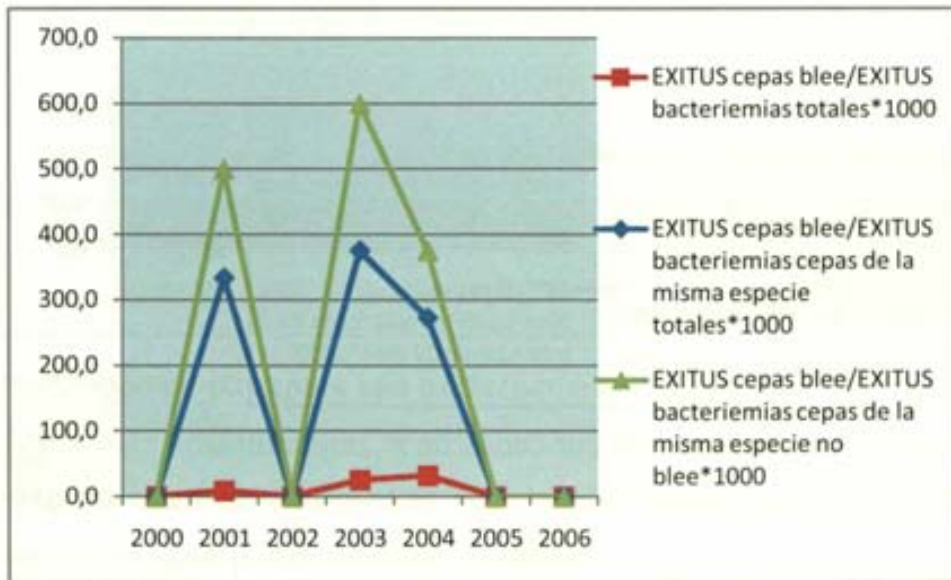


Mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee

#### Exitus por 1000 fallecimientos

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	TOTAL
<b>Exitus <i>K. pneumoniae</i> blee/exitus bacteriemias totales*1000</b>	0,0	8,3	0,0	25,2	31,9	0,0	0,0	8,9
-intrahospitalarias	0,0	13,0	0,0	32,6	56,6	0,0	0,0	13,0
-extrahospitalarias	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Exitus <i>K. pneumoniae</i> blee/exitus bacteriemias por <i>K. pneumoniae</i> (blee + no blee)*1000</b>	0,0	333,3	0,0	375,0	272,7	0,0	0,0	152,2
-intrahospitalarias	0,0	333,3	0,0	428,6	428,6	0,0	0,0	184,2
-extrahospitalarias	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Exitus <i>K. pneumoniae</i> blee/exitus bacteriemias por <i>K. pneumoniae</i> no blee*1000</b>	0,0	500,0	0,0	600,0	375,0	0,0	0,0	179,5
-intrahospitalarias	0,0	500,0	0,0	750,0	750,0	0,0	0,0	225,8
-extrahospitalarias	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0



