

**"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

7. Factores de riesgo de adquisición de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*

Análisis de regresión logística binomial para la determinación de los factores de riesgo de selección de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia

Las características diferenciales con significación estadística entre los pacientes que presentaron aislamiento de cepas productoras de blee en hemocultivo y los que presentaron aislamiento de cepas de la misma especie sin la capacidad de producir blee fueron las siguientes:

- sexo
- enfermedad hematológica maligna como patología de base
- asistencia sanitaria de carácter urgente
- SAPS II en las 24-48 horas previas a la extracción de muestra para hemocultivo que posteriormente resultó positivo
- diagnóstico de pielonefritis
- diagnóstico de bacteriemia
- ingreso para administración de quimioterapia
- ingreso en la UCI en el momento del aislamiento de la cepa en hemocultivo
- estancia previa en la UCI
- ventilación mecánica previa
- días previos de estado de portador de catéter
- días desde el ingreso hasta el aislamiento de la cepa en hemocultivo
- administración previa de corticoides

- administración previa de citostáticos
- procedimiento invasivo previo
- especie aislada en hemocultivo
- número de microorganismos aislados en los 90 días previos al episodio de bacteriemia
- aislamiento previo de cepas productoras de blee
- administración previa de antibióticos
- días de antibióticos previos
- número de antibióticos previos
- número total de familias previas
- número de familias diferentes previas
- administración previa de glucopéptidos

Adicionalmente, se observó una tendencia en las siguientes variables:

- SAPS II al ingreso
- días de ventilación mecánica previa
- aislamiento previo de gramnegativos
- número de gramnegativos aislados de forma previa
- administración previa de aminoglucósidos
- administración previa de cefalosporinas
- administración previa de quinolonas

Además el modelo se ajustó por la edad.

El resto de variables que fueron significativas no se introdujeron en el modelo debido a que se dieron en un número muy reducido de pacientes.

Este hecho puede conducir a que los resultados obtenidos no sean extrapolables al resto de pacientes expuestos al evento.

En el proceso de creación del modelo se incluyó el conjunto de estas variables, las significativas y las que presentaron una tendencia a la significación. Finalmente, la única variable incluida y considerada como factor de riesgo independiente de aislamiento de cepas productoras de blee en hemocultivo fue el número de familias diferentes recibidas en los 90 días previos al episodio.

Variable	OR	IC95% del OR	p
Número de familias diferentes recibidas en los 90 días previos al episodio de bacteriemia	2,290	1,350-3,885	0,002

De acuerdo al modelo obtenido, el riesgo de odds de presentar aislamiento de cepas productoras de blee es como mínimo 1,35 veces superior (IC95%:1,350-3,885) por cada familia de antibióticos diferente recibida.

Posteriormente, la variable número de familias diferentes se transformó en una variable categórica binaria utilizando como punto de corte un número de familias diferentes de 2 o inferior frente a un número > 2. Se seleccionó este punto de corte, ya que fue el que permitió una distribución más homogénea de los pacientes en las diferentes categorías que permitía hacer el análisis de regresión. Así, el 50% de los casos y el 7,4% de los controles habían recibido más de 2 familias diferentes de antibióticos en

los 90 días previos al aislamiento de la cepa en hemocultivo. De este modo, el modelo de regresión logística identificó, como único factor de riesgo independiente de selección de blee el haber recibido más de 2 familias de antibióticos diferentes en los 90 días previos al aislamiento de la cepa en hemocultivo.

Variable	OR	IC95% del OR	p
>2 familias diferentes recibidas en los 90 días previos al episodio de bacteriemia	12,500	2,503-62,428	0,002

De acuerdo al modelo obtenido, la administración de más de 2 familias de antibióticos diferentes en los 90 días previos aumenta el riesgo de odds como mínimo 2,5 veces (IC95%:2,503-62,428) de que la cepa aislada en hemocultivo presente capacidad de producir blee.

Bondad de ajuste del modelo mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow

La prueba de Bondad del ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow no obtuvo ninguna significación estadística. Esto demostró que las diferencias entre las probabilidades observadas y las predichas por el modelo no fueron diferentes.

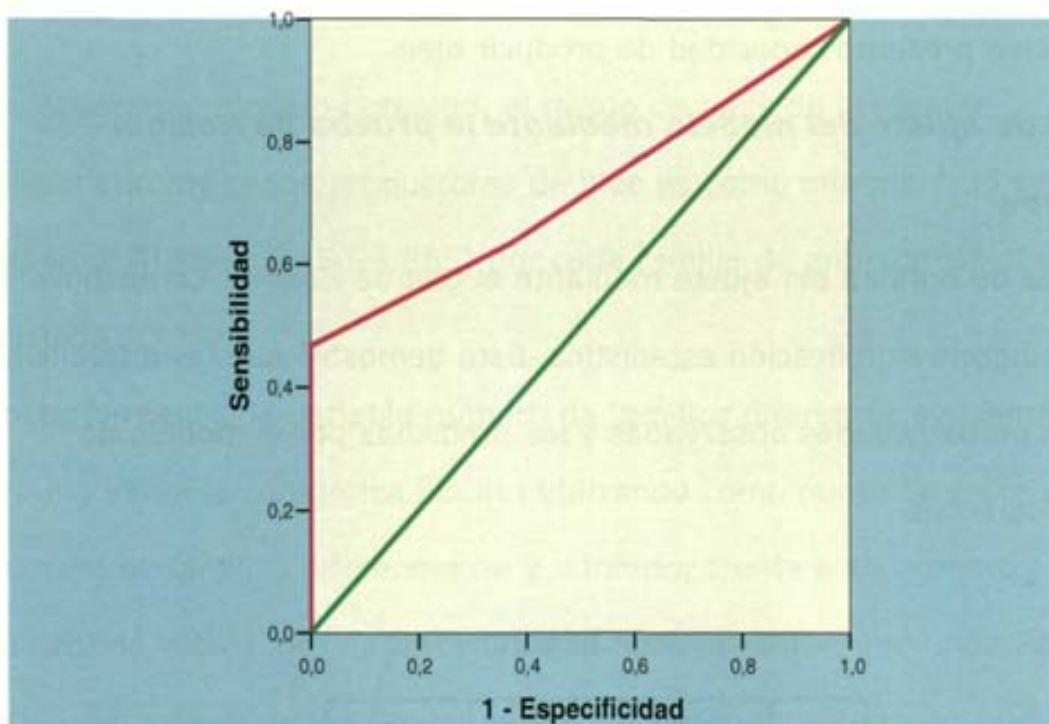
Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	3,012	3	,390

