

**"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

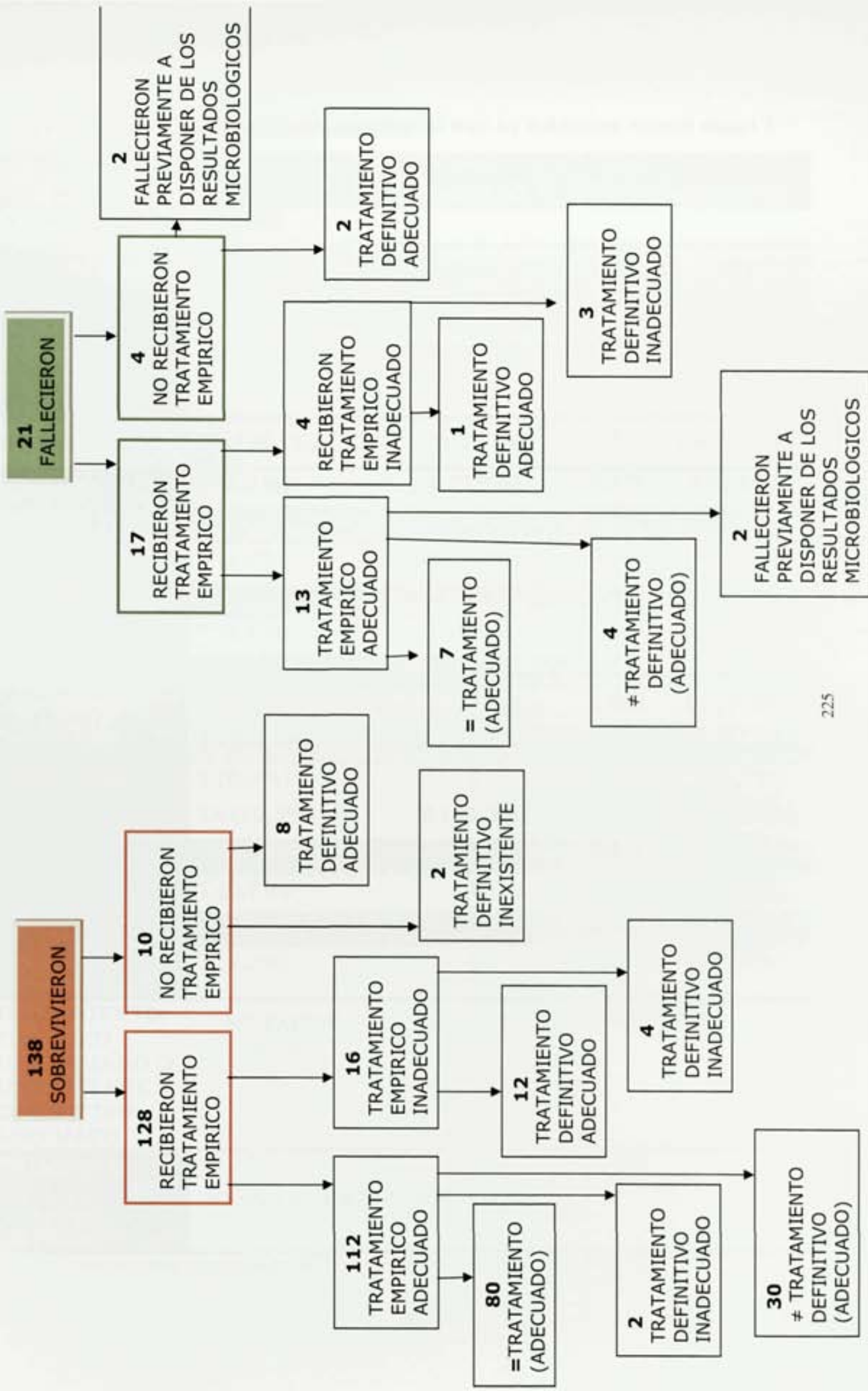
Dirección: Dr. Pedro Saballs Radresa

Dr. Santiago Grau Cerrato

Departamento: Medicina Interna

Facultad: Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona, 2007-2008



Aislamiento posterior de microorganismos

Un total de 63 (45,7%) de 138 controles que sobrevivieron y 9 (42,9%) de 21 controles que fallecieron disponían de cultivos posteriores al episodio de bacteriemia ($p=1,000$). En 24 (38,1%) y 5 (55,6%) de los controles que sobrevivieron y fallecieron, respectivamente, los cultivos posteriores fueron positivos ($p=0,470$).

	NO EXITUS n=24 (%)	EXITUS n=5 (%)	P	TOTAL n=29 (%)
<i>K. pneumoniae</i> blee	3 (12,5%)	0	1,000	3 (10,3%)
<i>E. coli</i> no blee	17 (70,8%)	5 (100%)	0,296	22 (75,9%)
<i>E. cloacae</i> blee	0	1 (20%)	0,172	1 (3,4%)
<i>K. pneumoniae</i> no blee	4 (16,7%)	0	1,000	4 (13,8%)
Aislamiento cepas productoras de blee	3 (12,5%)	1 (20%)	0,553	4 (13,8%)
Nº cepas blee	0,13 (IC95%:-0,02-0,27)	0,20 (IC95%:-0,36-0,76)	0,664	
LOCALIZACION				
Respiratorio	1 (4,2%)	2 (40%)	0,068	3 (10,3%)
Catéter	0	1 (20%)	0,172	1 (3,4%)
Heridas	2 (8,3%)	0	1,000	2 (6,9%)
Urinario	13 (54,2%)	0	0,048	13 (44,8%)
Hemocultivo	5 (20,8%)	1 (20%)	1,000	6 (20,7%)
Absceso	1 (4,2%)	0	1,000	1 (3,4%)
Líquido peritoneal	2 (8,3%)	2 (40%)	0,127	4 (13,8%)

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

Análisis de regresión logística binomial para la determinación de los factores de riesgo de mortalidad en los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas sin la capacidad de producir blee

Las características diferenciales con significación estadística entre los controles que fallecieron y los que sobrevivieron durante el ingreso fueron las siguientes:

- ingreso en la UCI
- enfermedad maligna hematológica como patología de base
- neutropenia
- SAPS II en las 24-48 horas previas a la extracción de muestra para hemocultivo que posteriormente resultó positivo
- bacteriemia de adquisición nosocomial
- bacteriemia polimicrobiana
- especie aislada en hemocultivo
- tratamiento empírico inadecuado
- administración de A/C como tratamiento empírico
- administración de imipenem como tratamiento definitivo

Adicionalmente, se observó una tendencia en las siguientes variables:

- sexo
- estancia hospitalaria
- insuficiencia renal como patología de base

- SAPS II al ingreso
- corticoides de forma previa al episodio de bacteriemia
- tratamiento definitivo adecuado

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 la obtención de unos resultados que no son 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.

La variable estancia hospitalaria se transformó en una variable categórica binaria usando como punto de corte una estancia ≤ 22 días respecto a una estancia > 22 días. Se seleccionó este punto de corte debido a que era el punto que permitía una distribución más homogénea de los pacientes en las diferentes categorías que permitía hacer el análisis de regresión. De igual forma, la variable SAPS II al ingreso y SAPS II en las 24-48 horas previas a la extracción de la muestra para hemocultivo se transformaron en variables categóricas binarias usando como punto de corte un valor ≤ 30 respecto a un valor > 30 .

Finalmente, las únicas variables incluidas y consideradas como factores de riesgo independientes de mortalidad fueron el ingreso en la UCI, presentar insuficiencia renal como enfermedad de base y una estancia hospitalaria superior a 22 días.

Variable	OR	IC95% del OR	p
Ingreso en la UCI	3,389	1,062-10,817	0,039
Insuficiencia renal	2,903	0,859-9,816	0,086
Estancia > 22 días	2,601	0,845-8,009	0,096

De acuerdo al modelo obtenido, se puede afirmar que los pacientes que ingresan en una UCI presentan como mínimo un riesgo de odds 1,062 veces superior (IC95%:1,062-10,817) de mortalidad en comparación a los que no ingresan en esta unidad. De igual forma, los pacientes con insuficiencia renal presentan como mínimo un riesgo de odds 0,859 veces superior (IC95%:0,859-9,816) de mortalidad frente a los que no. Adicionalmente, los pacientes que están ingresados durante más de 22 días presentan como mínimo un riesgo de odds 0,845 veces superior (IC95%:0,845-8,009) de mortalidad frente a los que están ingresados durante un periodo de 22 días o inferior.

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.

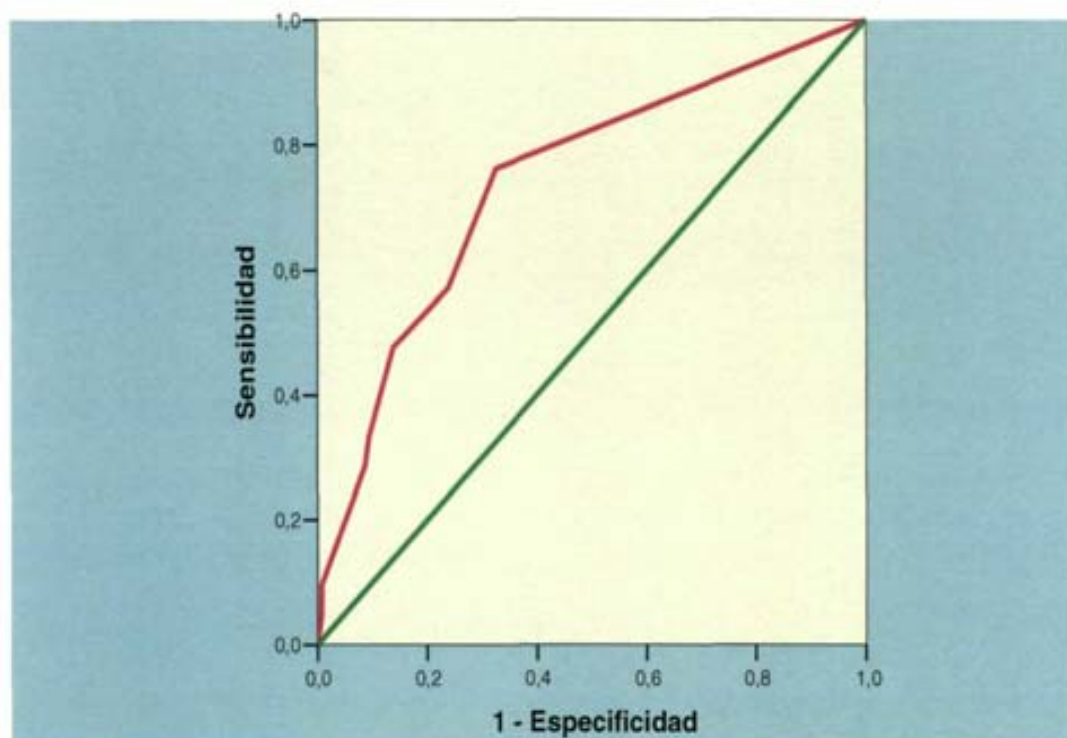
Prueba de Hosmer y Lemeshow

Pas o	Chi- cuadrado	gl	Sig.
1	3,512	3	,319

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 0,740, lo que demuestra la capacidad discriminatoria entre los controles que fallecieron y los que sobrevivieron.

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
,740	,060	,000	,621	,859

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 0,740 (IC95%:0,621-0,859) y fue estadísticamente significativa, lo que demuestra su elevada capacidad predictora de las variables del modelo de mortalidad en los controles.

Discusión

Primer objetivo

Epidemiología de bacteriemias por cepas productoras de blee

Las tasas de cepas productoras de blee han mostrado una amplia variabilidad en función de los países analizados en los estudios. Así, mientras que la incidencia en países asiáticos y de Suramérica es elevada, ésta adquiere un valor inferior en países de Norte América y de Europa.

A pesar de que su implicación no se conoce con precisión, uno de los factores que puede explicar esta diversidad son las diferencias en el clima de cada una de las regiones geográficas.

En nuestro trabajo se reportó que en el 1,89% del total de bacteriemias nosocomiales detectadas durante el periodo de estudio se aislaron cepas productoras de blee. Estos valores aumentaron desde el 0,54% en el año 2000 hasta el 2,97% en el año 2006.

Valores superiores se reportaron en un estudio retrospectivo español que incluyó 2.172 episodios de bacteriemia relacionados con la asistencia sanitaria, de los que en 83 (3,8%) se aislaron cepas productoras de blee de la familia *Enterobacteriaceae* (99).

De igual modo, en nuestro estudio se aislaron cepas de *E. coli* productoras de blee en el 1,39% del total de bacteriemias nosocomiales y cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee en el 0,5% de las mismas.

Resultados diferentes se obtuvieron en un trabajo llevado a cabo en Malasia, en el que la tasa de bacteriemia por cepas de *Klebsiella spp.* productoras de blee respecto a las bacteriemias totales fue superior a la

observada en cepas de *E. coli* productoras de blee (1,3% frente a 0,5%, respectivamente) (114).

Adicionalmente, en nuestra experiencia se reportó que el 3,45% del total de bacteriemias por *E. coli* estuvo causado por cepas productoras de blee. Valores superiores se han reportado en otros trabajos. Uno de ellos fue llevado a cabo en España, donde se aislaron cepas productoras de blee en el 8,8% de los episodios de bacteriemia por *E. coli* (115). El número de casos de bacteriemia por año producido por cepas de *E. coli* productoras de estas enzimas aumentó desde 6 en el 2001 a 16 en el 2004. Estos valores son superiores a la evolución observada en nuestro estudio, en el que se identificaron 3 casos de bacteriemia por estas cepas en el año 2000, 7 en el año 2004 y 12 en el año 2006.

En un trabajo realizado en Taiwán un 7,7% de las cepas de *E. coli* aisladas en hemocultivo mostraron capacidad de producir blee (116). De igual modo, en un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido se aislaron cepas productoras de blee en el 13% del total de bacteriemias por *E. coli* (117).

En nuestra experiencia, cuando se consideraron únicamente los episodios de bacteriemia por *E. coli* de adquisición nosocomial, el aislamiento de cepas productoras de blee se observó en el 9,12% de estos, con un rango que abarcó desde el 3,03% en el año 2000 hasta el 13,73% en el año 2006.

Valores similares se reportaron en dos estudios españoles, en los que se aislaron cepas productoras de blee en el 13% y en el 12,9% del total de episodios de bacteriemia por *E. coli* (99, 115).

Tasas inferiores se reportaron en un trabajo retrospectivo llevado a cabo en Malasia durante el 2004, en el que el 5,2% del total de cepas de *E. coli* aisladas en hemocultivo mostró capacidad de producir blee (114).

Asimismo, en este trabajo se aislaron cepas productoras de blee en el 1,8% de las bacteriemias extrahospitalarias por *E. coli*. El rango de valores fue del 1,69% en el año 2000 al 3,09% en el año 2006.

Un estudio retrospectivo identificó 929 episodios de bacteriemia por *E. coli* de instauración en la comunidad, de los que el 4,1% (38/929) fue causado por cepas productoras de blee (118). Valores superiores se reportaron en un trabajo español, en el que se aislaron cepas productoras de blee en el 6,5% de las bacteriemias por *E. coli* de adquisición en la comunidad (115).

En nuestra experiencia el 4,87% de las bacteriemias por *K. pneumoniae* estuvo causado por cepas productoras de blee. Valores similares se obtuvieron en el programa de vigilancia microbiológica SENTRY, el cual reportó que el 5,8% de 3.268 cepas de *K. pneumoniae* aisladas durante el periodo 1997-2002 en Europa mostró capacidad de producir blee (119). Tasas superiores se reportaron en un trabajo llevado a cabo en Carolina del Norte, en el que el 7,7% de los pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* presentó aislamiento de cepas resistentes a ceftazidima (91), y en un trabajo realizado en Taiwán, en el que el 17,6% de las cepas de

K. pneumoniae aisladas en hemocultivo mostraron capacidad de producir blee (116). En otras regiones se han reportado tasas incluso superiores al doble de las descritas. Así, en América Latina, el 42,7% de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas durante el periodo 1997-2002 mostró capacidad de producir blee (119).