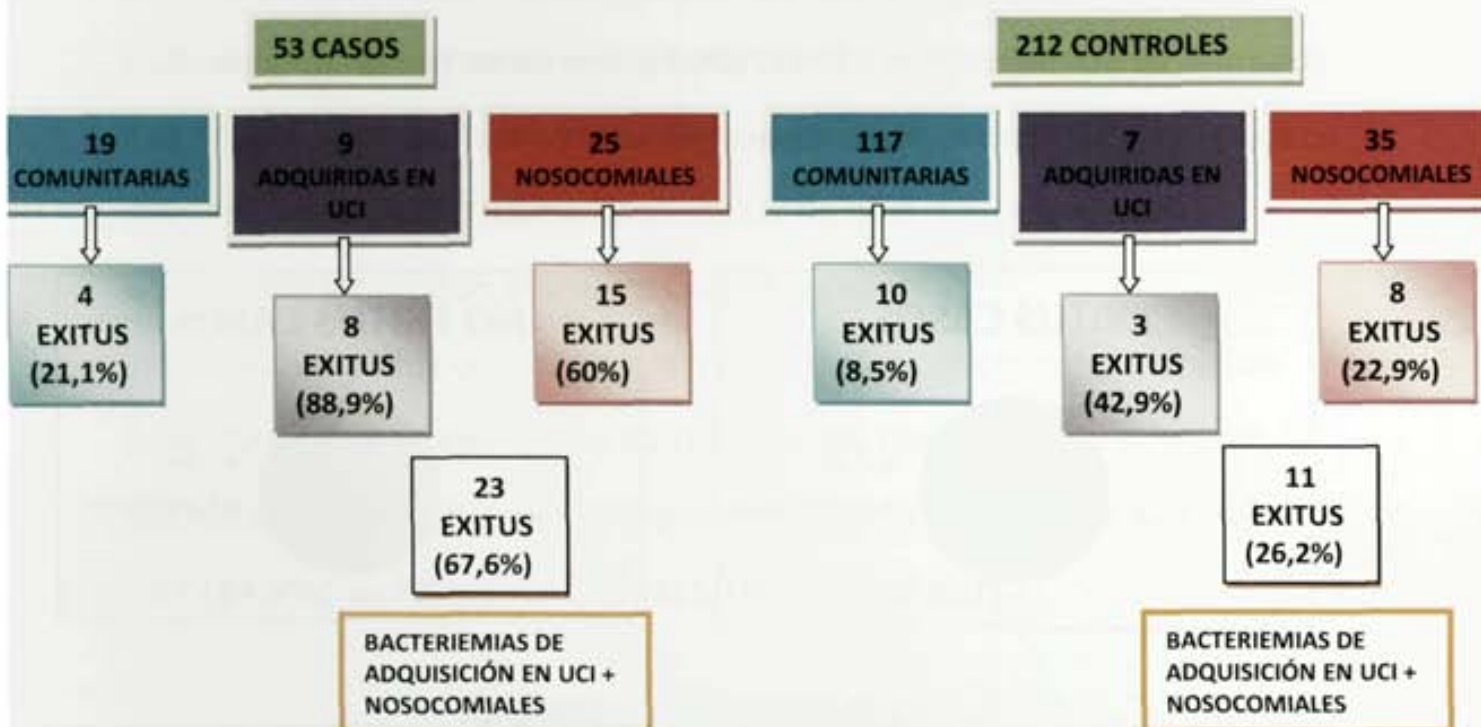


Mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee

### 10.1.2. Mortalidad en casos y en controles

Un total de 27 (50,9%) de los 53 casos fallecieron, en comparación a 21 (13,2%) de los controles ( $p < 0,001$ ).

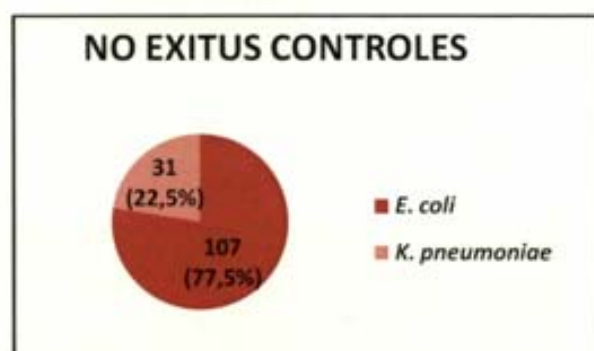
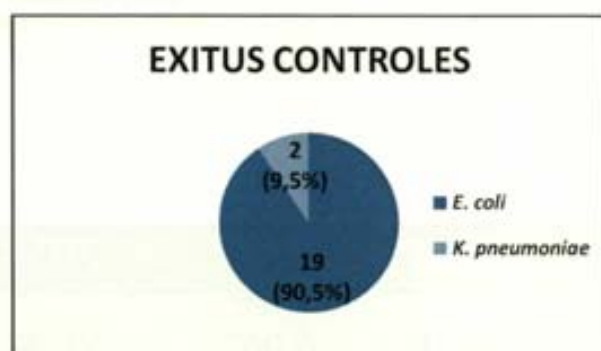
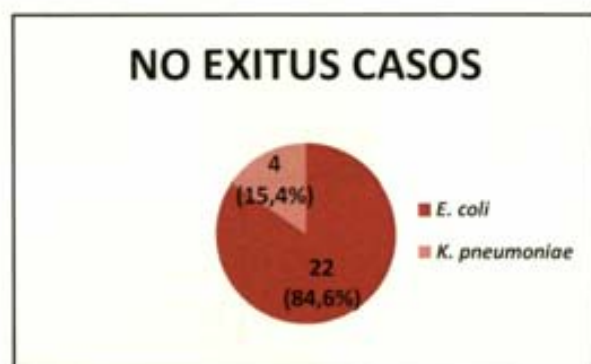
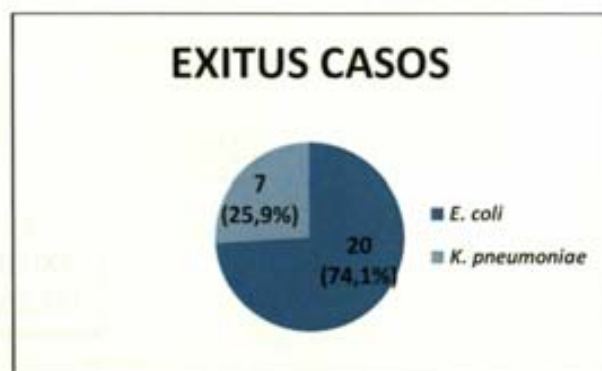
### 10.1.3. Mortalidad en función del lugar de adquisición