Determinación de la capacidad de discriminación del modelo mediante una curva ROC

A continuación se presenta el gráfico de la curva ROC de la variable probabilidad pronosticada por el modelo anterior y su valor de AUC. El valor del AUC de la curva ROC fue de 0,718, lo que demuestra la capacidad discriminatoria entre los pacientes que presentaron aislamiento de cepas productoras de blee en hemocultivo y los que presentaron aislamiento de cepas de la misma especie sin la capacidad de producir blee.

Curva COR



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

AUC de la curva ROC

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,718	,069	,005	,583	,853

La variable (o variables) de resultado de contraste: Probabilidad pronosticada tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

La curva ROC obtuvo un valor de AUC de 0,718 (IC95%:0,583-0,853) y fue estadísticamente significativa, lo que demuestra su elevada capacidad predictora de las variables del modelo del aislamiento de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemias.

8. Seguimiento del aislamiento de microorganismos posterior al episodio de bacteriemia

Aislamiento posterior de microorganismos

Un total de 33 (62,3%) de los 53 casos y 72 (45,3%) de los 159 controles disponían de cultivos correspondientes a los 90 días posteriores al aislamiento del agente etiológico de la bacteriemia ($p=0,039$). De ellos, 17 (51,5%) de los 33 casos y 29 (40,3%) de los 72 controles presentaron aislamientos positivos bien para cepas productoras de blee, bien para la misma cepa productora del episodio de bacteriemia inicial ($p=0,298$).

Se aislaron 50 cepas correspondientes a 46 pacientes, debido a que 1 control y 3 casos presentaron aislamiento de 2 cepas con posterioridad al episodio de bacteriemia.

El número medio de microorganismos aislados fue de 1,18 (IC95%:0,97-1,38) en los 17 casos y de 1,03 (IC95%:0,96-1,11) en los 29 controles en los que el cultivo posterior fue positivo ($p=1,000$).

El número medio de días transcurridos entre el aislamiento de la cepa en hemocultivo y el nuevo aislamiento fue de 23,88 (IC95%:11,17-36,59) días en los 17 casos y de 37,17 (IC95%:28,01-46,34) en los 29 controles que presentaron cultivos posteriores positivos, bien a cepas productoras de blee o bien a la misma cepa aislada en el episodio de bacteriemia ($p=0,037$).

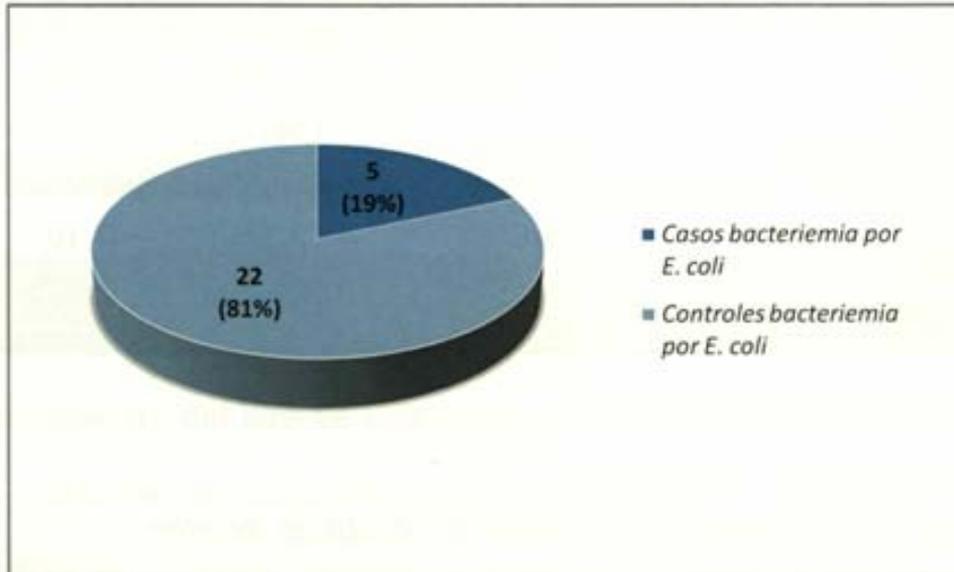
Cepas aisladas posteriormente	CASOS n=17 (%)	CONTROLES n=29 (%)	TOTAL n=46 (%)	P
<i>E. cloacae blee</i>	0	1 (3,4%)	1 (2,2%)	1,000
<i>E. coli</i>	5 (29,4%)	22 (75,9%)	27 (58,7%)	0,004
<i>E. coli blee</i>	8 (47,1%)	0	8 (17,4%)	0,000
<i>K. pneumoniae</i>	0	4 (5,6%)	4 (3,8%)	0,306
<i>K. pneumoniae blee</i>	7 (41,2%)	3 (10,3%)	10 (21,7%)	0,025

Aislamiento posterior de cepas de E. cloacae productoras de blee

El control en el que se aislaron cepas de *E. cloacae* productoras de blee durante los 90 días posteriores fue un paciente que había desarrollado un episodio de bacteriemia por cepas de *E. coli* no productoras de blee.