En nuestra experiencia, cuando se consideraron únicamente los episodios de bacteriemia por *K. pneumoniae* de adquisición nosocomial, se identificaron cepas productoras de blee en el 7,09% de estos.

Tasas superiores a las de este trabajo se han reportado en un estudio español, en el que en el 17% de las bacteriemias por *Klebsiella spp.* se aislaron cepas productoras de blee (99), y en un trabajo llevado a cabo en Malasia, en el que en el 15,5% de las bacteriemias nosocomiales por *Klebsiella spp.* estuvieron implicadas cepas productoras de estas enzimas (114). Tasas más elevadas se reportaron en un trabajo llevado a cabo en 12 hospitales procedentes de Sudáfrica, Taiwán, Australia, Argentina, Estados Unidos, Bélgica y Turquía, en el que se aislaron cepas productoras de blee en el 30,8% de los episodios nosocomiales por *K. pneumoniae* (52), y en un trabajo retrospectivo llevado a cabo en Italia, en el que hasta el 33% de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas en episodios de bacteriemia fueron productoras de estas enzimas (104).

No obstante, uno de los valores más elevados se reportó en un trabajo llevado a cabo en Polonia durante el año 2003, en el que el 100% (15/15) de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas en hemocultivo mostró capacidad de producir blee (41).

En nuestro estudio se reportó que el 2,02% de las bacteriemias de adquisición en la comunidad por *K. pneumoniae* estuvo causado por cepas productoras de blee. Este valor alcanzó el 3,5% en un estudio llevado a cabo en 12 hospitales procedentes de Sudáfrica, Taiwán, Australia, Argentina, Estados Unidos, Bélgica y Turquía (52).

El aumento observado en el aislamiento de cepas productoras de blee ha sido desmesurado en los últimos años. A pesar de que principalmente se seleccionan en el ámbito hospitalario, la contribución del medio extrahospitalario ha sido considerable. El desconocimiento de la epidemiología, mecanismos de difusión e impacto clínico del aislamiento de cepas productoras de blee en dicho ámbito aumenta la dificultad asociada al manejo de las infecciones por estos microorganismos. El crecimiento en el número de cepas aisladas pone de manifiesto la rápida y amplia diseminación de las mismas. No obstante, se observa una gran variabilidad en función de los países estudiados. Las diferencias obtenidas en las tasas pueden explicarse por diversos factores. Así, el diferente diseño que presentan los estudios puede contribuir en parte a las discrepancias observadas. Mientras algunos de los trabajos fueron prospectivos, otros presentaron un diseño retrospectivo. Adicionalmente, puede explicarse por el mayor o menor grado de adhesión a las medidas encaminadas a disminuir la emergencia de resistencias. Además, a pesar de que no se conoce con exactitud, la diferente ubicación geográfica y por tanto el clima, pueden contribuir a que la incidencia se muestre diferente entre países.

Las tasas observadas en nuestra experiencia fueron inferiores a las reportadas en otros estudios llevados a cabo en España y otros países de Europa. A pesar de que se ha detectado un incremento en el aislamiento de estas cepas a lo largo de los años, éste no ha sido tan acusado como el reportado en otros trabajos. Debido a que se han analizado un número elevado de años, estos valores nos dan una aproximación de la situación en nuestro ámbito.

Segundo objetivo

Conocer los factores de riesgo asociados a presentar un episodio de bacteriemia por cepas productoras de blee

En nuestra experiencia se incluyeron 53 pacientes que presentaron bacteriemia por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de blee durante el periodo 2000-2006, y se compararon a 159 controles con bacteriemia por cepas de la misma especie sin la capacidad de producir estas enzimas.

El análisis multivariado identificó la administración de familias diferentes de antibióticos durante los 90 días previos al episodio como el único factor de riesgo asociado al aislamiento de cepas productoras de blee (OR 2,290;IC95%:1,350-3,885;p=0,002). Adicionalmente, cuando se realizó el análisis en función del número de familias diferentes recibidas, se observó que los pacientes que recibieron más de 2 familias de antimicrobianos presentaron un riesgo de como mínimo 2,5 veces el observado en aquellos pacientes que recibieron un número inferior de familias (OR 12,500;IC95%:2,503-62,428;p=0,002). Sin embargo, no se halló asociación alguna cuando se analizó la administración previa de cada familia de antibióticos de forma individual, el número total de familias o la administración de un agente antimicrobiano en particular.

Diversos factores se han asociado al aislamiento de cepas productoras de blee. Entre ellos, cabe destacar factores relacionados con las características del paciente, como el sexo, presentar una edad superior y

ciertas patologías de base, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (120), así como la gravedad.

Por otra parte, factores relacionados con la asistencia sanitaria se han visto más frecuentemente implicados en el aislamiento de estos microorganismos. Entre ellos se incluyen el estar ingresado en un centro de asistencia sanitaria extrahospitalaria (120), la existencia de ingresos previos en un hospital, el ingreso en una UCI, una prolongación de la estancia hospitalaria, estar sometido a ventilación mecánica asistida, hemodiálisis, intervención quirúrgica y estado de portador de gastrostomía o yeyunostomía. Sin embargo, uno de los factores extensamente relacionado con la selección de estas cepas ha sido la administración previa de antibióticos. Así, un estudio prospectivo en pacientes hospitalizados halló una asociación entre la exposición previa a amoxicilina-clavulánico ($p < 0,003$) o ceftriaxona ($p < 0,002$) y la colonización gastrointestinal por cepas de la familia *Enterobacteriaceae* resistentes a ceftazidima (121). De igual modo, otro estudio en pacientes críticos procedentes de una unidad de quemados identificó la administración de cefalosporinas con un grupo oximino ($p = 0,002$) o carbapenémicos ($p = 0,003$) como factores asociados al aislamiento en heces de cepas de la familia *Enterobacteriaceae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación (122). De forma paralela, los resultados de un estudio caso-control identificaron la exposición previa a aminoglucósidos (OR 2,7; IC95%:1,2-6,1; $p = 0,02$), a cefalosporinas de tercera generación (OR 7,2; IC95%:2,6-20; $p < 0,001$) y a trimetoprim-

sulfametoxazol (OR 8,8;IC95%:3,1-26) como factores asociados al aislamiento de blee en pacientes infectados o colonizados por estas cepas (123). Además, la exposición previa a cefalosporinas de tercera generación o a trimetoprim-sulfametoxazol se mantuvieron como factores asociados al aislamiento de estos microorganismos cuando se realizó un análisis en el subgrupo de pacientes que únicamente presentaron infección por blee.

Adicionalmente, se ha hallado una asociación entre la duración del tratamiento antibiótico recibido en los 30 días previos y el aislamiento de cepas productoras de blee en pacientes infectados por *E. coli* o *K. pneumoniae* (OR 1,10 por cada día adicional de tratamiento antibiótico;IC95%:1,03-1,18;p=0,006) (124).

No obstante, se ha observado una gran heterogeneidad de los resultados obtenidos en los diferentes trabajos sobre factores de riesgo de adquisición de cepas productoras de blee, que viene determinada en parte por la inclusión tanto de pacientes infectados como colonizados indistintamente. Con el objetivo de minimizar este sesgo, la población incluida en diversos estudios, como en el nuestro, ha estado constituida por pacientes con bacteriemia.

A diferencia de nuestra experiencia, en la mayoría de trabajos el aislamiento de cepas productoras de blee se ha asociado al tratamiento con determinadas familias de antimicrobianos o antibióticos. Así, el tratamiento previo con cefalosporinas de tercera generación fue el único factor de riesgo asociado al aislamiento de cepas productoras de blee en

un trabajo que incluyó 85 pacientes con bacteriemia nosocomial por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* (OR 4,146;IC95%:1,448-11,875;p=0,008) (98). Resultados similares se obtuvieron en un estudio prospectivo observacional que analizó 78 episodios de bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee y 175 episodios de bacteriemia por cepas de *k. pneumoniae* no productoras de estas enzimas (52). Una vez realizado el ajuste por variables confusoras, la utilización de cefalosporinas con un grupo oximino durante los 14 días previos a la instauración de la bacteriemia se mostró como el único factor de riesgo asociado al aislamiento de cepas productoras de blee (RR 3,8;IC:1,1-13,8). Otros trabajos han hallado una asociación entre la capacidad de producir blee y otras familias, además de cefalosporinas. Así, uno de ellos comparó las características de 83 episodios de bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria por cepas de *E. coli* o *Klebsiella spp.* productoras de blee con las de 490 episodios por las mismas especies sin la capacidad de producir estas enzimas (99). Bajo esta definición se incluyeron aquellos episodios ocurridos durante las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario, durante los 30 días posteriores al alta de un hospital de agudos, en pacientes que recibieron hemodiálisis o en pacientes que recibieron terapia intravenosa en un centro dependiente del hospital durante los 30 días previos a la instauración de la bacteriemia. De acuerdo a los resultados, la administración de cefalosporinas (OR 4,24;IC95%:2,26-7,96) y de carbapenémicos (OR 2,92;IC95%:1,27-6,72) durante los 30 días previos a la instauración de la bacteriemia

fueron factores de riesgo independientes del aislamiento de cepas productoras de blee.

Un estudio prospectivo caso-control-control incluyó 43 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee como casos, 86 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* no productoras de blee como primer grupo control y 86 pacientes hospitalizados como segundo grupo control (125). El análisis multivariado identificó como factores de riesgo la administración de beta-lactámicos conteniendo un grupo oximino (OR 3,9; IC95%: 1,1-14,1; p=0,03) y de fluoroquinolonas (OR 6,2; IC95%: 1,8-20,7; p=0,002) en los dos meses previos al episodio de bacteriemia.

A pesar de que en nuestra experiencia se halló una relación entre el número de familias diferentes administradas durante los 90 días previos y la capacidad de producir blee en las cepas procedentes de hemocultivo, esta asociación no se mantuvo cuando se analizó el número de antibióticos. Estos resultados difieren de los obtenidos en un estudio retrospectivo caso-control que incluyó 60 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee y 60 pacientes de características similares con infección por las mismas cepas no productoras de estas enzimas (89). El análisis multivariado identificó como factor asociado a la selección de cepas productoras de blee un aumento en el número de antibióticos administrados en los 30 días previos a la instauración de la bacteriemia. Así, el riesgo fue 1,55 veces

superior por cada incremento de 1 en el número de antibióticos recibidos (OR 1,55; IC95%:1,01-2,40; p=0,047).

En nuestro trabajo tampoco se encontraron diferencias entre los casos y los controles cuando el análisis del tratamiento antibiótico previo se realizó en función de si hubo exposición previa al mismo. Sin embargo, en algunos trabajos se ha descrito esta asociación. Así, un estudio retrospectivo de 5 años de duración incluyó 147 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae*, de los que en 48 se aislaron cepas productoras de blee (104). El diseño del estudio fue caso-caso-control, estando constituido el primer grupo caso por los pacientes que presentaron aislamiento de cepas productoras de blee (48), mientras que los pacientes que presentaron aislamiento de cepas no productoras de blee (99) constituyeron el segundo grupo caso. Además, el grupo control estuvo formado por 100 pacientes y fue el mismo para ambos grupos caso. El análisis de regresión logística identificó el tratamiento previo con antibióticos como uno de los factores asociados de forma independiente al aislamiento de cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee (OR 11,81; IC95%:2,73-51,08).

Aunque la implicación de la administración previa de antimicrobianos en el aislamiento de cepas productoras de estas enzimas ha sido ampliamente descrita en la literatura, los resultados de algunos estudios no han podido demostrarla.

Así, un estudio retrospectivo caso-control identificó la especie productora de la infección (*K. pneumoniae*) como el único factor de riesgo asociado al

aislamiento de cepas productoras de blee (OR 11,7; IC95%: 4,77-28,51; $p < 0,001$) (126). En concordancia al estudio anterior se encuentran los resultados obtenidos en un estudio retrospectivo de 7,5 años que incluyó 25 episodios de bacteriemia por *P. mirabilis*, de los que en 11 la cepa fue productora de blee (100). No se observaron diferencias significativas en la utilización previa de antibióticos entre los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas productoras de blee y aquellos con bacteriemia por cepas de la misma especie sin la capacidad de producir estas enzimas.

A diferencia de la mayoría de los estudios publicados hasta el momento, en nuestra experiencia se definió la utilización previa de antibióticos considerando cada agente en particular y la agrupación de los mismos en familias. Cuando se consideró cada antibiótico de forma individual, un número superior de casos recibió tratamiento previo con amikacina, cefepime, ciprofloxacino, linezolid o vancomicina. De igual modo, cuando se consideró la agrupación en familias, un número superior de casos recibió tratamiento previo con aminoglucósidos, cefalosporinas, glucopéptidos u oxazolidinonas. No obstante, la inclusión en el análisis multivariado resultó únicamente en la identificación de la recepción previa de familias diferentes de antibióticos como factor de riesgo de selección de blee.

A pesar de que un elevado número de estudios incluyen en sus objetivos valorar la asociación entre la utilización de antibióticos y la emergencia de resistencia, los sistemas utilizados para definir el uso previo de

antimicrobianos no han sido correctamente descritos. De este modo, la selección de un método de categorización u otro pueden conducir a la identificación de factores de riesgo diferentes. Una revisión sistemática incluyó 20 artículos que evaluaron factores de riesgo de infección y/o colonización por cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp.* productoras de blee (127). Para la valoración de la utilización previa de antibióticos, algunos estudios consideraron antimicrobianos específicos, otros familias y otros una combinación de ambas definiciones. Únicamente un estudio definió la utilización previa de antibióticos de acuerdo al espectro de acción. Posteriormente, se llevó a cabo un estudio retrospectivo en 33 casos de infección por cepas productoras de blee y los comparó a 66 controles. Se construyeron dos modelos multivariados que incluyeron la utilización previa de antibióticos definida en función de la familia en uno de ellos, y en función del espectro del antimicrobiano en el otro, con el objetivo de comprobar la concordancia de los resultados obtenidos con ambos. Así, mientras en el modelo que incluyó la definición según la familia se identificó la utilización previa de vancomicina y la duración de la hospitalización como factores asociados al aislamiento de cepas productoras de blee, en el modelo que incluyó la definición según el espectro se identificó únicamente la utilización de un antimicrobiano con actividad frente a gramnegativos como factor de riesgo. La elección de una u otra definición debe hacerse en función de la variable a estudiar, de la biología del microorganismo resistente y del antibiótico en particular que se pretende categorizar. Así, en el análisis de factores de riesgo de

selección de cepas de *E. coli* a fluoroquinolonas parece razonable clasificar los antibióticos en familias, ya que se ha hallado una correlación entre la exposición a fluoroquinolonas y la selección de mutaciones que confieren resistencia a esta familia. Por otro lado, en el análisis de los factores de riesgo asociados a la colonización del tracto gastrointestinal por cepas de ERV parece razonable clasificar los antibióticos en función del espectro de actividad, ya que se ha hallado una asociación a la utilización previa de anaerobicidas. Debido a que la elección de una definición concreta de utilización previa de antibióticos puede conducir a resultados totalmente diferentes, resulta imprescindible esclarecer estos aspectos para el diseño de estrategias dirigidas a disminuir las resistencias.

Además de la recepción previa de antibióticos, otros factores asociados a la emergencia de cepas productoras de blee han sido descritos en diferentes estudios. De ellos cabe destacar las características demográficas del paciente.

En este estudio la edad media de los pacientes no resultó un factor asociado al aislamiento de cepas productoras de blee. Aunque el número de pacientes con una edad por encima de 65 años fue superior en los controles (17,5% frente a 54,2%), tampoco se alcanzaron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. De igual modo, a pesar de que una mayor proporción de casos fueron hombres (67,9% frente a 44,7%), el análisis multivariado no logró identificar esta variable como factor de riesgo de selección de blee.

Estos resultados muestran concordancia con los obtenidos en diferentes trabajos. Así, los resultados de un estudio retrospectivo en pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* o *E. coli* no mostró asociación de la edad o el sexo de los pacientes al riesgo de presentar aislamiento de cepas productoras de blee (98). De igual modo, tampoco se identificó el presentar una edad superior a 65 años ni el sexo como factores asociados al aislamiento de cepas de *E. coli* o *Klebsiella spp.* productoras de blee en pacientes con bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria (99). Estos resultados se mantuvieron cuando se compararon pacientes con bacteriemia por estas cepas al total de pacientes que presentaron bacteriemia y a los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas de la misma especie sin la capacidad de producir blee.