	CASOS	CONTROLES	p	TOTAL
NOSOCOMIAL	15/25 (60%)	8/35 (22,9%)	0,007	23/60 (38,3%)
COMUNITARIA	4/19 (21,1%)	10/117 (8,5%)	0,109	14/136 (10,3%)
ADQUIRIDA EN LA UCI	8/9 (99,9%)	3/7 (42,9%)	0,106	11/16 (68,8%)
<b>NOSOCOMIAL+ ADQUIRIDA EN UCI</b>	23/34 (67,6%)	11/42 (26,2%)	<0,001	34/76 (44,7%)

#### 10.1.4. Mortalidad en función de la especie aislada en hemocultivo

De los 27 casos que fallecieron, 20 (74,1%) presentaron bacteriemia por *E. coli* y 7 (25,9%) por *K. pneumoniae*, mientras que de los 26 casos que no fallecieron, 22 (84,6%) presentaron bacteriemia por *E. coli* y 4 (15,4%) por *K. pneumoniae* ( $p=0,501$ ). De igual modo, de los 21 controles que fallecieron, 19 (90,5%) presentaron bacteriemia por *E. coli*, mientras que 2 (9,5%) por *K. pneumoniae*, mientras que de los 138 controles que no fallecieron 107 (77,5%) presentaron bacteriemia por *E. coli* y 31 (22,5%) por *K. pneumoniae* ( $p=0,250$ ).