Aislamiento posterior de cepas de E. coli no productoras de blee

De igual modo, los 5 casos con aislamiento posterior de cepas de *E. coli* no productoras de blee fueron pacientes que habían desarrollado previamente bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee, mientras que los 22 controles con aislamiento posterior de cepas de *E. coli* no productoras de blee, habían desarrollado previamente bacteriemia por cepas de *E. coli* no productoras de blee.



Pacientes con aislamiento posterior de cepas de *E. coli* no productoras de blee.

Aislamiento posterior de cepas de E. coli productoras de blee

Los 8 casos con aislamiento posterior de cepas de *E. coli* productoras de blee fueron pacientes que habían desarrollado bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee.

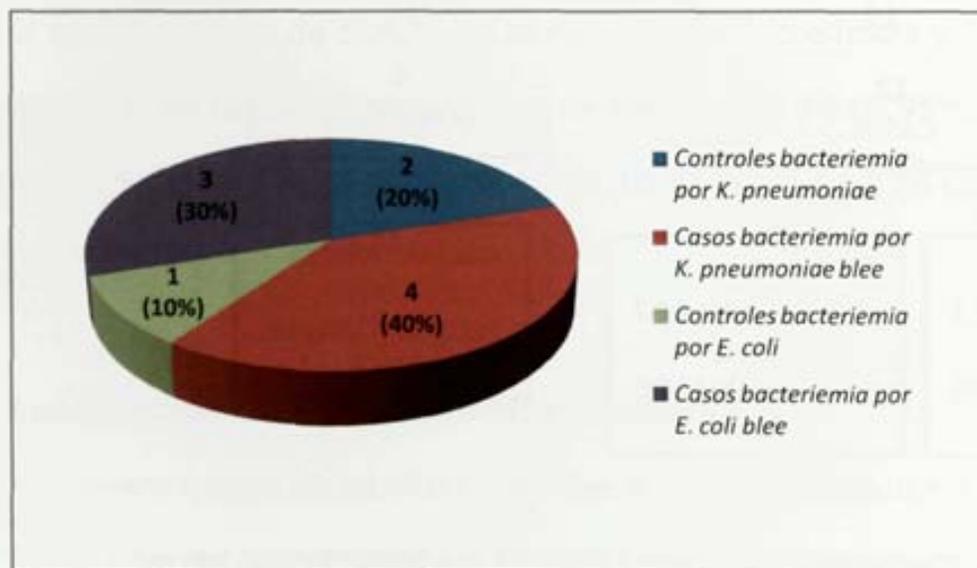
Aislamiento posterior de cepas de K. pneumoniae no productoras de blee

Los 4 controles con aislamiento posterior de cepas de *K. pneumoniae* no productoras de blee fueron pacientes que habían desarrollado bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* no productoras de blee.

Aislamiento posterior de cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee

De los 7 casos con aislamiento posterior de cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee 3 fueron pacientes que habían desarrollado bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee, mientras que 4 fueron pacientes que habían desarrollado bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee.

De los 3 controles con aislamiento posterior de cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee, 1 fue un paciente que había desarrollado bacteriemia por cepas de *E. coli* no productoras de blee, mientras que 2 fueron pacientes que habían desarrollado bacteriemia por cepas de *k. pneumoniae* no productoras de blee.

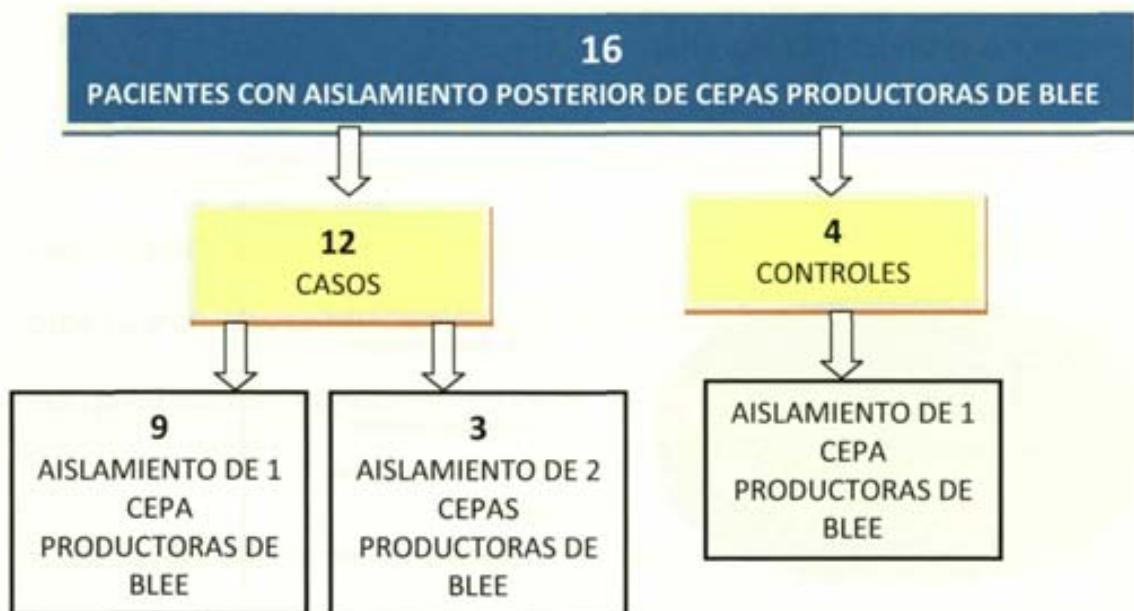


Pacientes con aislamiento posterior de cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee.

Aislamiento posterior de cepas productoras de blee

En 12 (70,6%) de 17 casos y 4 (13,8%) de 29 controles que dispusieron de cultivos con posterioridad al episodio de bacteriemia y estos fueron positivos se aislaron cepas productoras de blee ($p < 0,001$).