Los estudios que han evaluado únicamente episodios de bacteriemia por cepas de *Klebsiella spp.* han llegado a conclusiones similares en cuanto al sexo de los pacientes. Sin embargo, en los estudios que han incluido pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae*, el valor atribuible a la edad como factor de riesgo ha variado. Mientras que en un trabajo retrospectivo caso-caso-control la edad se asoció al riesgo de bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee cuando se comparó frente al grupo control (64 ± 16 años; OR 1,14; IC95%:1,08-1,21) (104), esta asociación no se pudo demostrar en un estudio prospectivo que comparó pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee a pacientes que presentaron bacteriemia por cepas de la misma especie sin la capacidad de producir estas enzimas (52).

Entre las enfermedades de base de los pacientes, únicamente el número de pacientes con enfermedad maligna hematológica fue diferente de forma significativa entre los casos y los controles, alcanzando un valor superior en los primeros (17% frente a 6,3%). No obstante, esta asociación no se mantuvo tras su inclusión en el análisis multivariado. Este hecho puede ser debido en parte a que esta patología de base se presentó únicamente en 19 pacientes. El resto de enfermedades de base identificadas, como tumor sólido, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trasplante renal, infección por el VIH y/o VHC, diabetes, hipertensión y dislipemia no mostraron diferencias entre los casos y los controles. Resultados similares se han obtenido en otros trabajos. Así, en un estudio retrospectivo que incluyó pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* o *E. coli*, no se halló una asociación entre el aislamiento de cepas productoras de blee y la presencia de enfermedad maligna hematológica, trasplante de órgano sólido, hipertensión, diabetes mellitus o insuficiencia arterial coronaria como patologías de base (98). A diferencia de estos estudios, en un trabajo retrospectivo caso-control se identificó la asociación significativa de ciertas patologías, como presentar una enfermedad de base terminal o de evolución fatal (OR 2,77; IC95%: 1,55-4,95) y/o trasplante renal (OR 4,34; IC95%: 1,96-9,63) al aislamiento de cepas de *E. coli* o *Klebsiella spp.* productoras de blee en pacientes con bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria (99). Las patologías mencionadas se mantuvieron como factores de riesgo cuando

se compararon únicamente a los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas de la misma especie sin la capacidad de producir blee (enfermedad de base terminal o de fatal evolución (OR 2,9;IC95%:1,57-5,37), trasplante renal (OR 6,97;IC95%:2,67-18,2)). Resultados similares a los de nuestra experiencia se han obtenido en aquellos trabajos que han incluido pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae*. En uno de ellos, no se halló asociación alguna entre las patologías de base analizadas, como cáncer, diabetes mellitus, enfermedad hepática, insuficiencia renal, haber sido sometido a un trasplante o quemados a un riesgo superior de aislamiento de cepas productoras de blee (52). De forma similar, los resultados de otro trabajo caso-caso-control en pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* tampoco mostraron la asociación de ciertas patologías de base, como tumor sólido, enfermedad hematológica maligna, enfermedad hepática o diabetes, a un aumento en el riesgo del aislamiento de cepas productoras de blee en comparación al grupo control (104).

En nuestro estudio se analizó adicionalmente el número de pacientes que presentaron neutropenia de forma previa al episodio de bacteriemia. Para ello, se consideraron dos puntos de corte del recuento de neutrófilos, en base a las definiciones existentes. El primero de ellos diferenció el número de pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a 500 células / μL y el segundo diferenció el número de pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a 100 células / μL . Así, el 9,4% y el 5,7% de los casos y los controles presentaron un recuento de neutrófilos inferior a 500 células /

μL , de los que en el total de casos y en el 88,9% de los controles este valor fue inferior a 100 células / μL . El análisis univariado no mostró diferencias entre los casos y controles en función de este parámetro analítico. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos en los estudios que han incluido esta variable como potencialmente asociada al riesgo de emergencia de cepas productoras de blee. No obstante, la mayoría de ellos han analizado la presencia de neutropenia utilizando un único punto de corte, de 500 células / μL .

A pesar de que no se ha descrito previamente, en nuestra experiencia se seleccionaron dos puntos de corte, de 500 y de 100 células / μL . El objetivo de la inclusión de este último punto fue diferenciar, dentro de neutropenia, dos entidades clínicas de diferente gravedad. Así, las consecuencias de presentar agranulocitosis pueden diferir de las asociadas a presentar un recuento de neutrófilos superior a 100 células / μL .

El análisis de la administración de tratamientos inmunosupresores durante los 30 días previos mostró que un porcentaje superior de los casos recibió corticoides y citostáticos (41,5% frente a 15,1%; 18,9% frente a 6,9%, respectivamente), mientras que la administración de otros fármacos inmunosupresores no mostró diferencias entre ambos grupos de pacientes (3,8% frente a 1,9%). Sin embargo, la inclusión en el análisis multivariado no mantuvo la asociación significativa de estos factores al aislamiento de cepas productoras de blee.

De forma similar, en otro estudio una proporción superior de los casos y de los controles recibió corticoides, citostáticos u otros inmunosupresores

durante los 30 días previos al episodio de bacteriemia (26,1% frente a 22,6%;21,7% frente a 30,6%;26,1% frente a 22,6%, respectivamente), aunque estas variables no mostraron asociación al aislamiento de cepas productoras de blee (98). Adicionalmente, en un estudio que incluyó bacteriemias relacionadas con la asistencia sanitaria, un porcentaje superior de los pacientes con aislamiento de cepas de *E. coli* o *Klebsiella spp.* productoras de blee recibieron previamente corticoides en comparación a los pacientes con bacteriemia por cepas de la misma especie no productoras de blee y al resto de pacientes (45% frente a 28% y 26%, respectivamente), aunque en el análisis multivariado tampoco se mantuvo la asociación al aislamiento de cepas productoras de estas enzimas (99). Sin embargo, este trabajo no especificó el periodo previo durante el cual se consideró la administración de corticoides ni la inclusión de otros tratamientos inmunosupresores.

Coincidiendo con los resultados anteriores, dos estudios en pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee y un estudio en pacientes con bacteriemia por cepas de *P. mirabilis* productoras de blee tampoco hallaron una asociación significativa entre la administración de corticoides y el aislamiento de cepas productoras de estas enzimas (52, 100, 104). No obstante, uno de ellos no especificó el periodo previo durante el cual se consideró la administración de corticoides ni la inclusión de otros tratamientos inmunosupresores. Adicionalmente, se han observado discrepancias en cuanto a la definición de estos fármacos. Así, otro de los estudios analiza la administración de inmunosupresores

previos, aunque únicamente incluye el tratamiento con corticoides bajo esta definición. Por otra parte, otro de los trabajos valora de forma conjunta el tratamiento con corticoides y citostáticos.

A diferencia de los resultados anteriores, un estudio retrospectivo en pacientes con bacteriemia por cepas de *P. aeruginosa* identificó el tratamiento con inmunosupresores (corticoides y citostáticos) durante las 2 semanas previas al episodio como factor de riesgo asociado al aislamiento de cepas productoras de PER-1 (55,6% frente a 33,3%; $p=0,04$) (128). De forma similar a lo observado en un estudio anterior, se valora de forma conjunta el tratamiento con corticoides y citostáticos.

Los diferentes trabajos que han incluido la valoración del tratamiento inmunosupresor como factor de riesgo de selección de blee no siguen una metodología homogénea. En primer lugar, el periodo durante el cual se analiza la administración de estos fármacos difiere ampliamente. Mientras que algunos estudios consideran 30 días, otros incluyen 15 días e incluso algunos estudios no definen de forma precisa el periodo durante el cual se analiza la variable. En segundo lugar, algunos estudios analizan de forma individual la administración de corticoides, citostáticos y otros inmunosupresores, otros agrupan estos tratamientos en una variable única y otros consideran exclusivamente el tratamiento con corticoides como inmunosupresores. La terapia con cada uno de estos grupos puede conducir a resultados diferentes, ya que pertenecen a grupos farmacológicos con mecanismo de acción, potencia y efectos adversos

distintos. Por ello, el efecto atribuible a cada uno de ellos en la selección de cepas productoras de blee puede no resultar equiparable, por lo que es recomendable el análisis de estas variables por separado.

En nuestra experiencia no se identificaron como factores de riesgo de selección de blee el estado de portador de sonda urinaria, sonda de alimentación enteral (sonda nasogástrica, yeyunostomía, gastrostomía), hemodiálisis, cirugía durante los 30 días previos al episodio de bacteriemia, estado de portador de catéter venoso y días de duración del mismo y/o haber sido sometido a un procedimiento invasivo durante los 30 días previos. En concordancia a estos resultados, el análisis univariado de un estudio en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* no mostró diferencias significativas en cuanto al número de pacientes portadores de sonda urinaria y/o que habían sido sometidos a una intervención quirúrgica en las 2 semanas previas entre los casos y los controles (98). No obstante, este estudio incluye únicamente el estar sometido a ventilación mecánica, cirugía o ser portador de sonda urinaria como procedimientos invasivos. Adicionalmente, valora el efecto de haber sido sometido a una intervención quirúrgica únicamente en las 2 semanas previas. De igual modo, el análisis univariado de un estudio en bacteriemias relacionadas con la asistencia sanitaria tampoco mostró diferencias significativas en cuanto al estado de portador de catéter uretral, intervención quirúrgica durante los 30 días previos y cateterización venosa entre los pacientes con aislamiento de cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp.* productoras de blee y aquellos con aislamiento de

cepas de la misma especie no productoras de estas enzimas (99). Estas diferencias tampoco se hallaron cuando se compararon los pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee con el resto de pacientes que presentaron bacteriemia. De forma paralela, la inserción de una sonda urinaria y realización de procedimientos invasivos en las 72 horas previas y una intervención quirúrgica en los 30 días previos al episodio de bacteriemia tampoco se identificaron como factores de riesgo independientes del aislamiento de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* (104).

El efecto del estado de portador de sonda enteral no ha sido ampliamente descrito en la selección de cepas productoras de blee procedentes de pacientes con bacteriemia. De forma paralela a los resultados de nuestro trabajo, el análisis multivariado de un estudio no identificó la realización de cirugía en los 30 días previos ni el estado de portador de sonda nasogástrica como factores asociados al aislamiento de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* (52).

A diferencia de los estudios mencionados, en otros trabajos sí se han identificado algunas de estas variables como factores de riesgo de cepas productoras de blee. Así, el estado de portador de sonda urinaria (OR 5,23;IC95%:1,29-21,25;p=0,021) y el haber sido sometido a un procedimiento invasivo en las 72 horas previas al episodio de bacteriemia (OR 9,34;IC95%:2,76-31,65;p<0,001) se asociaron al aislamiento de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* (89). Coincidiendo en parte con estos resultados, el estado

de portador de sonda urinaria se identificó como factor de riesgo de aislamiento de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia por *E. coli* (OR 3,9; IC95%: 1,1-13,7; p=0,03) (125). De igual modo, el estado de portador de sonda urinaria durante al menos 72 horas antes del episodio se asoció al aislamiento de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia por *P. mirabilis* (p=0,01) (100).

Adicionalmente, el estado de portador de catéter urinario (100% frente a 46,7%; p=0,01) y de catéter intravascular (100% frente a 46,7%; p=0,01) se asociaron al aislamiento de cepas productoras de PER-1 en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (128).

La metodología utilizada para clasificar los procedimientos invasivos difiere entre los diversos estudios. Así, mientras algunos de ellos ubican dentro de procedimientos invasivos adicionalmente el estado de portador de sonda urinaria, sonda nasogástrica, ventilación mecánica y cirugía, otros analizan de forma individual cada una de estas variables. Incluso en algunos estudios se procede a una clasificación más exhaustiva, con el objetivo de valorar el impacto real de cada uno de los procedimientos a los que el paciente ha sido sometido. En la mayoría de ocasiones este hecho viene limitado por el reducido número de pacientes a los que se les ha practicado un procedimiento concreto. Es por ello que la ubicación en un mismo grupo permite el tratamiento estadístico de esta variable. Por otra parte, el resultado de una intervención quirúrgica en el aislamiento de cepas productoras de blee puede ser variable en función del tipo de cirugía, duración de la misma y de los órganos o sistemas implicados en la

misma. De forma paralela al resto de procedimientos, aunque también se debería proceder a una clasificación más precisa de las intervenciones quirúrgicas, su desglose en diferentes variables resultaría en un número reducido de pacientes, sin posibilidad de tratamiento estadístico.

Aunque en nuestro trabajo un porcentaje superior de casos presentó shock en la instauración de la bacteriemia (7,5% frente a 5,7%), este factor no se asoció de forma significativa al aislamiento de cepas productoras de blee. Esta asociación tampoco se ha hallado en otros estudios. En un trabajo que incluyó pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae*, la presencia de shock se dio en el 4,3% de los casos y en el 12,9% de los controles. No obstante, este factor no se asoció al aislamiento de cepas productoras de blee (98). De igual modo, aunque un mayor número de casos presentó bacteriemia con shock séptico (26,7% frente a 25%), esta variable no resultó asociada al riesgo del aislamiento de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* (89). En concordancia al estudio anterior, a pesar de que una mayor proporción de casos presentó bacteriemia con shock séptico (11,1% frente a 7,1%), esta variable no resultó asociada al riesgo del aislamiento de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia por *P. mirabilis* (100).

De forma contraria a los resultados previos, en otras ocasiones sí se ha hallado una relación entre la instauración de la bacteriemia en forma de shock y el aislamiento de cepas productoras de estas enzimas. Así, un trabajo reportó la asociación de bacteriemia con shock séptico al

aislamiento de cepas productoras de blee de *E. coli* o *Klebsiella spp.* cuando se comparó frente al resto de pacientes que presentaron bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria (OR 2,35;IC95%:1,35-4,1) (99).

En nuestra experiencia la estancia media hospitalaria previa al episodio de bacteriemia fue de 18,81 días (IC95%:12,84-24,78) en los casos y de 4,87 (IC95%: 3,58-6,15) días en los controles ($p < 0,001$). No obstante, la inclusión de esta variable en el análisis multivariado no la identificó como factor de riesgo de selección de blee. Estos resultados son concordantes con los de otros trabajos. Así, uno de ellos tampoco pudo demostrar una asociación entre una prolongación de la estancia hospitalaria durante más de 2 semanas y el aislamiento de cepas productoras de blee en pacientes con bacteriemia por *E. coli* o *K. pneumoniae* (98). De igual forma, otro trabajo que incluyó pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* reportó una estancia media previa de $36,3 \pm 5,4$ días en los casos y de $19,9 \pm 1,9$ días en los controles (RR 1,01;IC95%:1,00-1,02) (52). Sin embargo, estos valores no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Otro trabajo que incluyó pacientes con bacteriemia por *P. mirabilis* reportó una estancia media previa de $16,8 \pm 30,3$ días en los casos y de $6,0 \pm 6,9$ días en los controles ($p = 0,10$) (100). De forma paralela a los resultados anteriores, esta variable no se identificó como factor de riesgo de aislamiento de cepas productoras de blee. Otro trabajo que incluyó pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* reportó una estancia media previa de $22,9 \pm 8,0$ días en los casos y de $17,1 \pm 24,0$ días en los controles

(128). En concordancia a los resultados anteriores, estos valores no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

Opuestos a estos fueron los resultados de un estudio caso-caso-control en pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* (104). El análisis multivariado identificó la estancia hospitalaria como un factor de riesgo asociado al aislamiento tanto de cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee (34 ± 20 días; OR 1,10; IC: 1,04-1,16) como de cepas de *K. pneumoniae* no productoras de estas enzimas (31 ± 17 días; OR 1,07; IC95%: 1,04-1,10).