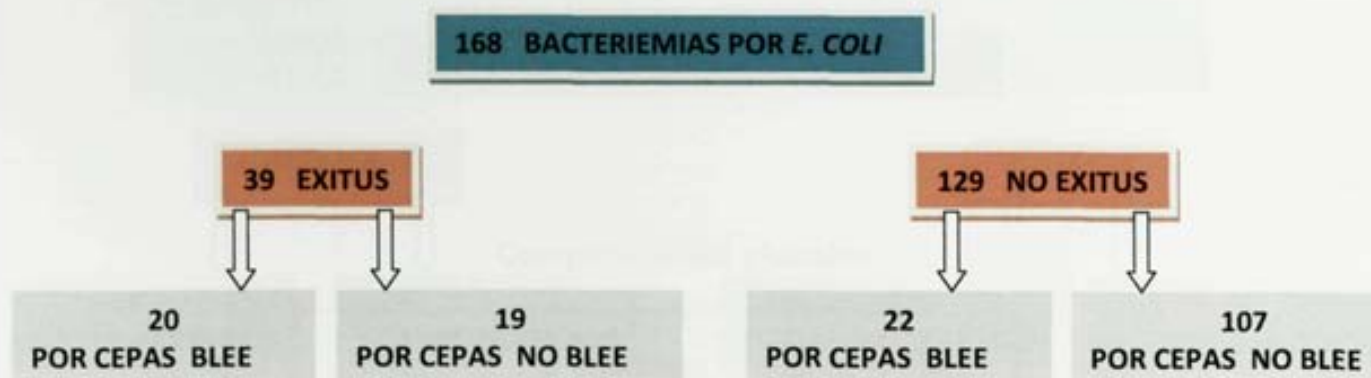




### Bacteriemias por *E. coli*

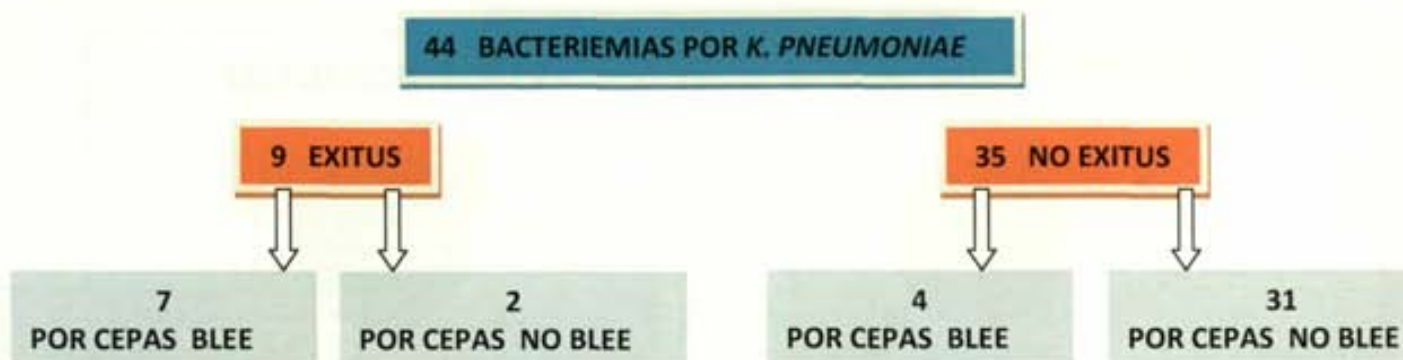
De los 168 episodios totales de bacteriemia por *E. coli*, 39 (23,2%) ocurrieron en pacientes que sí fallecieron mientras que 129 (76,8%) ocurrieron en pacientes que no fallecieron. Del total de 39 pacientes que presentaron bacteriemia por *E. coli* y que fallecieron, en 20 (51,3%) se aislaron cepas productoras de blee, mientras que en 19 (48,7%) se aislaron cepas no productoras de blee. De igual modo, de los 129 pacientes que presentaron bacteriemia por *E. coli* y no fallecieron, en 22 (17,1%) se aislaron cepas productoras de blee, mientras que en 107 (82,9%) las cepas no fueron productoras de blee. Los resultados observados alcanzaron diferencias significativas.

De los 42 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee, 20 (47,6%) fallecieron y 22 (52,4%) no, mientras que de los 126 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* no productoras de blee, 107 (84,9%) no fallecieron y 19 (15,1%) sí ( $p < 0,001$ ).