El número total de cepas productoras de blee aisladas fue 19, procedentes de 16 pacientes, debido a que en 3 casos se aislaron cepas productoras de estas enzimas tanto de *E. coli* como de *K. pneumoniae*. El episodio de bacteriemia en estos pacientes fue causado por cepas de *E. coli* productoras de blee.



Así, el número medio de estas cepas aislado posteriormente fue de 1,25 (IC95%:0,9626-1,5374) en los 12 casos y de 1 cepa por paciente en los 4 controles que presentaron aislamiento posterior de las mismas ($p = 0,283$).

El número medio de días transcurridos entre el aislamiento de la cepa en hemocultivo y el aislamiento de cepas productoras de blee posterior fue de 27,17 (IC95%:9,16-45,18) días en los 12 casos y de 42,25 (IC95%:5,40-79,10) en los 4 controles que presentaron aislamiento posterior de estos microorganismos ($p=1,000$).

Aislamiento posterior de cepas no productoras de blee

En 5 (29,4%) de 17 casos que presentaron cultivos positivos posteriores se aisló la misma especie aislada en el episodio de bacteriemia sin la capacidad de producir blee, mientras que en 26 (89,7%) de 29 controles se continuó aislando la misma especie aislada en la bacteriemia (no productora de blee) ($p < 0,001$). Cada cepa correspondió a un paciente. El número medio de días entre el episodio de bacteriemia y el aislamiento posterior de cepas no productoras de blee fue de 16 (IC95%:2,17-29,83) en los 5 casos y de 35,88 (IC95%:26,10-45,67) en los 26 controles ($p=1,000$).

Localización de los aislamientos posteriores

El número medio de localizaciones fue de 1,06 (IC95%:0,93-1,18) en los 17 casos y de 1,03 (IC95%:0,96-1,10) en los 29 controles en los que los cultivos posteriores fueron positivos para cepas productoras de blee o para las mismas especies aisladas en el episodio original de bacteriemia ($p=0,699$).

LOCALIZACION	CASOS n=17 (%)	CONTROLES n=29 (%)	TOTAL n=46 (%)	P
Absceso	2 (11,8%)	1 (3,4%)	3 (6,5%)	0,545
Biopsia	1 (5,9%)	0	1 (2,2%)	0,370
Hemocultivo	6 (35,3%)	6 (20,7%)	12 (26,1%)	0,314
Catéter	0	1 (3,4%)	1 (2,2%)	1,000
Heridas	3 (17,6%)	2 (6,9%)	5 (10,9%)	0,343
Líquido peritoneal	0	4 (13,8%)	4 (8,7%)	0,281
Respiratorio	3 (17,6%)	3 (10,3%)	6 (13,0%)	0,655
Urinario	3 (17,6%)	13 (44,8%)	16 (34,8%)	0,108

A continuación se describe el foco de la bacteriemia de los 12 pacientes que presentaron un episodio posterior.

BACTERIEMIA SECUNDARIA	CASOS n=6 (%)	CONTROLES n=6 (%)	TOTAL n=12 (%)	P
Foco urinario	3 (50%)	3 (50%)	6 (50%)	1,000
Foco respiratorio	1 (16,7%)	2 (33,3%)	3 (25%)	NS
Foco quirúrgico de órgano o de espacio	0	1 (16,7%)	1 (8,3%)	NS
Asociada a catéter con cultivos positivos	1 (16,7%)	0	1 (8,3%)	NS
Bacteriemia primaria	1 (16,7%)	0	1 (8,3%)	NS

NS: no significativa

Aislamiento posterior de cepas productoras de blee en función de la localización

<i>E. coli blee</i>	CULTIVO	DIAS	Especie bacteriemia
Caso	Absceso	15	<i>E. coli blee</i>
Caso	Biopsia	22	<i>E. coli blee</i>
Caso	Broncoaspirado	4	<i>E. coli blee</i>
Caso	Cultivo redon	5	<i>E. coli blee</i>
Caso	Broncoaspirado	30	<i>E. coli blee</i>
Caso	Hemocultivo	29	<i>E. coli blee</i>
Caso	Hemocultivo	76	<i>E. coli blee</i>
Caso	Urinocultivo	90	<i>E. coli blee</i>
<i>K. pneumoniae blee</i>			
Caso	Herida	10	<i>K. pneumoniae blee</i>
Caso	Biopsia	22	<i>E. coli blee</i>
Caso	Broncoaspirado	4	<i>E. coli blee</i>
Caso	Espuito	32	<i>E. coli blee</i>
Caso	Hemocultivo	34	<i>K. pneumoniae blee</i>
Caso	Herida	3	<i>K. pneumoniae blee</i>
Caso	Urinocultivo	8	<i>K. pneumoniae blee</i>
Control	Broncoaspirado	75	<i>K. pneumoniae</i>
Control	Hemocultivo	42	<i>E. coli</i>
Control	Herida	28	<i>K. pneumoniae</i>
<i>E. cloacae blee</i>			
Control	Hemocultivo	24	<i>E. coli no blee</i>

DIAS: número de días entre el episodio de bacteriemia y un nuevo aislamiento de microorganismos

Aislamiento posterior de la misma especie identificada en el episodio de bacteriemia sin la capacidad de producir blee en función de la localización