Otros factores de los que se analizó su implicación en la selección de cepas productoras de blee relacionados con la asistencia sanitaria fueron el ingreso en una UCI, el estar sometido a ventilación mecánica y el número de días previos al episodio de bacteriemia de ambas variables. Un porcentaje superior de casos presentó ingreso en la UCI (17% frente a 4,4%), así como una estancia más prolongada (28,11 (IC95%: 16,76-39,46) días frente a 13,43 (IC95%: 6,76-20,09) días). Sin embargo, la inclusión de estas variables en el modelo multivariado no mantuvo las diferencias halladas en el univariado. En concordancia a estos resultados, los de un estudio en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* no identificaron el ingreso en una UCI y/o el estar sometido a ventilación mecánica como factores de riesgo de selección de cepas productoras de blee (98). De igual modo, en un estudio retrospectivo en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* o *Klebsiella spp.* relacionadas con la asistencia sanitaria tampoco se halló una asociación

significativa entre el estar sometido a ventilación mecánica y el aislamiento de cepas productoras de blee (99). Los resultados de 3 estudios en pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee y de un estudio en pacientes con bacteriemia por cepas de *P. mirabilis* productoras de blee tampoco hallaron una asociación significativa entre la ventilación mecánica y el presentar un episodio de bacteriemia por cepas productoras de blee (52, 89, 100, 104).

En discrepancia con los resultados expuestos, el análisis de regresión logística de un trabajo retrospectivo en pacientes con bacteriemia por cepas de *P. aeruginosa* identificó el estar sometido a ventilación mecánica como factor de riesgo independiente del aislamiento de cepas productoras de PER-1 (66,7% frente a 20%; $p=0,03$) (128). No obstante, el número de pacientes incluidos en este estudio fue reducido, 9 casos y 15 controles.

Mientras que la mayoría de trabajos han incluido el análisis de la ventilación mecánica, un número reducido de ellos han evaluado el impacto de la duración de la misma. A pesar de que en nuestro trabajo este factor no adquirió significación estadística, se debería contemplar su inclusión en el diseño de futuros estudios y así conocer su importancia. De este modo, se obtendría un modelo con una variable adicional para identificar los pacientes con riesgo elevado de adquisición de bacteriemias por blee.

Un factor relacionado con las características microbiológicas del episodio de bacteriemia y que no ha sido ampliamente analizado en los trabajos es el aislamiento previo de cepas productoras de blee como factor de riesgo.

En nuestro trabajo se analizaron las cepas productoras de blee aisladas durante un periodo de 90 días previos al episodio de bacteriemia y su localización. Así, se identificaron estas cepas en 8 (22,2%) de los 36 casos y en 1 (3,8%) de los 26 controles que disponían de aislamientos anteriores a la bacteriemia ($p=0,009$). De ellas, 5 fueron cepas de *E. coli*, 3 de *K. pneumoniae* y 1 de *K. oxytoca*. El aislamiento procedió de urinocultivo en 5 ocasiones, de hemocultivo en 2 de ellas, y de piel y catéter en 1 ocasión. El análisis multivariado no identificó el aislamiento previo de cepas productoras de blee como factor de riesgo asociado a bacteriemia posterior por estas cepas. Sin embargo, los resultados de otro estudio en episodios de bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria demostraron una asociación significativa del aislamiento previo de cepas productoras de blee a bacteriemia posterior por cepas de *E. coli* o *Klebsiella spp.* productoras de estas enzimas, tanto en el total de episodios (OR 5,88; IC95%: 3,02-11,5) como únicamente en los episodios por cepas de *E. coli* o *Klebsiella spp.* (OR 4,53; IC95%: 2,09-10,83) (99).

De forma paralela a otros estudios que han analizado factores de riesgo de selección de cepas productoras de blee, nuestra experiencia presentó un diseño retrospectivo.

Tal como se ha descrito, se han reportado diferentes factores de riesgo de selección de cepas productoras de blee a partir de los trabajos llevados a cabo. Esto puede ser debido en parte a la heterogeneidad de la metodología utilizada en algunos de ellos, así como el periodo durante el cual se evalúan las variables. Como consecuencia, la comparación y/o

extrapolación de los resultados obtenidos en algunos trabajos a otros estudios no resulta fácil.

Por tanto, es de suma importancia la estandarización de la definición de las variables que se pretenden analizar como factores de riesgo así como el tiempo previo al aislamiento de cepas productoras de blee durante el cual se han de evaluar.

A diferencia de otros trabajos, nuestra experiencia consideró dos puntos de corte de neutropenia. Dado que el resultado de presentar un recuento de neutrófilos por debajo de 100 células / μL puede ser diferente respecto a los pacientes que presentan un recuento por encima de este valor, es recomendable la consideración de ambos puntos de corte en el diseño de estudios posteriores.

Tercer objetivo

Seguimiento del aislamiento de microorganismos posterior al episodio de bacteriemia

En nuestra experiencia en 12 (70,6%) de 17 casos y en 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. El número medio de días transcurridos entre el aislamiento original de la cepa en hemocultivo y el aislamiento posterior de cepas productoras de blee fue de 27,17 (IC95%:9,16-45,18) días en los 12 casos y de 42,25 (IC95%:5,40-79,10) días en los 4 controles que presentaron aislamiento posterior de estas cepas.

Un estudio prospectivo se llevó a cabo con el objetivo de identificar la duración de la colonización fecal por cepas productoras de blee y las variables asociadas a la prolongación de la misma en 24 pacientes hospitalizados y que posteriormente fueron dados de alta (129). La duración media de la colonización rectal fue de 98 días una vez dada el alta. Del total de pacientes, 6 (25%) recibieron antibióticos de forma ambulatoria. La duración de la colonización rectal en estos fue más prolongada que la observada en aquellos pacientes que no recibieron antibióticos de forma ambulatoria (154 frente a 56 días, $p=0,04$).

Con el objetivo de diferenciar los aislamientos posteriores que correspondieron a infección de colonización, en nuestro trabajo se seleccionaron únicamente aquellos pacientes que desarrollaron un episodio de bacteriemia posterior por cepas productoras de blee. Esto se

observó en 3 (50%) de los 6 casos y 2 (33,3%) de los 6 controles. 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 ($p=0,739$).

Un trabajo mostró que la tasa colonización rectal por cepas productoras de blee aumentó de 1,33% en el 2000 al 3,21% en el 2005 ($p<0,001$) tras la monitorización de 17.872 pacientes ingresados en un hospital americano (102). De 413 pacientes que presentaron colonización por estas cepas, 35 (8,5%) desarrollaron bacteriemia. Estos últimos representaron el 34,3% del total de pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee durante el periodo de estudio (102 pacientes). Por otro lado, los pacientes que presentaron bacteriemia por estos microorganismos sin haber estado previamente colonizados representaron el 10,8% del total de pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee, mientras que en un 54,9% de ellos no se había practicado ninguna monitorización previa. Dentro de este último grupo, un 20% de los pacientes recibieron el diagnóstico de bacteriemia en el servicio de Urgencias, mientras que un 12% procedió de un centro de rehabilitación. Otro trabajo tuvo como objetivo cuantificar la transmisión cruzada de cepas productoras de *Klebsiella spp.* entre pacientes ingresados en una UCI mediante cultivos perianales (130). Un total de 27 pacientes presentaron aislamiento de *K. pneumoniae*, de los que en 14 (52%) fue atribuido a transmisión cruzada entre pacientes.

Mientras que la instauración de medidas de vigilancia epidemiológica se muestra efectiva en el caso de cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee nosocomiales, su aplicación en el caso de cepas de *E. coli* no parece estar tan justificada (45). Esto es debido al diferente patrón epidemiológico que presentan ambas especies en pacientes hospitalizados.

Adicionalmente, a pesar de que los resultados sugieren un beneficio de la monitorización rectal, sería recomendable calcular el valor predictivo positivo y negativo del aislamiento de cepas productoras de blee en cultivos rectales con el objetivo de valorar el riesgo de bacteriemia posterior por dichas cepas (131).

La principal limitación de este estudio fue el desconocimiento de si los aislamientos posteriores, a excepción de las bacteriemias, correspondieron a colonización o infección.

Tal como ocurre en la mayoría de la literatura disponible hasta el momento, no se dispuso de técnicas de biología molecular para poder identificar las cepas productoras de blee aisladas con posterioridad y poder compararlas a las detectadas originariamente en hemocultivo. Asimismo, y tal como se ha comentado anteriormente, el diseño del estudio es retrospectivo.

Las limitadas posibilidades terapéuticas de las infecciones por microorganismos productores de blee conducen a que en ocasiones el tratamiento antibiótico administrado no resulte adecuado y no se consiga la erradicación microbiológica. Por una parte, los pacientes ambulatorios y

los ingresados en centros de asistencia sanitaria extrahospitalaria constituyen una pieza clave en el estado de portadores de blee, debido a la facilidad de diseminación de estos microorganismos. Adicionalmente, la administración de tratamiento antibiótico ambulatorio puede contribuir a una prolongación de este estado. Por otra parte, no se conoce con exactitud el impacto del estado de portador en la aparición de nuevas infecciones y/o en la necesidad de episodios posteriores de asistencia sanitaria.

Cuarto objetivo

Mortalidad

Epidemiología

En nuestra experiencia fallecieron 27 (50,9%) de los 53 casos, en comparación a 21 (13,2%) de los 159 controles ($p < 0,001$).

La mortalidad en los casos fue del 67,6% cuando presentaron bacteriemia de adquisición nosocomial y del 21,1% cuando la bacteriemia fue de adquisición en la comunidad.

En algunos trabajos se han reportado valores inferiores. Así, en uno de ellos se reportó una mortalidad a los 21 días del 38,2% en pacientes con bacteriemia por cepas blee (88). Este valor fue de 31,7% cuando se consideraron únicamente los episodios por cepas de *E. coli* productoras de blee, del 48,3% en los episodios por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee y del 41,7% en los episodios por cepas de *P. mirabilis* productoras de estas enzimas.

En otro trabajo que incluyó pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de blee se observó una mortalidad del 25,6% a los 30 días (106). Este valor fue del 19,4% en los pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee y del 31,8% en los pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de estas enzimas.

En un estudio retrospectivo que incluyó 198 pacientes con bacteriemia por cepas de la familia *Enterobacteriaceae* fallecieron 35 (35,3%) de los 99 casos y 18 (18,2%) de los 99 controles (103). La mortalidad atribuible a

la infección fue del 30,3% en los 99 casos y del 16,2% en los 99 controles.

En nuestra experiencia la mortalidad en los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee fue del 47,6%.

Un valor inferior fue reportado en un estudio retrospectivo, en el que la mortalidad a los 30 días fue del 26,4% en 53 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee (105). Por otro lado, un trabajo prospectivo en 46 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de estas enzimas reportó una mortalidad a los 30 días del 60,9% (117).

De igual modo, en nuestra experiencia se observó una mortalidad del 63,6% en los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee, valor superior al reportado en otros trabajos.

Así, un trabajo retrospectivo reportó una mortalidad a los 7 días del 20% en 60 pacientes que presentaron bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee, mientras que este valor fue del 23,3% en 60 pacientes que presentaron infección por cepas de la misma especie sin la capacidad de producir estas enzimas ($p=0,658$) (89). De igual modo, la mortalidad a los 30 días fue del 30% en los casos, mientras que este valor fue del 28,3% en los controles ($p=0,841$).

En otro trabajo que incluyó pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* se reportó una mortalidad a los 7 días del 25% en los 48 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee y del 11%

en los 99 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* no productoras de estas enzimas (104). De igual forma, la mortalidad a los 21 días fue del 52% en los pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee y del 29% en los pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* no productoras de estas enzimas. Este valor fue estadísticamente superior en el grupo de bacteriemias por *K. pneumoniae* productoras de blee en comparación a la reportada en los episodios por *K. pneumoniae* no productoras, tanto a los 7 (OR 2,66;IC95%:1,07-6,59) como a los 21 (OR 2,62;IC:1,28-5,35) días de iniciar el tratamiento.

En esta experiencia se reportó una mortalidad en pacientes con bacteriemia nosocomial por cepas de *K. pneumoniae* blee del 77,8%, valor superior al reportado en otros trabajos.

Así, en otro estudio se observó una mortalidad del 27% en pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee de origen nosocomial (52). Un trabajo retrospectivo reportó una mortalidad del 43% en 60 pacientes que presentaron bacteriemia nosocomial por cepas de *K. pneumoniae* resistentes a ceftazidima (91). Estos presentaron un riesgo de fallecer de aproximadamente tres veces el que presentaron aquellos pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* sensibles a ceftazidima ($p < 0,001$).

A pesar de que en nuestro trabajo no se identificaron cepas de *P. mirabilis* productoras de blee, en un estudio se reportó una mortalidad cruda del 33,3% en los pacientes con bacteriemia por cepas de *P. mirabilis*

productoras de blee y del 14,3% en los pacientes con la misma infección por cepas no productoras de estas enzimas (100). Cuando se consideró la mortalidad atribuible a la bacteriemia, ésta fue del 33,3% en los pacientes con infección por cepas productoras de blee, mientras que no falleció ninguno de los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas no productoras de estas enzimas ($p=0,04$).

En nuestra experiencia, la mortalidad observada en los pacientes que presentaron un episodio de bacteriemia por cepas productoras de blee fue de aproximadamente 4 veces superior a la del grupo control. Asimismo, la mortalidad observada en pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee fue superior a la observada en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de estas enzimas.

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

En nuestro trabajo el análisis de regresión logística identificó el ingreso en la UCI (OR 38,543;IC95%:3,499-424,516;p=0,003) y un valor del índice SAPS II en las 24-48 horas previas a la extracción de hemocultivo superior a 30 (OR 18,629;IC95%:2,035-170,570;p=0,010) como factores asociados a mortalidad, mientras que el presentar bacteriemia de foco urinario resultó un factor protector (OR 0,184;IC95%:0,035-0,973;p=0,046).

El 11,5% de los pacientes que sobrevivieron y el 55,6% de los que fallecieron recibieron asistencia en la UCI durante el ingreso. Esta variable ha sido objeto de estudio en múltiples trabajos que han incluido entre sus objetivos la identificación de factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee.

Así, un trabajo retrospectivo en 27 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee reportó que una mayor proporción de los pacientes que fallecieron a los 14 días fue ingresado en una UCI (85,7% frente a 35%;p=0,02) (132). Sin embargo, el análisis multivariado no identificó esta variable como factor de riesgo de mortalidad. De igual modo, una mayor proporción de los pacientes que fallecieron a los 30 días estuvo ingresada en una UCI en un estudio retrospectivo que incluyó 133 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de blee (63,6% frente a 22,1%;OR 6,16 IC95%:1,68-22,61;p=0,006) (106). De forma paralela a los resultados

del estudio anterior, el análisis multivariado no identificó esta variable como factor de riesgo de mortalidad.

En este trabajo el 29,6% de los pacientes que fallecieron y el 3,8% de los que sobrevivieron presentaron un episodio de bacteriemia de adquisición en la UCI. Sin embargo, el análisis multivariado no halló una asociación significativa de esta variable a mortalidad.

En un trabajo retrospectivo en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee una mayor proporción de los que fallecieron estaba ingresada en una UCI en el momento de instauración de la bacteriemia (28,6% frente a 5,1%; $p=0,036$) (105).

Otra de las variables que se asoció de forma significativa a la mortalidad en los casos fue un valor superior a 30 del índice de gravedad SAPS II en las 24-48 horas previas a la toma de muestra para hemocultivo. Éste adquirió un valor de 28,23 (IC95%:25,24-31,22) en los pacientes que sobrevivieron y de 35,63 (IC95%:32,21-39,05) en los que fallecieron.

En concordancia a estos resultados, otros trabajos han mostrado la gravedad del paciente como factor decisivo en la mortalidad.