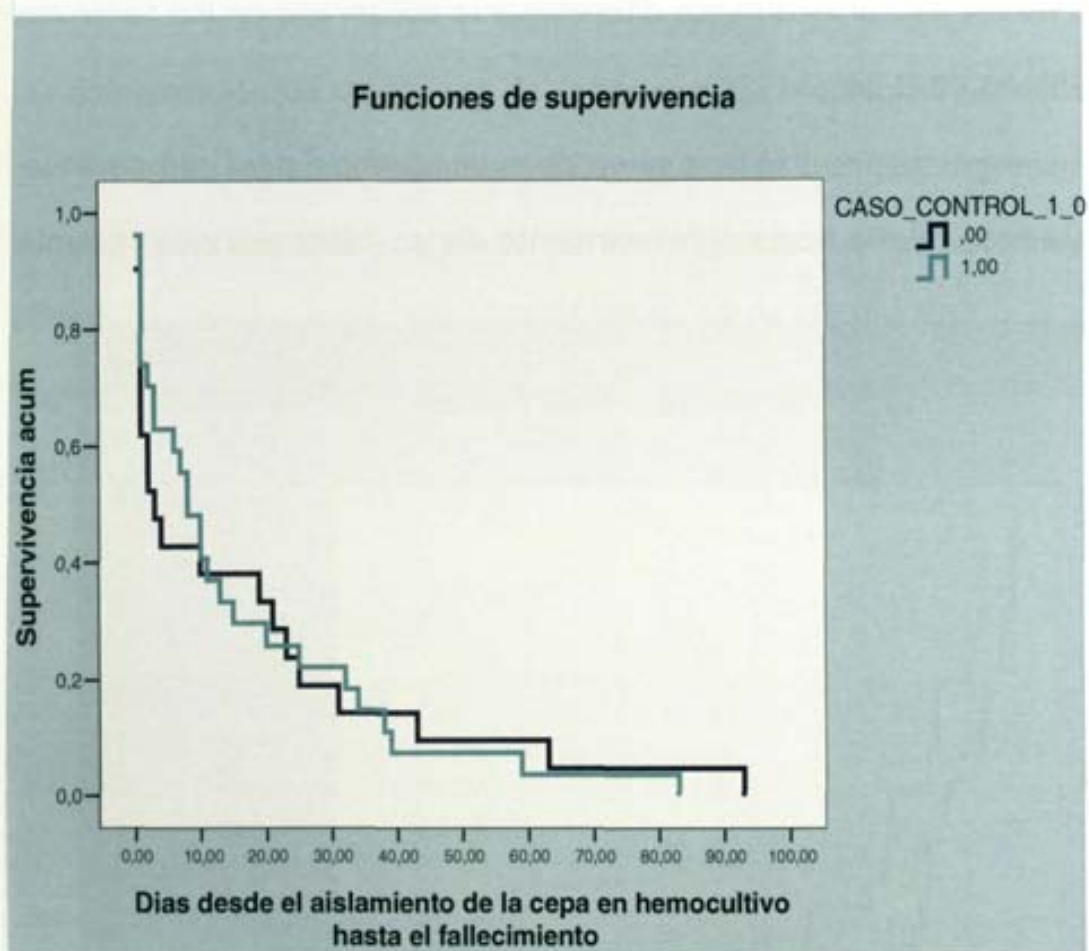
### Bacteriemias por *K. pneumoniae*

Por otro lado, de los 44 episodios totales de bacteriemia por *K. pneumoniae*, 9 (20,5%) ocurrieron en pacientes que sí fallecieron mientras que 35 (79,5%) ocurrieron en pacientes que no fallecieron. Del total de 9 pacientes que presentaron bacteriemia por *K. pneumoniae* y que fallecieron, en 7 (77,8%) se aislaron cepas productoras de blee, mientras que en 2 (22,2%) se aislaron cepas no productoras de blee. De igual modo, de los 35 pacientes que presentaron bacteriemia por *K. pneumoniae* y no fallecieron, en 4 (11,4%) se aislaron cepas productoras de blee, mientras que en 31 (88,6%) las cepas no fueron productoras de blee. Los resultados observados alcanzaron diferencias significativas. De los 11 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* blee, 7 (63,6%) fallecieron y 4 (36,4%) no, mientras que de los 33 pacientes con bacteriemias por cepas de *K. pneumoniae* no productoras de blee 2 (6,1%) fallecieron frente a 31 (93,9%) que no ( $p < 0,001$ ).



### 10.1.5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier

Se realizó una curva de supervivencia para comparar el número de días desde el aislamiento de la cepa en hemocultivo hasta el fallecimiento en los casos y en los controles.