<i>E. coli</i>	CULTIVO	DIAS	Especie bacteriemia
Caso	Absceso	5	<i>E. coli blee</i>
Caso	Hemocultivo	6	<i>E. coli blee</i>
Caso	Hemocultivo	23	<i>E. coli blee</i>
Caso	Urinocultivo	31	<i>E. coli blee</i>
Caso	Hemocultivo	15	<i>E. coli blee</i>
Control	Broncoaspirado	20	<i>E. coli</i>
Control	Broncoaspirado	24	<i>E. coli</i>
Control	Catéter	19	<i>E. coli</i>
Control	Hemocultivo	17	<i>E. coli</i>
Control	Hemocultivo	4	<i>E. coli</i>
Control	Hemocultivo	53	<i>E. coli</i>
Control	Heridas	36	<i>E. coli</i>
Control	Líquido peritoneal	8	<i>E. coli</i>
Control	Líquido peritoneal	19	<i>E. coli</i>
Control	Líquido peritoneal	33	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	61	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	52	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	89	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	18	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	40	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	56	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	69	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	84	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	24	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	15	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	57	<i>E. coli</i>
Control	Urinocultivo	20	<i>E. coli</i>

<i>K. pneumoniae</i>	CULTIVO	DIAS	Especie bacteriemia
Control	Absceso	5	<i>K. pneumoniae</i>
Control	Hemocultivo	60	<i>K. pneumoniae</i>
Control	Líquido peritoneal	12	<i>K. pneumoniae</i>
Control	Urinocultivo	38	<i>K. pneumoniae</i>

DIAS: número de días entre el episodio de bacteriemia y un nuevo aislamiento de microorganismos

Episodio de bacteriemia posterior

Un total de 12 cepas fueron aisladas en 12 pacientes que presentaron un episodio de bacteriemia posterior, de los que 6 (50%) fueron casos y 6 (50%) controles ($p=1,000$).

El número medio de microorganismos aislados fue de 1,17 (IC95%:0,74-1,60) en los 6 casos y en los 6 controles que presentaron un episodio de bacteriemia posterior ($p=1,000$).

El número medio de días transcurridos entre el aislamiento inicial de la cepa en hemocultivo y el nuevo aislamiento fue de 30,50 (IC95%:4,87-56,13) en los 6 casos y de 33,33 (IC95%:10,40-56,26) en los 6 controles que presentaron cultivos posteriores positivos, bien a cepas productoras de blee o bien a la misma cepa aislada en el episodio de bacteriemia ($p=0,818$).

El número medio de días de retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado fue de 2,20 (IC95%:-0,89-5,29) en los 5 casos y de 4 en el control que no recibieron terapia antimicrobiana adecuada de modo inmediato ($p=0,373$).

Uno de los controles y uno de los casos que presentaron un episodio de bacteriemia por cepas de *E. coli* estaban recibiendo tratamiento antibiótico definitivo adecuado cuando se aisló posteriormente la misma especie en hemocultivo. En el resto de pacientes, el número medio de días desde la finalización del tratamiento antibiótico y el nuevo aislamiento en hemocultivo fue de 16,80 (IC95%:-16,21-49,81) en los 5 casos y de 25,40 (IC95%:4,67-46,13) en los 5 controles ($p=0,347$). En los 10 pacientes el tratamiento antibiótico definitivo fue adecuado.

Bacteriemia por cepas productoras de blee

En 3 (50%) de los 6 casos y 2 (33,3%) de los 6 controles que presentaron un episodio de bacteriemia posterior, éste estuvo causado por cepas productoras de blee ($p=1,000$).

El número medio de días transcurrido entre el episodio de bacteriemia inicial y el posterior fue de 46,33 (IC95%:-17,79-110,46) en los 3 casos y 33 (IC95%:-81,36-147,36) en los 2 controles ($p=0,739$).

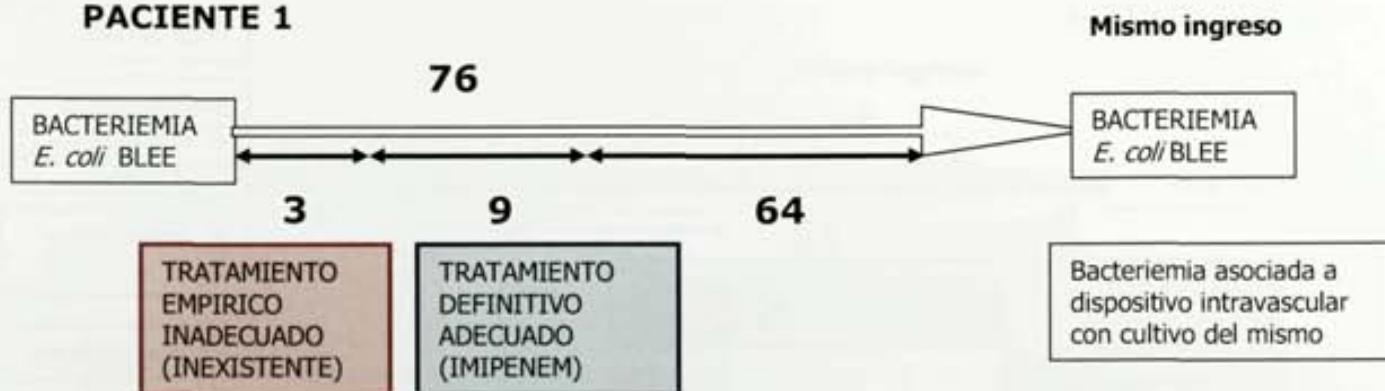
Bacteriemia por cepas no productoras de blee

En 3 (50%) de los 6 casos y 4 (66,7%) de los 6 controles que presentaron un episodio de bacteriemia posterior, éste estuvo causado por cepas no productoras de blee ($p=1,000$).

El número medio de días transcurrido entre el episodio de bacteriemia inicial y el posterior fue de 14,67 (IC95%:-6,46-35,79) en los 3 casos y 33,50 (IC95%:-9,83-76,83) en los 4 controles ($p=1,000$).

A continuación se describen las características de los 12 episodios de bacteriemia posteriores, así como el número de días desde el inicial.