El análisis multivariado de un trabajo retrospectivo en 133 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de blee identificó, como factor de riesgo independiente de mortalidad a los 30 días, un aumento del índice de gravedad APACHE II (OR 1,44; IC95%:1,11-1,87; $p=0,006$) (106). De igual modo, en un estudio retrospectivo en 27 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee sensibles a flomoxef, el valor del índice

de bacteriemia Pitt fue superior en los pacientes que fallecieron (8,1 frente a 4,3; $p=0,002$; índice de Pitt >6 ; 100% frente a 50%; $p=0,02$) (132). El análisis de regresión logística identificó el valor de un índice de bacteriemia Pitt de 6 o superior como el único factor de riesgo independiente de mortalidad (OR 13,43; IC95%: 1,08-166,73; $p=0,043$). En nuestro estudio el 60,0% de los pacientes que sobrevivieron y el 18,2% de los que fallecieron presentaron como foco de la bacteriemia una infección urinaria de vías bajas. La implicación del foco urinario como factor protector en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee no se ha descrito ampliamente en la literatura.

Uno de los pocos estudios que ha obtenido resultados similares incluyó 508 pacientes con bacteriemia extrahospitalaria por *E. coli*, tanto cepas productoras de blee como no productoras de estas enzimas (133). Los episodios fueron divididos en bacteriemias de adquisición en la comunidad y bacteriemias relacionadas con la asistencia sanitaria extrahospitalaria. El análisis multivariado identificó el presentar infección del tracto urinario como factor protector de mortalidad (OR 0,20; IC95%: 0,07-0,52; $p=0,001$).

Asimismo, este hallazgo es coincidente con los resultados de un estudio en pacientes con infección por cepas de *E. coli* productoras de blee que, a pesar de que no incluyó únicamente bacteriemia como entidad infecciosa, identificó el presentar una infección de foco urinario como un factor protector de mortalidad (OR 0,1; IC95%: 0,03-0,7; $p=0,01$) (87). De forma similar, en un estudio retrospectivo en 187 pacientes con infección por

cepas productoras de blee se halló una asociación significativa entre la administración de tratamiento antibiótico inicial inadecuado y mortalidad únicamente en los pacientes que presentaron una infección distinta a la del tracto urinario (OR 10,04; IC95%:1,91-52,96; p=0,007 frente a OR 0,69; IC95%:0,19-2,53; p=0,58 para los pacientes con infección del tracto urinario) (134).

Adicionalmente, un limitado número de estudios han hallado una asociación entre el foco de la bacteriemia y mortalidad. Únicamente en un estudio retrospectivo que incluyó 186 pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee el desconocimiento del foco primario de la infección fue identificado como factor de riesgo independiente de mortalidad a los 21 días (OR 2,69; IC95%:1,38-5,27; p=0,004) (88).

En nuestra experiencia el 30,8% de los pacientes que sobrevivieron y el 26,9% de los pacientes que fallecieron recibieron tratamiento empírico adecuado (p=1,000). De igual modo, 15 (28,8%) de 52 pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico adecuado, de los que fallecieron 7 (46,7%), mientras que 37 (71,1%) de 52 pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico inadecuado, de los que fallecieron 20 (54,0%).

Por otro lado, el 65,4% de los pacientes que sobrevivieron y el 95% de los pacientes que fallecieron recibieron tratamiento definitivo adecuado (p=0,028). De igual modo, fallecieron 19 (52,8%) de 36 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico adecuado y 1 (10%) de los 10 pacientes en los que el tratamiento definitivo fue inadecuado o inexistente.

El retraso en la instauración de tratamiento antibiótico definitivo adecuado fue de 1,40 (IC95%:0,00-2,80) días en los pacientes que sobrevivieron y de 2,29 (IC95%:1,14-3,43) en los que fallecieron. No obstante, las diferencias no fueron significativas.

La inclusión de estas variables en el análisis multivariado no las identificó como factores asociados a mortalidad.

En concordancia a estos resultados, otros estudios no han logrado demostrar una asociación entre la administración de tratamiento antibiótico inadecuado o un retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado y mortalidad. Uno de ellos incluyó 53 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee (105). El tratamiento empírico se consideró adecuado en 12 (22,6%) de 53 pacientes. Sin embargo, la terapia se modificó en 33 (62,3%) pacientes del resto tras una media de 72 horas, de acuerdo a los resultados del estudio microbiológico. Así, 45 (84,9%) de 53 pacientes recibieron tratamiento antibiótico definitivo adecuado. De los 39 pacientes que sobrevivieron al final del estudio, 33 habían recibido tratamiento antibiótico adecuado. En 3 de ellos el tratamiento empírico administrado fue adecuado, mientras que los 30 restantes recibieron tratamiento definitivo adecuado una vez se dispuso del estudio microbiológico. Los resultados mostraron una supervivencia en los pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado 3 veces superior a la observada en los pacientes que recibieron tratamiento inadecuado (IC95%:0,86-10,41). Por otro lado, la supervivencia de los pacientes en los que el antibiótico adecuado fue

recibido tras modificación del tratamiento de acuerdo a los resultados del estudio microbiológico fue de 2,78 veces inferior a la observada en los pacientes que recibieron tratamiento inadecuado (IC95%:0,55-14,29). De acuerdo a estos resultados, la administración de tratamiento antibiótico adecuado o inadecuado no tuvo influencia en la supervivencia.

En un trabajo prospectivo no falleció ninguno de los 22 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de CTX-M que fueron incluidos (135). Estos resultados se dieron con independencia de que el tratamiento antibiótico recibido fuera ceftazidima (31,8%), imipenem (36,4%) o cefoperazona-sulbactam (31,8%).

Otro trabajo retrospectivo incluyó 38 pacientes que presentaron bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee de origen comunitario (118). Se consideró que en 24 (63,2%) de ellos la adquisición de la infección estuvo asociada a centros de asistencia sanitaria extrahospitalaria, mientras que en 14 (36,8%) la bacteriemia fue de adquisición estrictamente comunitaria. Fallecieron 4 (23,5%) de 17 pacientes que recibieron tratamiento empírico con cefalosporinas en monoterapia o asociadas a aminoglucósidos y 2 (10,5%) de 19 pacientes que recibieron carbapenémicos o fluoroquinolonas como terapia empírica ($p=0,391$). Los 2 pacientes restantes recibieron penicilinas de amplio espectro y ambos fallecieron. Un total de 17 pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano inadecuado, de los que 6 (35,3%) fallecieron. Por otro lado, 21 pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano

adecuado, de los que 2 (9,5%) fallecieron ($p=0,107$). Estos valores no alcanzaron diferencias significativas.

En un trabajo retrospectivo que incluyó 186 pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee durante un periodo de 6 años el análisis de regresión logística identificó como únicos factores asociados de forma significativa a la mortalidad a los 21 días de la instauración de la bacteriemia la recepción de tratamiento antibiótico inicial inadecuado (OR 6,28; IC95%:3,18-12,42; $p<0,001$) y el presentar un foco primario de la infección desconocido (OR 2,69; IC95%:1,38-5,27; $p=0,004$) (88).

Un total de 89 pacientes recibió tratamiento antibiótico inicial inadecuado, de los que 53(59,5%) fallecieron, mientras que en 97 pacientes el tratamiento antibiótico inicial fue adecuado, de los que únicamente fallecieron 18(18,5%) (OR 2,38; IC95%:1,76-3,22; $p<0,001$). Cuando se consideró el grupo de 89 pacientes que recibió tratamiento antibiótico inicial inadecuado, la administración de cefalosporinas con un grupo oximino o de otros antibióticos inefectivos no resultó en diferencias significativas en la mortalidad observada (57,9% frente a 60,8%, respectivamente; $p=0,78$). Tras conocer el resultado del estudio microbiológico, se modificó el tratamiento en 75 de los 89 pacientes que recibieron terapia inicial inadecuada. Un total de 39 (52%) de estos 75 pacientes fallecieron a los 21 días de la instauración de la bacteriemia, mientras que esto sólo ocurrió en 18 (18,5%) de los 97 pacientes que recibió tratamiento antibiótico adecuado inicialmente (OR 2,18; IC95%:1,58-3,01; $p<0,001$). Asimismo, cuando se consideraron los

97 pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano inicial adecuado, la mortalidad a los 21 días de la instauración de la bacteriemia adquirió el valor más elevado en los 16 pacientes que recibieron fluoroquinolonas (44,4%;OR 4,05;IC95%:1,89-8,65;p<0,001), mientras que el valor inferior se observó en los pacientes que recibieron carbapenémicos (5,5%;OR 0,14;IC95%:0,02-1,03;p=0,01).

Un trabajo retrospectivo en 133 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de blee reportó una asociación significativa entre la administración de cefalosporinas de amplio espectro como tratamiento definitivo y la mortalidad a los 30 días (OR 9,18; IC95%:1,55-54,51;p=0,015) (106). De forma sorprendente, el tratamiento empírico con cefalosporinas de amplio espectro no se asoció de forma significativa a la mortalidad (26% frente a 24,1%;OR 1,10; IC95%:0,42-2,87;p=0,842). Adicionalmente, se valoró la mortalidad a los 30 días en función del tratamiento antibiótico definitivo recibido en 117 pacientes que sobrevivieron más de tres días desde la instauración de la bacteriemia. Los resultados mostraron que fallecieron 8 (12,9%) de los 62 pacientes que recibieron carbapenémicos, 3 (10,3%) de los 29 que recibieron ciprofloxacino y 7 (26,9%) de los 26 pacientes que recibieron una cefalosporina o un aminoglucósido. Estos valores no alcanzaron diferencias significativas. Además, en 24 (26,4%) de los 91 pacientes que recibieron un carbapenémico o ciprofloxacino como tratamiento definitivo, el antibiótico se administró en asociación, mientras que los 67 (73,6%) pacientes restantes recibieron los agentes antimicrobianos mencionados

en monoterapia. A pesar de ello, la mortalidad no resultó diferente en el primer grupo en comparación a la monoterapia (6 (25%) de 24 frente a 5 (7,5%) de 67; $p=0,061$). El retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado fue de $3,3 \pm 1,8$ días cuando se analizaron los 95 pacientes que recibieron antimicrobianos activos in vitro frente al agente etiológico de forma definitiva, esto es, un carbapenémico o ciprofloxacino. De este grupo, 58 pacientes recibieron tratamiento empírico adecuado, de los que 9 (15,5%) fallecieron a los 30 días, mientras que los 37 pacientes restantes recibieron tratamiento empírico inadecuado, de los que 7 (18,9%) fallecieron ($p=0,666$). Cuando se consideraron únicamente los pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee que recibieron terapia definitiva adecuada, la mortalidad a los 30 días fue del 21,2% en aquellos que recibieron tratamiento empírico adecuado, mientras que este valor fue de 21,4% en aquellos que recibieron tratamiento empírico inadecuado ($p=1,000$). De igual forma, cuando se consideraron únicamente los pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee que recibieron terapia definitiva adecuada, la mortalidad a los 30 días fue del 8% en aquellos que recibieron tratamiento empírico adecuado, mientras que este valor fue de 17,4% en los que recibieron tratamiento empírico inadecuado ($p=0,407$). De acuerdo a estos resultados, un retraso en la instauración de tratamiento antibiótico definitivo adecuado no se pudo asociar a un aumento en la mortalidad. Un trabajo retrospectivo en 27 pacientes con bacteriemia por cepas

de *K. pneumoniae* productoras de blee sensibles a flomoxef reportó una mortalidad a los 14 días del 25,9% (132). El tratamiento administrado fue flomoxef en 7 pacientes y carbapenémicos en los 20 restantes, 14 meropenem y 6 imipenem. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad en función del antibiótico recibido.

Otro trabajo retrospectivo analizó la mortalidad en 60 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee de acuerdo a la terapia antimicrobiana recibida (89). Se consideró tratamiento definitivo adecuado cuando se administró ciprofloxacino o imipenem. Así, la mortalidad a los 30 días fue del 10,5% (4/38) en los casos que recibieron terapia antimicrobiana adecuada. Concretamente, la mortalidad a los 30 días fue del 16% en los casos que recibieron imipenem, mientras que no falleció ninguno de los pacientes que recibieron ciprofloxacino transcurrido este periodo. Por otro lado, la mortalidad a los 30 días fue del 63,6% (14/22) en aquellos que recibieron tratamiento definitivo inadecuado. Concretamente, a los 30 días fallecieron el 66,7% de los pacientes que recibieron cefalosporinas y el 50% de los pacientes que recibieron aminoglucósidos. Adicionalmente, se observó un retraso de $3,62 \pm 1,83$ días en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado cuando se consideraron los 38 casos que recibieron terapia antimicrobiana definitiva adecuada. La mortalidad a los 7 días fue del 3,7% (1/27) en aquellos casos que recibieron terapia antibiótica empírica adecuada y del 9,1% (1/11) en aquellos casos en los que fue inadecuada ($p=0,501$). De igual modo, la mortalidad a los 30 días fue del 11,1% (3/27) en los casos

que recibieron terapia antibiótica empírica adecuada y del 9,1% (1/11) en los que recibieron terapia inadecuada ($p=1,000$).

A pesar de que en nuestro trabajo no se identificó ninguna cepa productora de AmpC, un estudio retrospectivo tuvo como objetivo comparar el resultado clínico de 27 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de estas enzimas con el de 25 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de TEM o SHV (136). La proporción de pacientes en la que se dio fracaso del tratamiento antibiótico inicial tras 72 horas y la mortalidad a los 7 y 30 días no resultó diferente en el grupo infectado por cepas de *K. pneumoniae* productoras de AmpC en comparación al grupo infectado por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee (51,9% frente a 56%; $p=0,764$; 14,8% frente a 24%; $p=0,492$; 29,6% frente a 28%; $p=0,897$, respectivamente). El análisis únicamente en los pacientes con bacteriemia por AmpC reveló una mortalidad a los 30 días del 46% en los 13 episodios en los que se aislaron cepas de *K. pneumoniae* productoras de DHA-1 y del 14,3% en los 14 episodios en los que se aislaron cepas de *K. pneumoniae* productoras de CMY-1.

A diferencia de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, un elevado número de estudios ha identificado la administración de tratamiento antibiótico empírico inadecuado así como un retraso en la instauración de tratamiento adecuado como factor de riesgo independiente de mortalidad. Un estudio en 48 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee reportó una mortalidad del 67% en el grupo que

recibió tratamiento antibiótico inicial inadecuado, mientras que este valor fue del 37% en los que recibieron tratamiento adecuado ($p=0,04$) (104). De acuerdo a los resultados de otro trabajo en 60 pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* resistentes a ceftazidima, 17 (28%) no recibieron tratamiento antibiótico adecuado empírico o definitivo, de los que 13 (76%) fallecieron, mientras que 43 (71,7%) recibieron tratamiento adecuado, de los que 4 (9%) fallecieron (OR 0,03; $p=0,001$) (91). Del total de 34 pacientes que sobrevivieron, 30 (88%) recibieron tratamiento adecuado, mientras que de los 26 pacientes que fallecieron, éste fue recibido por 13 (50%) (OR 0,13; $p=0,002$). No se observó un aumento en el riesgo de mortalidad cuando el retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado fue de 24 o 48 horas tras la infección. Sin embargo, aquellos pacientes que no recibieron tratamiento antibiótico adecuado tras las primeras 72 horas después de diagnosticada la infección presentaron un aumento significativo del riesgo de mortalidad en comparación a los pacientes que sí lo recibieron (OR 3,80; IC95%:1,26-11,5; $p=0,03$). El análisis multivariado mostró como única variable independiente un retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado de más de 72 horas tras la infección (OR 2,57; IC95%:0,42-15,86).

Otro trabajo analizó la mortalidad en función del agente antimicrobiano recibido en 43 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* productoras de blee (115). La mortalidad cruda fue del 35% en los pacientes que recibieron tratamiento empírico con cefalosporinas o quinolonas, mientras

que este valor fue del 9% en aquellos que fueron tratados con carbapenémicos o inhibidores de beta-lactamasas en asociación a beta-lactámicos (RR 4,0;IC95%:0,9-17,2;p=0,05). Esta diferencia se mantuvo tras el ajuste por foco de infección e índice de gravedad en la instauración de la bacteriemia (OR 9,2;IC95%:1,2-70,2;p=0,03).