#### Comparaciones globales

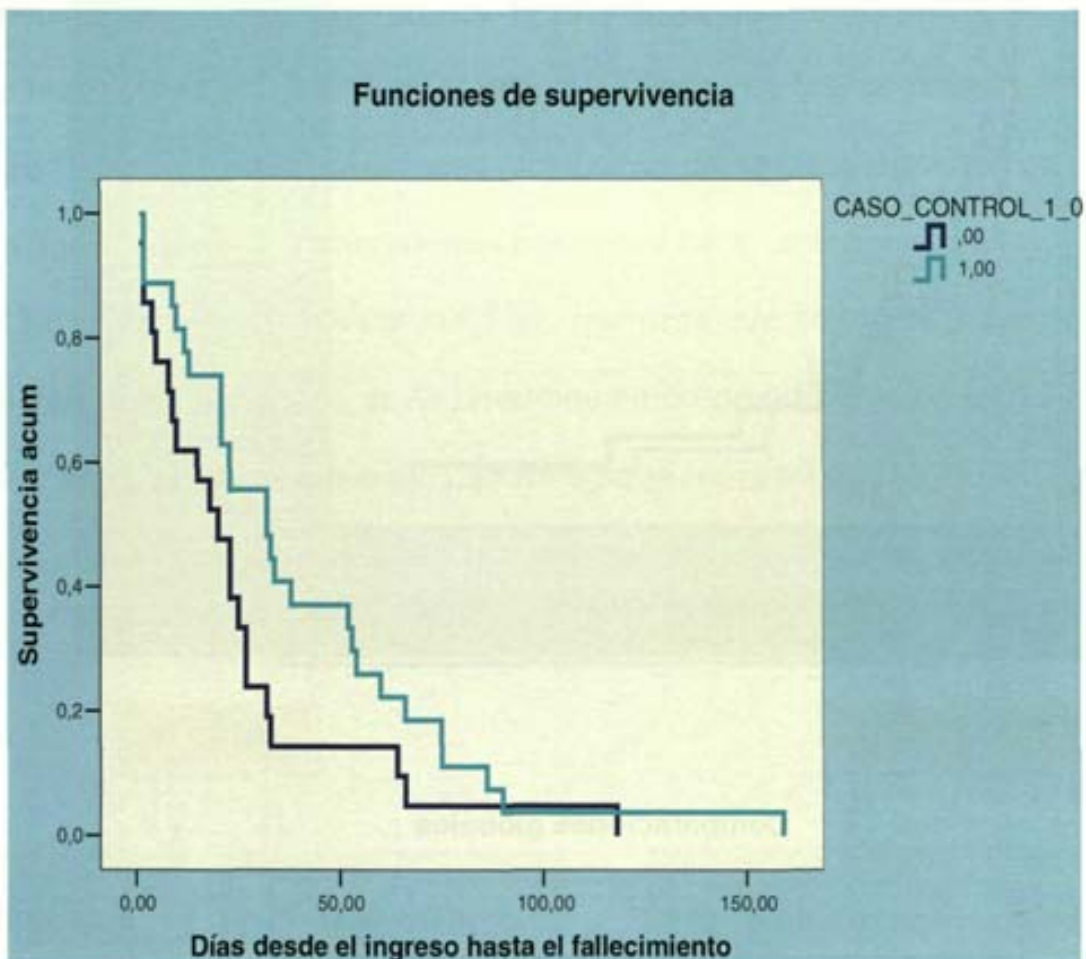
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,001	1	,971

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de CASO\_CONTROL\_1\_0.



En la comparación de las curvas de supervivencia mediante la prueba paramétrica de log-rank<sup>2</sup> se observó que el tiempo desde el aislamiento de la cepa en hemocultivo hasta el fallecimiento no fue diferente entre los casos y los controles. La mediana de tiempo en los casos (8;IC95%:4,18-11,82) no fue estadísticamente diferente a la observada en los controles (3;IC95%:0,00-3,36).

Adicionalmente, se realizó una curva de supervivencia para comparar la estancia hospitalaria hasta el fallecimiento en los casos y en los controles.



### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,009	1	,083

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de CASO\_CONTROL\_1\_0.

En la comparación de las curvas de supervivencia mediante la prueba paramétrica de log-rank<sup>2</sup> se observó que el tiempo desde el ingreso hasta el fallecimiento adquirió una tendencia entre los casos y los controles. La mediana de tiempo en los casos (32;IC95%:15,04-48,96) no fue estadísticamente diferente a la observada en los controles (20;IC95%:11,03-28,97), aunque mostró una tendencia.