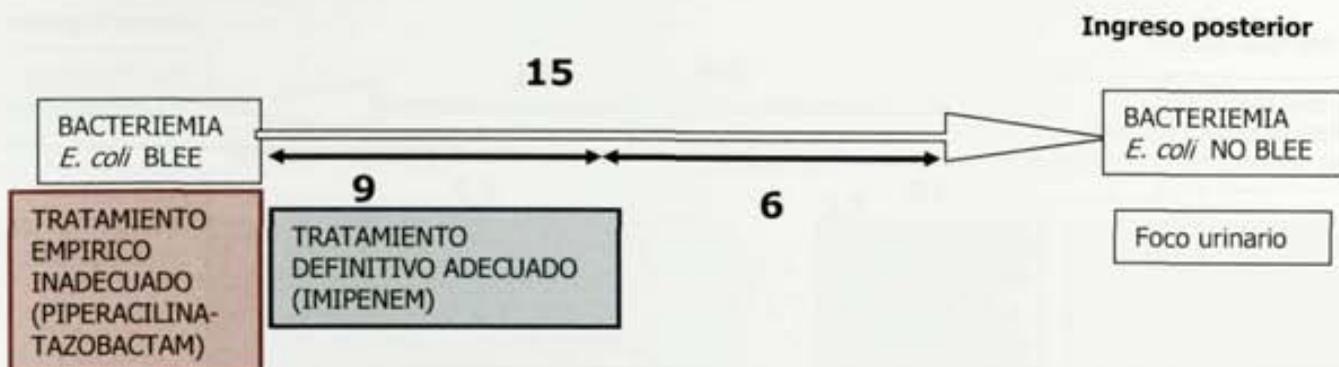
PACIENTE 1

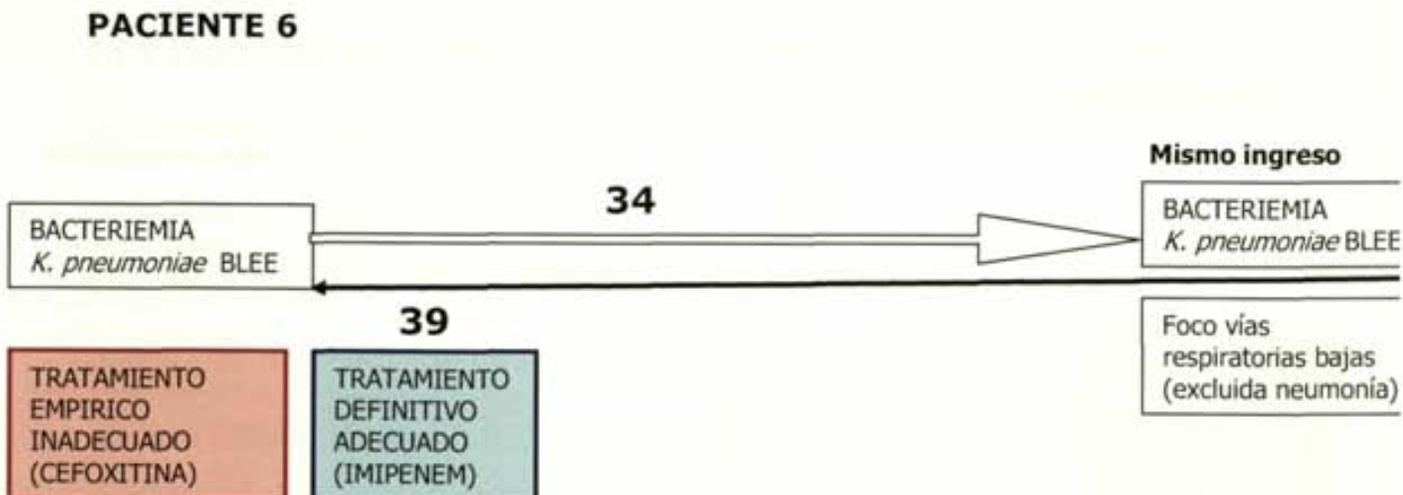
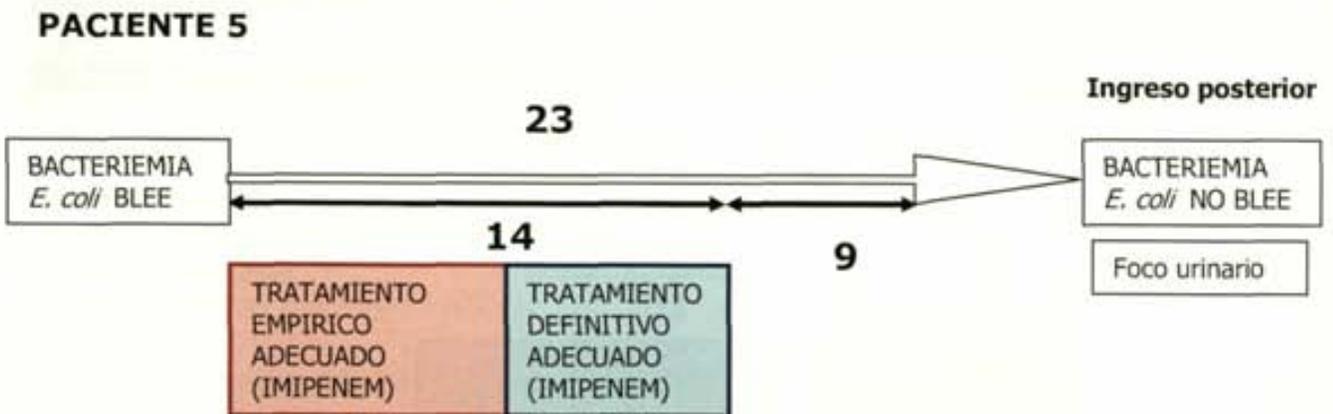