En nuestro estudio falleció 1 (2,3%) de los 2 pacientes que recibieron una cefalosporina como parte del tratamiento antibiótico definitivo, 1 (2,3%) de los 4 pacientes que recibieron ciprofloxacino, 16 (36,4%) de los 30 pacientes que recibieron carbapenémicos y ninguno de los 4 pacientes que recibieron aminoglucósidos ni de los 5 pacientes que recibieron penicilinas. Sin embargo, el análisis multivariado no identificó asociación alguna entre la administración de un agente antimicrobiano en particular y mortalidad. La gran mayoría de estudios que han demostrado un aumento de supervivencia mediante la administración de tratamiento antibiótico adecuado, ha incluido un carbapenémico. Actualmente estos antimicrobianos se consideran de elección dada su elevada actividad tanto in vivo como in vitro frente a microorganismos productores de blee (47). Aunque en reducidas ocasiones se ha descrito sinergia entre carbapenémicos y otras clases de antibióticos, no existe evidencia de la superioridad de la asociación en comparación a la monoterapia con estos agentes (46).

En nuestro trabajo únicamente en 2 (4,5%) de los 44 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico definitivo, éste estuvo constituido por una asociación de imipenem y un aminoglucósido. No falleció ninguno de

estos 2 pacientes en comparación a 13 (52%) de 25 pacientes que recibieron el carbapenémico en monoterapia. No obstante, el número de pacientes que recibió imipenem en biterapia fue muy reducido para poder extraer conclusiones.

La selección de uno de los carbapenémicos para el tratamiento no resulta sencilla. A pesar de que las CMI's de ertapenem para cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee y AmpC son en su mayoría igual o inferiores a 1 mcg/mL, estos valores son ligeramente superiores a los reportados para cepas no productoras, lo cual no se observa con imipenem o meropenem. Este hecho podría contribuir a una menor efectividad de ertapenem frente a las blee. Si bien se desconoce la relevancia en la práctica clínica, si se ha reportado la detección de cepas de *K. pneumoniae* productoras de blee resistentes a ertapenem por pérdida de la porina Omp36 (48). No obstante, la terapia con imipenem o meropenem tampoco está exenta de riesgo. Así, la identificación en los últimos años de dos tipos de beta-lactamasas con capacidad de hidrolizar carbapenémicos limita la utilidad de estos a largo plazo en infecciones por cepas productoras de blee. El primero de ellos está formado por las MBL, las cuales se han aislado fundamentalmente en 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. De forma paralela, el aislamiento y la potencial

diseminación de cepas de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos mediante la producción de KPC en el medio extrahospitalario contribuye en buena parte al problema descrito anteriormente. En los últimos años se ha reportado el aislamiento de cepas de *E. coli* con capacidad de producir KPC tipo 3 en una paciente tras un tratamiento de larga duración con meropenem e imipenem (137). Adicionalmente, se ha reportado el aislamiento de cepas con capacidad de producir de forma simultánea tanto KPC como blee (94). La existencia de estas beta-lactamasas y su potencial diseminación implican una gran amenaza para la utilidad de los carbapenémicos en infecciones por blee.

En principio el tratamiento con cefamicinas suele conservar su actividad frente a microorganismos productores de blee. En nuestra experiencia únicamente 1 paciente recibió cefoxitina, el cual falleció. El tratamiento se consideró adecuado.

No obstante, se han descrito dos mecanismos de resistencia frente a estos agentes. El primero de ellos es la pérdida de porina, el cual puede potenciar la resistencia conferida por blee tipo TEM y SHV, así como por AmpC (138). El segundo de ellos es la emergencia de AmpC, las cuales inactivan también las cefamicinas (139). Durante el tratamiento con estos antimicrobianos, se ha de tener presente el potencial fracaso terapéutico por alguno de los mecanismos anteriormente descritos. Todo ello sitúa a las cefamicinas en una alternativa terapéutica de segunda línea (46). De acuerdo al estudio microbiológico de este estudio, el 81,8% de las cepas testadas procedentes de los casos que sobrevivieron frente al 74,1% de

las cepas testadas procedentes de los casos que fallecieron mostraron sensibilidad frente a cefoxitina. Estos valores no alcanzaron diferencias significativas.

Está ampliamente descrito el fracaso terapéutico de las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de las infecciones por *blee*, de forma independiente a la CMI del microorganismo frente al antibiótico. Por tanto, no se recomienda su utilización en el tratamiento de infecciones por estos microorganismos (46). En el presente estudio ninguna de las cepas aisladas en los casos mostró sensibilidad frente a ceftazidima.

Cefepime parece presentar una actividad intrínseca superior a las cefalosporinas de tercera generación frente a cepas productoras de *blee*. Sin embargo, se han reportado CMIs de cefepime para estos microorganismos de 8 mcg/mL. En estos casos, la pauta habitual de 1-2 gramos de cefepime cada 12 horas no alcanzaría los valores óptimos del índice farmacocinético-farmacodinámico predictor de eficacia para los beta-lactámicos, concretamente el tiempo durante el cual la concentración del antibiótico supera la CMI en el intervalo de administración de estos antimicrobianos ($t > \text{CMI}$). Únicamente 1 (5,6%) de las 18 cepas testadas en los casos que sobrevivieron mostró sensibilidad frente a cefepime. Por definición, las *blee* son inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas. Sin embargo, se ha reportado con frecuencia resistencia de estas cepas frente a la asociación de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas. El mecanismo implicado puede ser el efecto inóculo, la pérdida de porina o ambos mecanismos simultáneamente. Por tanto, estos

agentes antimicrobianos no suelen constituir la primera opción en el tratamiento de las infecciones por blee (53). No obstante, la localización de la infección en vías urinarias bajas podría responder al tratamiento con estos antibióticos cuando se trate de cepas con sensibilidad intermedia, ya que la elevada concentración de antibiótico supera ampliamente el efecto inóculo. En el presente estudio únicamente 1 (3,8%) de 26 cepas testadas procedentes de los casos que sobrevivieron mostró sensibilidad frente a amoxicilina-clavulánico. Ninguna de las cepas testadas mostró sensibilidad frente a piperacilina-tazobactam.

Los genes que codifican las blee se transfieren mediante plásmidos, los cuales son con frecuencia portadores de otros genes que codifican resistencia a diferentes clases de antibióticos. Por esto, las cepas productoras de blee suelen ser resistentes a un número mayor de grupos de antimicrobianos que las cepas no productoras de estas enzimas (55). Así, se ha observado que gran número de cepas productoras de blee muestran resistencia a los aminoglucósidos, afectando principalmente a gentamicina. El mecanismo implicado parece ser la presencia de genes que codifican EMA. En nuestra experiencia el 96,2% y el 88,9% de las cepas testadas fueron sensibles a amikacina en los casos que sobrevivieron frente a los que fallecieron, respectivamente. Sin embargo, la sensibilidad fue inferior para el resto de aminoglucósidos. Así, adquirió el valor de 57,7% y 70,4% frente a gentamicina y del 60% y 70,4% frente a tobramicina, en los casos que sobrevivieron y en los que

fallecieron, respectivamente. Estos valores no alcanzaron diferencias significativas.

La resistencia a las quinolonas en gramnegativos viene determinada habitualmente por mutaciones cromosómicas que alteran las enzimas ADN girasa y la topoisomerasa IV o que activan bombas de eflujo y expulsan el antimicrobiano al exterior del citoplasma. Aunque la pérdida de porina puede contribuir adicionalmente a la resistencia observada, su implicación es menor. A pesar de que la resistencia a quinolonas se codifica en el cromosoma, se ha observado una asociación entre la producción de blee y la presencia de resistencia a estos antibióticos (56). Esto puede ser explicado, en parte, por la identificación de plásmidos que codifican resistencia frente a quinolonas (140). El locus del plásmido responsable de la resistencia se denomina *qnr*. En nuestra experiencia únicamente el 19,2% y el 18,5% de las cepas testadas mostraron sensibilidad frente a ciprofloxacino en los casos que sobrevivieron y en los que fallecieron, respectivamente. Estos valores no alcanzaron diferencias significativas. En diferentes trabajos se ha reportado la sensibilidad in vitro de diversos microorganismos gramnegativos con patrón de multirresistencia frente a tigeciclina, incluyendo cepas productoras de blee y/o MBL. Como consecuencia, la tigeciclina podría constituir una alternativa a considerar en las infecciones por cepas productoras de blee. No obstante, a pesar de la elevada actividad reportada in vitro, los resultados en la práctica clínica en infecciones producidas por cepas productoras de blee deben ser evaluados por la posible aparición de fracasos terapéuticos. De hecho,

esto se demostró en un estudio que incluyó 18 pacientes con infecciones graves por gramnegativos multirresistentes (141). Un total de 5 de 9 cepas de *A. baumannii* testadas presentaron resistencia intermedia frente al antibiótico, lo que se asoció a un peor pronóstico. Adicionalmente, se reportó la emergencia de resistencia en una cepa del mismo microorganismo que inicialmente fue sensible a tigeciclina. También se reportó bacteriemia persistente en 8 pacientes que estaban en tratamiento con el antibiótico, de los que en 6 se repitió el test de sensibilidad in vitro frente a tigeciclina. De ellos, 3 presentaron infección por *A. baumannii*, 2 infección por cepas de *K. pneumoniae* productoras de bleb y 1 infección por cepas de *E. coli* productoras de KPC. Esto se observó de forma independiente a que la CMI de las cepas aisladas se situara por debajo del punto de corte de sensibilidad. En otros trabajos se ha recomendado precaución en la utilización de tigeciclina en el tratamiento de bacteriemias por cepas con CMI > 1 µg/mL, debido a la reducida concentración máxima que se alcanza a las dosis recomendadas. Como consecuencia, no es recomendable el tratamiento con este antibiótico en infecciones graves por cepas productoras de bleb hasta que se disponga de la suficiente evidencia que avale su uso en esta indicación. En nuestra experiencia se observó una mortalidad superior en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico definitivo adecuado frente a los que no lo recibieron. Este hecho puede ser explicado en base a que 4 (44,4%) de los 9 pacientes que recibieron terapia definitiva inadecuada y no fallecieron presentaron bacteriemia de foco urinario, la cual está

asociada a una menor mortalidad. Asimismo, 5 pacientes recibieron amoxicilina-clavulánico, en 2 de los cuales se aislaron cepas con sensibilidad intermedia frente a este antibiótico. De igual modo, 1 paciente recibió cefepíme y la cepa aislada mostró sensibilidad frente a la cefalosporina. Otro paciente recibió ciprofloxacino, aunque la cepa aislada resultó resistente frente a la quinolona. Por último, un paciente no recibió ningún tipo de tratamiento y otro recibió eritromicina. A pesar de la resistencia mostrada por estos microorganismos, las elevadas concentraciones alcanzadas en orina tras la administración de la mayoría de estos antimicrobianos supera la CMI de estas cepas, mostrando actividad frente a las mismas.

A pesar de que en el presente estudio no se han identificado, se han descrito otros factores adicionales asociados a un riesgo superior de mortalidad en pacientes con bacteriemia por *blee*. Así, en un trabajo retrospectivo en 133 pacientes con bacteriemia por estas cepas el análisis multivariado identificó como factores de riesgo de mortalidad a los 30 días el presentar neutropenia (OR 9,03;IC95%:1,24-65,97;p=0,030), peritonitis (OR 10,25;IC95%:1,26-83,25;p=0,029) e instauración de la bacteriemia con shock séptico (OR 42,45;IC95%:6,55-312,84;p<0,001) (106).

Tal como se ha mencionado anteriormente, una de las limitaciones de nuestro trabajo es que presentó un diseño retrospectivo.

Adicionalmente, no se dispone de un sistema para realizar el seguimiento de los pacientes una vez son dados de alta del hospital.

En concordancia a los resultados de otros trabajos, el ingreso en una UCI y presentar un valor del índice SAPS II en las 24-48 horas previas a la extracción de muestra para hemocultivo resultaron factores predictores de mortalidad, mientras que el presentar un episodio bacteriemia de foco urinario se identificó como factor protector.

A diferencia de otros trabajos, en nuestra experiencia se calculó el valor del SAPS II al ingreso y en las 24-48 horas previas a la extracción de la muestra para hemocultivo. Se seleccionó este punto con el objetivo de obtener una valoración de la gravedad del paciente lo más próxima al momento inmediatamente anterior a la instauración de la bacteriemia, el cual se considera el óptimo para la valoración de la gravedad.

Análisis independiente de la mortalidad en el grupo control

El análisis de regresión logística identificó el ingreso en la UCI (OR 3,389;IC95%:1,062-10,817;p=0,039), presentar insuficiencia renal como enfermedad de base (OR 2,903;IC95%:0,859-9,816;p=0,086) y una estancia hospitalaria superior a 22 días (OR 2,601;IC95%:0,845-8,009;p=0,096) como factores predictores de mortalidad en los controles. Las dos últimas variables mostraron una tendencia.

A nuestro conocimiento, no existen estudios específicos en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* que hayan estudiado estos factores. Sin embargo, sí que han sido analizados en diversos estudios que han incluido infecciones producidas tanto por microorganismos grampositivos como por gramnegativos.

En nuestro trabajo el 13,0% de los controles que sobrevivieron y el 42,9% de los que fallecieron fueron ingresados en la UCI.

Un estudio retrospectivo incluyó 260 pacientes con bacteriemia por enterococo, de los que en 72 se aislaron cepas resistentes a vancomicina (142). El análisis univariado mostró que el 17,7% de los pacientes que sobrevivieron y el 40,6% de los que fallecieron estaban ingresados en una UCI. No obstante, el análisis multivariado no halló una asociación significativa entre esta variable y mortalidad.

En nuestra experiencia el 11,6% de los pacientes que sobrevivieron y el 23,8% de los que fallecieron presentaron insuficiencia renal como enfermedad de base.

Un trabajo retrospectivo incluyó 64 pacientes críticos con bacteriemia por *E. coli* y los comparó a 128 pacientes críticos sin bacteriemia (108). La mortalidad fue del 43,8% en los casos y del 45,3% en los controles, sin alcanzar diferencias significativas. El análisis multivariado identificó la insuficiencia renal aguda como factor de riesgo independiente de mortalidad (OR 2,50; IC95%: 1,04-5,99; $p=0,040$).

Un trabajo retrospectivo se realizó en pacientes con cáncer que presentaron bacteriemia por cepas de *ERV* (11). Un total de 16 de ellos presentaron un episodio por *E. faecalis* y se compararon a 32 con bacteriemia por *E. faecium* y a 32 controles. El análisis multivariado que comparó los pacientes con bacteriemia por *E. faecium* y los controles identificó el presentar insuficiencia renal aguda en la instauración de la bacteriemia como factor predictor de mortalidad (OR 15,1; IC95%: 2,3-99,2; $p=0,004$).

En un estudio que incluyó 328 pacientes con bacteriemia por gramnegativos el análisis multivariado mostró una tendencia en la asociación de presentar insuficiencia renal aguda a mortalidad (OR 1,32; IC95%: 0,98-1,76; $p=0,065$) (143).

Otro estudio retrospectivo incluyó 260 pacientes con bacteriemia por enterococo, de los que en 72 se aislaron cepas resistentes a vancomicina (142). El análisis univariado mostró que el 17,1% de los pacientes que sobrevivieron y el 29,2% de los que fallecieron presentaron insuficiencia renal como patología de base. No obstante, el análisis multivariado no halló una asociación significativa entre esta variable y mortalidad.

En nuestra experiencia la estancia media fue superior en los controles que fallecieron en comparación a la observada en los controles que sobrevivieron (25,33 (IC95%:12,70-37,96) frente a 16,49 (IC95%:12,66-20,33), respectivamente). Mediante la curva ROC se discriminó aquel punto de mayor especificidad y sensibilidad que permitió predecir de forma exacta los pacientes que fallecieron y los que no. Así, 10 (47,6%) de los 21 controles que fallecieron y 25 (18,1%) de los controles que sobrevivieron presentaron una estancia superior a 22 días.

Resultados diferentes se obtuvieron en un estudio retrospectivo que incluyó 328 pacientes con bacteriemia, 208 por gramnegativos sensibles a ceftazidima y 120 por gramnegativos resistentes (143). Entre los microorganismos gramnegativos se incluyeron cepas de *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* y *Serratia spp.* El análisis univariado mostró una menor estancia hospitalaria en los pacientes que fallecieron en comparación a los que sobrevivieron (18 (IC95%:9-34) días frente a 28 (IC95%:14-46) días;p<0,001, respectivamente). Sin embargo, el análisis multivariado no logró demostrar una asociación entre el número de días de ingreso y un aumento en la mortalidad.

Un estudio prospectivo incluyó 122 pacientes con bacteriemia por enterococo durante un periodo de 18 meses y los comparó con 122 pacientes sin bacteriemia (144). La mortalidad cruda a los 30 días no alcanzó diferencias significativas entre los casos y los controles (23% frente a 17%, respectivamente). La estancia media tras la instauración de

la bacteriemia fue de 38,4 días (media 21, SD 59,5 días) en los casos y de 17,5 días (media 13 SD 17 días) en los controles ($p < 0,001$). Por tanto, la duración de la estancia media atribuible a la infección fue de 21 días (IC95%:7-32). Así, los pacientes con bacteriemia por enterococo mostraron una estancia superior a los controles, aunque la mortalidad no resultó diferente entre ambos grupos de pacientes. Otro trabajo que analizó 16 estudios mostró que los pacientes con bacteriemia por cepas de *ERV* presentaron una estancia hospitalaria previa a la instauración del episodio superior a la observada en pacientes con bacteriemia por cepas de *ESV* (14 frente a 27 días; $p = 0,0005$) (145). Adicionalmente, en los 14 estudios que proporcionaron esta información, el grupo de mortalidad por día de estancia hospitalaria aumentó en el 0,89% cuando se ajustó por tamaño de la muestra y en el 0,71% cuando no se ajustó. Estos resultados sugieren un aumento de la mortalidad a medida que aumenta la estancia hospitalaria.

Un estudio comparó el resultado clínico de 100 pacientes con bacteriemia por *SASM* con el de 84 pacientes que presentaron bacteriemia por *SARM* (146). A pesar de que el aislamiento de cepas de *SARM* se asoció a un riesgo mayor de mortalidad, los pacientes con bacteriemia por estas cepas presentaron un valor superior de estancia media (63 frente a 39 días), de estancia previa a la instauración de la bacteriemia (31,9 frente a 14,5) y de edad (69 frente a 54). De igual forma, los pacientes con bacteriemia por cepas *SARM* incluidos en otro estudio presentaron una estancia media superior al doble de la observada en los pacientes con bacteriemia por

cepas *SASM* (73 frente a 27 días), una estancia media previa a la instauración del episodio superior (32 ± 34 frente a 8 ± 15 días), una mayor proporción de episodios de adquisición nosocomial (74% frente a 52%) y una mortalidad superior (36% frente a 28%) cuando se compararon a pacientes con bacteriemia por cepas *SASM* (147). No obstante, cuando los pacientes con bacteriemia por *SARM* se compararon con un grupo control seleccionado de forma más estricta, el resultado clínico no fue diferente. Las diferencias detectadas entre los pacientes pudieron haber contribuido en la mortalidad en mayor parte que el aislamiento de cepas *SARM*. Por el contrario, otro trabajo en 1.148 pacientes con bacteriemia nosocomial por *SARM* halló una asociación entre la estancia hospitalaria tras la instauración del episodio de bacteriemia y mortalidad (7).

En concordancia a otros estudios, en nuestra experiencia la mortalidad observada en los controles estuvo asociada al ingreso en una UCI, a presentar insuficiencia renal como enfermedad de base y a una estancia hospitalaria superior a 22 días. Lamentablemente, no se han encontrado experiencias en bacteriemias por *E. coli* y *K. pneumoniae* que hayan facilitado la comparación con nuestros resultados.

Con el objetivo de diferenciar los factores asociados a mortalidad en los casos de aquellos implicados en los controles, en nuestra experiencia se realizó un análisis individual de los que estaban potencialmente relacionados con la mortalidad en cada grupo de pacientes. No obstante, un elevado número de estudios han analizado estos factores en el global

de pacientes, incluyendo tanto aquellos con infección por cepas productoras de blee como por cepas no productoras de estas enzimas. En nuestro estudio el ingreso en la UCI resultó un factor predictor de mortalidad tanto en los casos como en los controles.

De igual modo, el análisis univariado de un estudio caso-control en pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* identificó, entre otros, el ingreso en una UCI como factor de riesgo de mortalidad. Sin embargo, el análisis multivariado no logró mantener estas diferencias, y reveló como únicos factores de riesgo independientes de mortalidad un aumento del índice de gravedad APACHE II (OR 1,52 por un incremento de 1 en su valor; IC95%: 1,16-1,99; $p=0,003$) y presentar shock séptico en el momento de instauración de la bacteriemia (OR 205,99; IC95%: 20,57-2.062,55; $p<0,001$) (89).

La relación entre el aislamiento de cepas productoras de blee y mortalidad ha sido reportada en algunos estudios que han valorado de forma conjunta casos y controles.

Así, un estudio retrospectivo incluyó 99 pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de blee y 99 controles con bacteriemia por cepas de la misma especie sin la capacidad de producir estas enzimas (103). El análisis univariado mostró como factores predictores de mortalidad el presentar bacteriemia por cepas productoras de blee (OR 2,5; IC95%: 1,3-4,7; $p=0,01$), enfermedad del sistema nervioso central (OR 18,4; IC95%: 6,4-52,4; $p<0,001$), más de dos enfermedades de base (OR 2,2; IC95%: 1,2-4,2; $p=0,02$), presencia de un catéter venoso

central (OR 4,6;IC95%:2,4-0,0;p<0,001), de un catéter urinario (OR 5,7; IC95%:2,1-15,2;p<0,001), el estar en diálisis (OR 4,6;IC95%:1,7-12,8;p=0,004), sometido a ventilación mecánica (OR 7,2;IC95%:3,4-15,2;p<0,001), presentar bacteriemia de adquisición nosocomial (OR 3,4;IC95%:1,7-7,0;p<0,001), estancia hospitalaria antes de la instauración de la bacteriemia (p<0,001), estado funcional deteriorado (OR 4,9;IC95%:2,3-10,4;p<0,001), utilización reciente de antibióticos (OR 2,9;IC95%:1,5-5,5;p=0,002), bacteriemia de foco de alto riesgo (OR 3,9;IC95%:2,0-7,5;p<0,001) y un valor del índice de gravedad McCabe elevado (OR 24,1;IC95%:9,8-59,3;p<0,001). Sin embargo, tras el ajuste por las variables confusoras, el análisis multivariado mostró la capacidad de producir blee como el único factor predictor de mortalidad (OR 3,6;IC95%:1,4-0,5;p=0,008).

Coincidiendo con los resultados anteriores, una revisión sistemática y meta-análisis incluyó 16 estudios que compararon la mortalidad en pacientes con bacteriemias por cepa productoras y no productoras de blee (90). Los resultados mostraron un aumento significativo en la mortalidad de los pacientes que presentaron bacteriemia por cepas productoras de estas enzimas (RR 1,85;IC95%:1,39-2,47;p<0,001).

De igual forma, en un estudio que incluyó 663 pacientes con bacteriemia por *E. coli* se halló una asociación entre el aislamiento de cepas productoras de blee y mortalidad cuando se excluyó del modelo la administración de tratamiento empírico inadecuado (OR 3,11;IC95%:1,3-7,44) (148). Un estudio retrospectivo en pacientes críticos con

bacteriemia por cepas de *E. coli* o *Klebsiella spp.* reportó un aumento del riesgo de mortalidad en los primeros 25 días tras el aislamiento del microorganismo en hemocultivo cuando la cepa fue productora de blee (OR 3,93;IC95%: 1,1-14,64;p=0,03) (149). No obstante, una vez transcurridos los primeros 25 días, no se halló asociación entre el aislamiento de cepas productoras de blee y mortalidad, una vez ajustado por gravedad del paciente y administración de tratamiento antibiótico adecuado.

En ocasiones esta asociación resulta difícil de establecer, debido a que múltiples factores no intrínsecos al microorganismo pueden desempeñar un papel en el resultado clínico del paciente. Así, se ha de descartar de forma precisa el papel atribuible a estas variables previamente a poder afirmar la asociación entre mortalidad y aislamiento de cepas productoras de blee.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el diseño seleccionado en este trabajo permitió identificar los factores que pueden estar implicados en un aumento de mortalidad en pacientes con bacteriemia por estas cepas. No obstante, algunos estudios han evaluado la existencia de la asociación entre determinados factores y mortalidad en el conjunto global de pacientes con bacteriemia, de forma independiente a que presentaran aislamiento de cepas productoras o no productoras de blee.

En nuestro estudio no se logró identificar la administración de tratamiento antibiótico inadecuado como factor de riesgo de mortalidad en los casos ni en los controles. De forma similar a estos resultados, en un trabajo

retrospectivo que incluyó 508 pacientes con bacteriemia de adquisición extrahospitalaria no se halló una asociación significativa entre la administración de tratamiento inicial inadecuado y mortalidad (133). Por el contrario, esta relación ha sido descrita en diversos estudios. Así, el fallo del tratamiento antibiótico resultó el único factor de riesgo independiente de mortalidad (OR 16,400; IC95%: 3,597-74,783; $p < 0,001$) en 85 pacientes con bacteriemia nosocomial por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* (98). El análisis de mortalidad en función de los antibióticos administrados mostró una mayor supervivencia en los pacientes que recibieron imipenem en comparación a aquellos que recibieron cefalosporinas de tercera generación ($p = 0,023$).

Resultados similares se obtuvieron en un trabajo retrospectivo que incluyó 663 pacientes con bacteriemia por *E. coli* (148). Un 33,3% de los pacientes que fallecieron y un 15% de los que sobrevivieron habían recibido tratamiento empírico adecuado. El análisis multivariado identificó la administración de tratamiento empírico inadecuado como factor de riesgo independiente de mortalidad (OR 2,98; IC95%: 1,25-7,11; $p = 0,006$).

A pesar de que en nuestro estudio no se observó una asociación significativa entre el retraso en la instauración de tratamiento antibiótico inadecuado y la mortalidad tanto en los casos como en los controles, esta relación se demostró en un trabajo prospectivo que incluyó 354 pacientes con bacteriemia por *E. coli* (117). El 78,3% de los pacientes con aislamiento de cepas productoras de β -lactamasa experimentó un retraso de 1 o más días hasta la instauración de terapia adecuada, mientras que esto se

dio en el 17,5% de los pacientes con aislamiento de cepas no productoras de blee ($\chi^2=77,84$, $df=1$; $p<0,001$). El retraso en la instauración de tratamiento adecuado se asoció de forma significativa a mortalidad (OR 3,36; IC95%:1,59-7,09; $p=0,001$).

Adicionalmente, esta relación se demostró en un trabajo retrospectivo que incluyó 100 pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (107). El análisis en árbol de regresión y clasificación (CART) identificó 52 horas como punto de corte entre administración temprana y retraso en la administración de tratamiento antibiótico. Así, 52 (52%) de los pacientes recibieron tratamiento adecuado durante las primeras 52 horas tras recoger la muestra para cultivo. Los pacientes que sufrieron un retraso en la administración de tratamiento antibiótico adecuado de más de 52 horas presentaron un aumento en la mortalidad a los 30 días superior al doble de la observada en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico adecuado durante las primeras 52 horas (43,8% frente a 19,2%; $p=0,008$). Además, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a los 30 días de los pacientes que recibieron tratamiento adecuado en las primeras 12 horas (26 pacientes), 12-24 horas (5 pacientes) o 25-52 horas (21 pacientes). De igual modo, tampoco se encontraron diferencias significativas entre la mortalidad a los 30 días de los pacientes que recibieron tratamiento adecuado después de las 52 horas (28 pacientes) y la observada en aquellos que finalmente no recibieron tratamiento adecuado (20 pacientes).

La asociación del retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado a mortalidad resalta la importancia de la adecuación de éste de forma temprana. Dado que las cepas productoras de blee presentan un perfil de resistencia a múltiples antibióticos, existe una posibilidad superior de que el tratamiento instaurado de forma empírica no sea efectivo. Así, los resultados de una revisión sistemática y un meta-análisis que incluyó 16 estudios en pacientes con bacteriemia por cepas de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de blee mostraron una asociación significativa entre el retraso en la instauración de terapia antimicrobiana efectiva y la producción de blee (RR 5,56;IC95%:2,94-10,51;p<0,001) (90). De igual modo, el análisis multivariado de un estudio retrospectivo que incluyó 198 pacientes con bacteriemia por microorganismos pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* identificó la capacidad de producir blee como un factor predictor de retraso en la instauración de tratamiento antibiótico adecuado (OR 25,1;IC95%:10,05-60,02;p<0,001) (103).

Los resultados expuestos no coinciden con los obtenidos en nuestro estudio, en el que, a pesar de que la mortalidad observada en los casos fue superior, el número medio de días hasta recibir tratamiento antibiótico definitivo adecuado en estos fue inferior en comparación con los controles (1,92 (IC95%:1,08-2,75) días frente a 2,96 (IC95%:1,92-4,00) días, respectivamente, (p=0,111).

Por otro lado, en nuestra experiencia no se observaron diferencias en el número de días desde el aislamiento del microorganismo en hemocultivo hasta el fallecimiento entre los casos y los controles.

Así, la mediana de tiempo fue de 8 (IC95%:4,18-11,82) días en los casos y de 3 (IC95%:0,00-3,36) días en los controles ($p=0,971$).

Estos resultados coinciden con los de otro trabajo, en los que la mediana de tiempo desde el episodio de bacteriemia hasta el fallecimiento no fue diferente de forma significativa entre los pacientes que presentaron episodios por cepas de *E. coli* productoras de blee y los que presentaron episodios por cepas de la misma especie sin la capacidad de producir estas enzimas (7 frente a 5; $p=0,69$) (117).

Aunque en nuestra experiencia no se analizaron los factores de riesgo de mortalidad en el global de pacientes, se seleccionó la realización de un análisis en cada grupo de forma individual para poder conocer con mayor precisión los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee. Mediante el tratamiento de los grupos por separado se evitó el sesgo de que las cepas aisladas mostraran capacidad de producir blee.

Tal como se ha reportado, los resultados de una infección pueden variar dependiendo de diferentes factores, entre los que se incluyen la presencia de resistencia en los microorganismos aislados, factores relacionados con el tratamiento, como el agente y pauta seleccionados y el retraso en la administración de tratamiento antibiótico adecuado, y la enfermedad de base del paciente (150). Por ello, es fundamental el control de las

variables que pueden contribuir de forma adicional al resultado *clínico*.

Una aproximación ideal sería la comparación de un paciente que presentara infección consigo mismo sin infección. Debido a que esto no es factible, se han adoptado diferentes estrategias para minimizar el efecto de las variables confusoras. Entre ellas, destaca la realización de estudios de diseño caso-control. En ellos, un paciente que presenta una infección es comparado a un paciente de características similares pero sin la infección. Otra posibilidad es que el grupo control presente la misma infección producida por cepas de la misma especie pero sin el patrón de resistencia de las cepas aisladas en los casos.

En nuestra experiencia se seleccionó un diseño caso-control (razón 1:3), en el que los casos fueron pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee y los controles pacientes con bacteriemia por cepas de la misma especie no productoras de estas enzimas.

El diseño seleccionado tiene la ventaja de poder estudiar infecciones por microorganismos de una frecuencia relativamente baja. Además, permite evaluar varios factores de riesgo de forma simultánea y la existencia de interacciones entre ellos.

Se descartó la selección de pacientes sin la infección como grupo control por diversos motivos. Por una parte, la comparación entre pacientes con infección por cepas productoras de blee y pacientes que no presentan la infección no permite identificar de forma precisa cuales son las variables que intervienen en la adquisición de estas cepas. Los resultados que se obtuvieran de ese análisis podrían ser atribuidos tanto a la infección por

cepas productoras de blee como a la propia infección, de forma independiente de que la cepa mostrara capacidad de producir blee o no. Por otra parte, el análisis de los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con infección por cepas productoras de blee mediante su comparación frente a pacientes sin infección implica un sesgo considerable, ya que la contribución en la gravedad del paciente del hecho de presentar una infección no la presentan los pacientes no infectados. En el caso de los controles, el investigador decide en qué características se basa para su inclusión. La elección de controles en base a más de tres características similares a los casos puede resultar en una elevada dificultad a la hora de encontrar estos pacientes. Así, en nuestro estudio realizamos un caso-control pareado y se seleccionaron como controles aquellos pacientes con edad, gravedad de base y especie aislada en hemocultivo similares a los casos.