PACIENTE 2

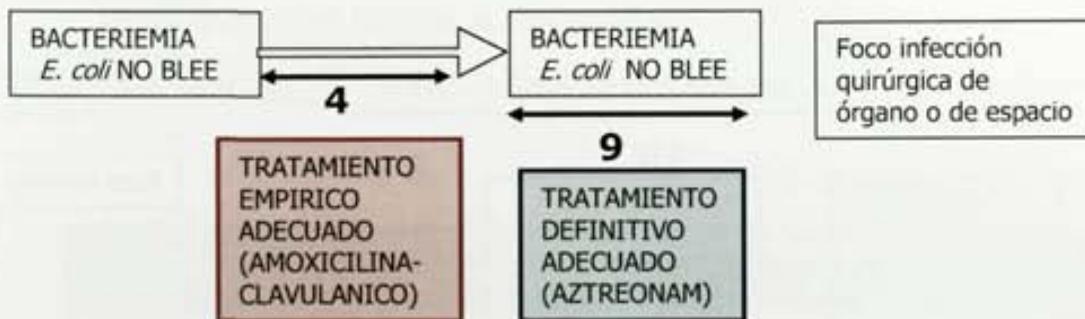


PACIENTE 3

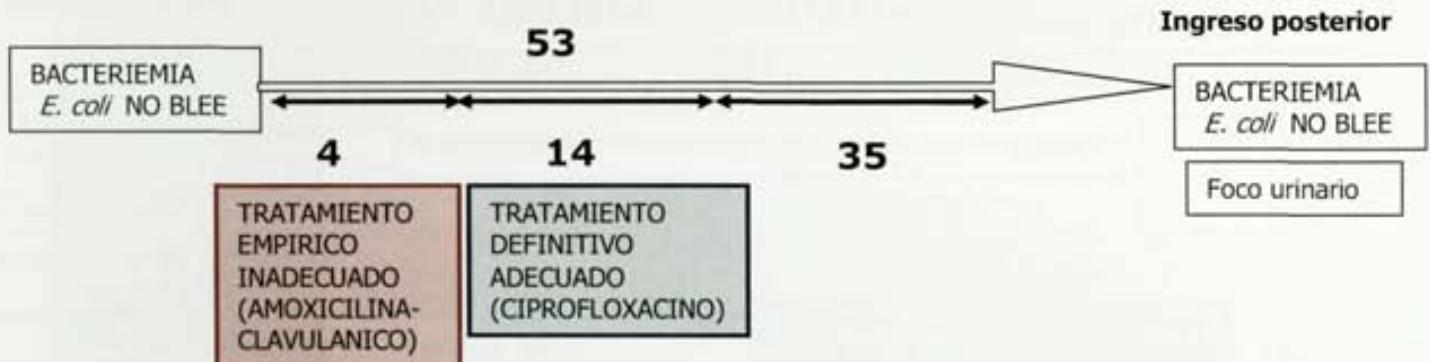




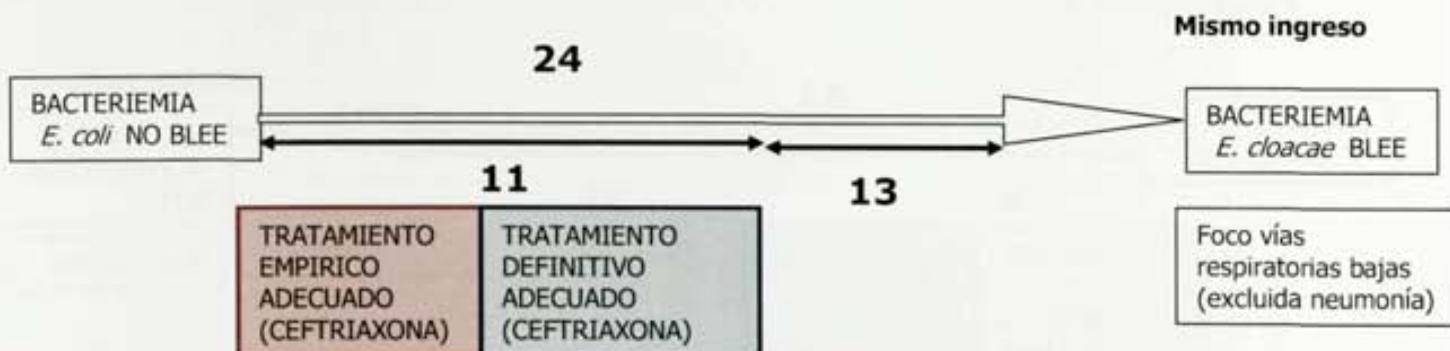
PACIENTE 7



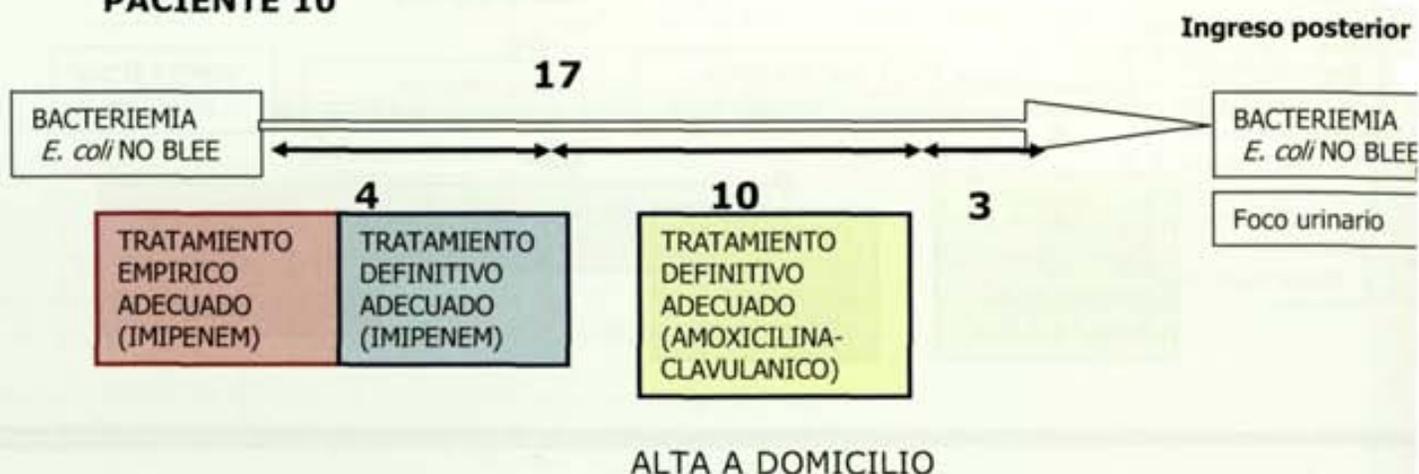
PACIENTE 8



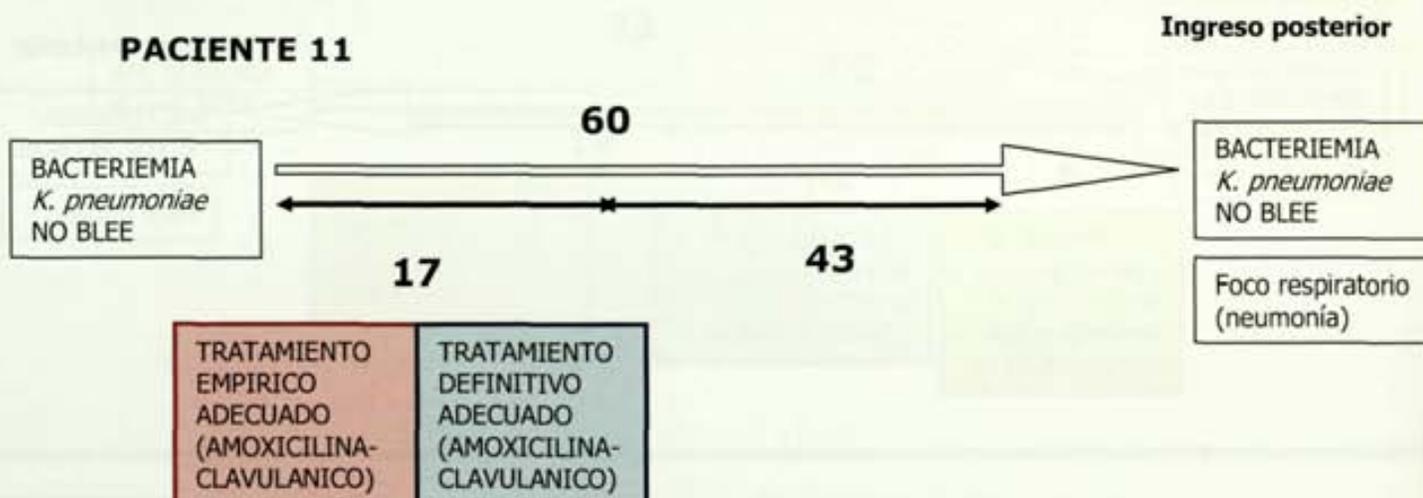
PACIENTE 9



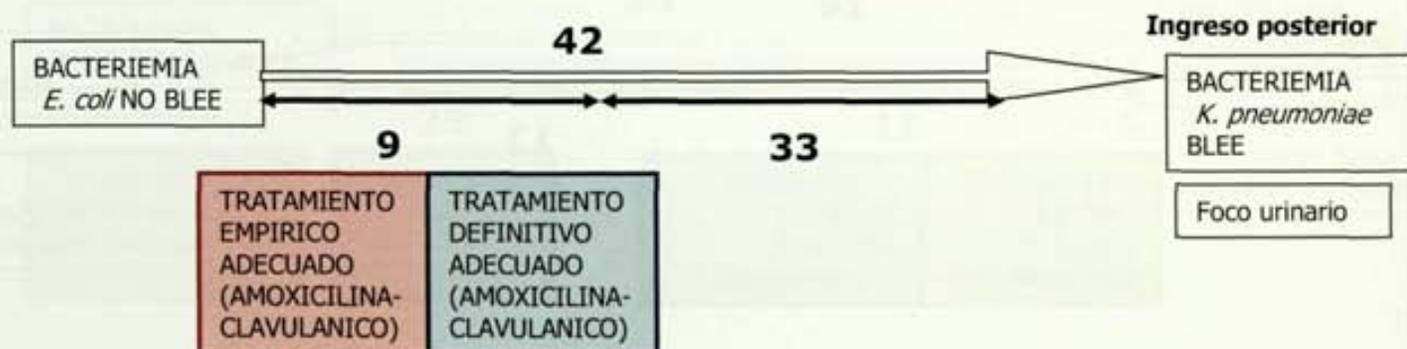
PACIENTE 10



PACIENTE 11



PACIENTE 12



9. Episodios de bacteriemia por cepas productoras de blee nosocomiales frente a comunitarios

Características demográficas y clínicas

	NOSOCOMIALES n=34 (%)	COMUNITARIOS n=19 (%)	p	TOTAL n=53 (%)
CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS				
Edad	65,88 (IC95%:60,03-71,73)	74,89 (IC95%:68,29-81,59)	0,051	-
Sexo (hombres)	28 (82,4%)	8 (42,1%)	0,005	36 (67,9%)
ASISTENCIA SANITARIA				
Urgente	21 (61,8%)	19 (100%)	0,002	40 (75,5%)
Portador de sonda urinaria	4 (11,8%)	2 (10,5%)	1,000	6 (11,3%)
Portador de sonda de alimentación	5 (14,7%)	0	0,147	5 (9,4%)
Procedimiento invasivo	18 (52,9%)	2 (10,5%)	0,003	20 (37,7%)
HD	4 (11,8%)	1 (5,3%)	0,643	5 (9,4%)

HD:hemodiálisis