El incremento en el aislamiento de cepas resistentes a antibióticos implica que, con frecuencia, estos no muestren actividad en su administración de forma empírica. Ello obliga a una adecuación de la terapia inicialmente instaurada, de acuerdo a los resultados del estudio microbiológico, lo que implica un retraso en la instauración de tratamiento antibiótico definitivo adecuado.

Este retraso parece estar ampliamente relacionado con resultados clínicos desfavorables, aunque la evidencia disponible es controvertida. Así, en nuestra experiencia no se pudo relacionar el impacto de la administración de tratamiento antibiótico inadecuado ni el retraso en la instauración de

tratamiento antibiótico definitivo adecuado a la mortalidad en los casos ni en los controles. En un trabajo se reportó que el impacto de la administración de tratamiento antibiótico inadecuado fue inferior tanto en pacientes con infecciones de gravedad reducida como en aquellos pacientes de elevada gravedad con expectativas de vida limitadas (151). De acuerdo a los resultados de nuestra experiencia, a pesar de que se observó una mortalidad superior en el grupo de casos que recibió tratamiento antibiótico adecuado, la gravedad en estos no alcanzó diferencias significativas respecto a la observada en los casos que recibieron tratamiento antibiótico inadecuado, ni al ingreso ni en las 24-48 horas previas a la extracción de muestra para hemocultivo. Según los valores obtenidos del índice de gravedad SAPS II, la probabilidad de fallecer se situó alrededor del 10%.

Se ha propuesto que para estimar de forma precisa el impacto de la administración de tratamiento antibiótico inadecuado en el paciente resulta fundamental el control por todas las posibles variables confusoras (152). Entre ellas, resulta imprescindible el ajuste por gravedad.

A pesar de que el momento óptimo para su valoración en el paciente es inmediatamente antes de la instauración de la bacteriemia, esto resulta muy difícil y puede no coincidir con el momento de toma de muestra para el hemocultivo. Por otro lado, se desaconseja la valoración de la gravedad del paciente después de la instauración de la bacteriemia, ya que puede resultar en un ajuste inadecuado por una variable como causa más que por características de base del paciente. Una aproximación consiste en

valorar la gravedad del paciente 48 horas antes de la toma de muestra para el hemocultivo. Este punto aporta una estimación bastante precisa del momento de instauración de la bacteriemia. A diferencia de la mayoría de estudios, en nuestra experiencia se midió la gravedad de los pacientes en dos momentos diferentes, al ingreso y en las 48 horas previas a la extracción de la muestra para hemocultivo. Esta última medida se realizó en las 24 horas previas a la extracción de la muestra para hemocultivo en los pacientes con bacteriemia de adquisición extrahospitalaria. De acuerdo a los resultados obtenidos, se observó que el valor del índice SAPS II en las 24-48 horas previas a la extracción de la muestra para hemocultivo presentó una asociación a la mortalidad en el grupo de los casos, mientras que esta asociación no se halló con el valor de este índice al ingreso. Una revisión sistemática incluyó 51 estudios que valoraron la asociación entre la administración de tratamiento antibiótico inadecuado y mortalidad en pacientes con bacteriemia con el objetivo de analizar la discordancia observada en los resultados obtenidos (153). Únicamente 8 (16%) estudios incluyeron en su definición la actividad in vitro frente al microorganismo aislado, consistencia con las recomendaciones en la práctica clínica y clasificación del tratamiento como empírico o definitivo. De igual modo, en 34 (67%) estudios se midió la gravedad del paciente, pero únicamente en 6 (12%) se especificó el momento en el que ésta se medía. En estos últimos, la valoración se realizó en un punto cualquiera desde el ingreso hospitalario hasta el ingreso en una UCI y en un punto cualquiera entre la toma de muestra para el hemocultivo y el momento en

que el hemocultivo resultó positivo. Así, para valoraciones realizadas en el momento del ingreso hospitalario o en una UCI, el intervalo de tiempo transcurrido entre dicha valoración y la instauración de la bacteriemia puede diferir entre pacientes. Otro trabajo tuvo como objetivo analizar si la gravedad de los pacientes varió de forma sustancial en los días previos al diagnóstico de una infección en comparación al día en el que se obtuvo el cultivo (154). Adicionalmente, se analizó si la gravedad valorada en diferentes puntos afectó a la asociación entre la infección y mortalidad. Para ello, se utilizaron los datos de un estudio previo que analizó la asociación entre la resistencia a fluoroquinolonas y mortalidad en pacientes con infecciones por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* de adquisición nosocomial (86). El índice de gravedad APACHE II fue calculado en tres momentos diferentes, el día en el que se obtuvo el cultivo, un día y dos días antes de este procedimiento. Se incluyeron 91 pacientes, 51 con infección por cepas resistentes a fluoroquinolonas y 40 con infección por cepas sensibles. Se excluyeron el resto de pacientes incluidos en el estudio original por la imposibilidad de calcular el índice de gravedad en los 3 puntos. En el total de pacientes, el valor medio del APACHE II fue de 13 (IC95%:11-15) cuando se calculó en el día en el que se obtuvo el cultivo, de 12 (IC95%:11-13) cuando se calculó un día antes de la obtención del cultivo y de 11 (IC95%:10-13) cuando se calculó 2 días antes de la obtención del cultivo. La mortalidad global fue del 13,2% (12/91). Fallecieron 9 (17,7%) de los 51 pacientes que presentaron infección por cepas resistentes a fluoroquinolonas y 3 (7,5%) de los 40

pacientes con infección por cepas sensibles ($p=0,22$). El índice APACHE II resultó un factor de riesgo de mortalidad de forma significativa, independientemente del momento en el que fuera calculado. Así, alcanzó un valor de 21 (IC95%:13-27) en los pacientes que fallecieron y de 11 (IC95%:10-13) en los pacientes que sobrevivieron ($p=0,001$) cuando se calculó el día en el que se obtuvo el cultivo, un valor de 21 (IC95%:11-25) y de 12 (IC95%:10-12) respectivamente, cuando se calculó un día antes de la obtención del cultivo ($p=0,001$) y un valor de 19,5 (IC95%:11,2-28,7) y de 11 (IC95%:9-12) respectivamente, cuando se calculó dos días antes de la obtención del cultivo ($p=0,001$), mediante el análisis bivariado. Los resultados fueron muy similares cuando se realizó el análisis multivariado con el valor del índice de gravedad en los tres momentos. Cada análisis incluyó las mismas variables, esto es, infección por cepas resistentes a fluoroquinolonas, índice APACHE II y raza. Únicamente el APACHE II resultó un factor de riesgo de mortalidad significativo, sin mostrar diferencias en función del momento en el que se midiera (día de obtención del cultivo, OR 1,15; IC95%:1,04-1,27; $p=0,005$; un día antes de la obtención del cultivo, OR 1,16; IC95%:1,03-1,30; $p=0,01$; dos días antes de la obtención del cultivo, OR 1,18; IC95%:1,06-1,32; $p=0,003$). El aislamiento de cepas resistentes a fluoroquinolonas no se asoció a la mortalidad en ninguno de los modelos. Por otro lado, 37 pacientes presentaron una infección distinta a la urinaria. De ellos, 26 presentaron infección por cepas resistentes a fluoroquinolonas, de los que fallecieron 7 (26,9%), y 11 presentaron

infección por cepas sensibles, de los que falleció 1 (9,1%) (RR 2,96; IC95%:0,41-21,30). El análisis multivariado en este subgrupo tampoco mostró resultados diferentes a los obtenidos en el total de pacientes. A diferencia de la mayoría de los estudios, nuestra experiencia incluyó, además de la gravedad al ingreso, la valoración de la gravedad de los pacientes en las 24-48 horas previas a la extracción de la muestra para hemocultivo. De este modo, se obtuvo una mejor aproximación al momento ideal de su valoración, el cual se sitúa inmediatamente antes de la instauración de la bacteriemia. Esto permite un ajuste por gravedad optimizado, lo que reduce la contribución de posibles variables confusoras en la identificación de los factores que realmente se hallan implicados en el resultado clínico del paciente.

Conclusión

Primer objetivo

Epidemiología de bacteriemias por cepas productoras de blee

La tasa de bacteriemias por cepas productoras de blee respecto a bacteriemias por cepas totales de las mismas especies oscila entre el 1,65% en el año 2000 y el 4,72% en el año 2006. A este aumento contribuye mayoritariamente la especie *E. coli*.

Segundo objetivo

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

La administración de familias diferentes de antibióticos durante los 90 días previos al episodio de bacteriemia se identifica como el único factor de riesgo de adquisición de cepas productoras de blee

Tercer objetivo

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

El aislamiento de cepas productoras de blee posterior al episodio de bacteriemia se observa en un número de pacientes que presentaron el episodio previo por cepas productoras de blee de, aproximadamente, 5 veces superior al de pacientes con bacteriemia por cepas de la misma especie sin la capacidad de producir estas enzimas

Cuarto objetivo

Mortalidad

Epidemiología

La mortalidad en los pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee es casi 4 veces superior a la observada en los pacientes que presentan bacteriemia por cepas de la misma especie sin la capacidad de producir estas enzimas

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

El ingreso en una UCI y un valor del índice SAPS II en las 24-48 horas previas a la extracción de la muestra para hemocultivo superior a 30 se asocian de forma independiente a mortalidad en los pacientes con bacteriemia por cepas productoras de blee, mientras que el presentar un episodio de foco urinario se muestra como un factor protector

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

El ingreso en una UCI, presentar insuficiencia renal como enfermedad de base y una estancia hospitalaria más prolongada se asocian de forma independiente a mortalidad en los pacientes con bacteriemia por cepas no productoras de blee

Bibliografía

1. Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. En: Aguado JM, Fortún J, ed. **Guías Clínicas 2006. Recomendaciones de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.**
2. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002;34:1431-9.
3. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004;38:1724-30.
4. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmon MB. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:209-17.
5. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la **Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)**. Estudio Nacional de Vigilancia de **Infección Nosocomial (ENVIN)** en servicios de Medicina Intensiva 2005.
6. Vaquero J, Rosselló J. Estudio de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en España. *EPINE 1990-2007: 18 años*. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (**SEMPSPH**) 2008.

7. Wang FD, Chen YY, Chen TL, Liu CY. Risk factors and mortality in patients with nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Infect Control* 2008;36:118-22.
8. Downes KJ, Metlay JP, Bell LM, McGowan KL, Elliott MR, Shah SS. Polymicrobial bloodstream infections among children and adolescents with central venous catheters evaluated in ambulatory care. *Clin Infect Dis* 2008;46:387-94.
9. Payeras A, García-Gasalla M, Garau M, Juan I Roca M, Pareja A, Cifuentes C, et al. Bacteremia in very elderly patients: risk factors, clinical characteristics and mortality. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:612-8.
10. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, et al. Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *J Infect* 2008;56:27-34.
11. Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, Chemaly RF, Raad I. Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1054-9.
12. Garau G, Garcia-Sáez I, Bebrone C, Anne C, Mercuri P, Galleni M, et al. Update of the standard numbering scheme for class B β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2347-49.
13. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Extended-spectrum beta-lactamases (EsBLs): characterization, epidemiology and detection. *Crit Rev Microbiol* 2004;30:25-32.

14. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:597-608.
15. Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;289:321-331.
16. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
17. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-25.
18. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:147-151.
19. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1584-90.
20. Toleman MA, Simm AM, Murphy TA, Gales AC, Biedenbach DJ, Jones RN, et al. Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo- β -lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:673-9.

21. Castanheira M, Toleman MA, Jones RN, Schmidt FJ, Walsh TR. Molecular characterization of a β -lactamase gene, blaGIM-1, encoding a new subclass of metallo- β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4654-61.
22. Naas T, Poirel L, Nordmann P. Minor extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:42-52.
23. Du Bois SK, Marriott MS, Amyes SG. TEM- and SHV-derived extended-spectrum beta-lactamases: relationship between selection, structure and function. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:7-22.
24. Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S. Extended broad spectrum β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. *Infection* 1989;17:316-21.
25. Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:33-41.
26. Poirel L, Naas T, Guibert M, Chaibi EB, Labia R, Nordmann P. Molecular and biochemical characterization of VEB-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase encoded by an *Escherichia coli* integron gene. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:573-81.
27. Philippon LN, Naas T, Bouthors AT, Barakett V, Nordmann P. OXA-18, a class D clavulanic acid-inhibited extended-spectrum β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2188-95.

28. Toleman MA, Rolston K, Jones RN, Walsh TR. Molecular and biochemical characterization of OXA-15, an extended-spectrum class 2d β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2859-63.
29. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1-14.
30. Cantón R, Morosini MI, Martín O, de la Maza S, Gomez E, De la Pedrosa G. IRT and CMT β -lactamases and inhibitor resistance. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:53-62.
31. Livermore. Defining an extended-spectrum β -lactamase. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:3-10.
32. Goossens H. Mystic program: summary of European data from 1997 to 2000. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41:183-9.
33. EARSS Annual Report 2006. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS).
34. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA* 1999;281:67-71.
35. Cornaglia G, Garau J, Livermore DM. Living with ESBLs. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:1-2.
36. Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:144-53.

37. Oteo J, Campos J, Baquero F. Antibiotic resistance in 1.962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *J Antimicrob Chemother* 2002;50:945-52.
38. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L. Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:77-82.
39. Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A and the Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2122-5.
40. Carattoli A, García-Fernández A, Varesi P, Fortini D, Gerarde S, Penni A, et al. Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamases isolated in Rome, Italy. *J Clin Microbiol* 2008;46:103-8.
41. Wroblewska MM, Rudnicka J, Marchel H, Luczak M. Multidrug-resistant bacteria isolated from patients hospitalised in Intensive Care Units. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:285-9.

42. Pokharel BM, Koirala J, Dahal RK, Mishra SK, Khadga PK, Tuladhar NR. Multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Salmonella enterica* (serotypes Typhi and Paratyphi A) from blood isolates in Nepal: surveillance of resistance and a search for newer alternatives. *Int J Infect Dis* 2006;10:434-8.
43. Navarro F, Miró E. Entorno genético de las BLEE: implicaciones en la transmisión. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:11-7.
44. Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003;47:273-95.
45. Peña C, Pujol M. Epidemiología y control de los microorganismos productores de BLEE nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:18-22.
46. Paterson DL. Treatment of ESBL producers. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:60-3.
47. Burgess DS, Hall RG, Lewis JS, Jorgensen JH, Patterson JE. Clinical and microbiologic analysis of a hospital's extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates over a 2-year period. *Pharmacotherapy* 2003;23:1232-7.
48. Elliott E, Brink AJ, Van Greune J, Els Z, Woodford N, Turton J, et al. In vivo development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* with an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Infect Dis* 2006;42:e95-8.

49. Mackenzie FM, Forbes KJ, Dorai-John T, Amyes SG, Gould IM. Emergence of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Lancet 1997;350:783.
50. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum β -lactamases and clinical outcomes: current data. Clin Infect Dis 2006;42:S164-S172.
51. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3442-7.
52. Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum β -lactamase production in nosocomial infections. Ann Intern Med 2004;140:26-32.
53. Akova M. Sulbactam-containing β -lactamase inhibitor combinations. Clin Microbiol Infect 2008;14:185-88.
54. Peterson LR. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: the role of piperacillin-tazobactam. Clin Microbiol Infect 2008;14:181-4.
55. Martínez-Martínez. Asociación de BLEE con otros mecanismos de resistencia. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007;25:38-47.
56. Tolun V, Kucukbasmaci O, Torumkuney-Akbulut D, Catal C, Angkucuker M, Ang O. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. Clin Microbiol Infect 2004; 10:72-5.

57. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park Ch, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med* 2006;12:83-8.
58. De Cueto M, Hernández JR, López-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Actividad de fosfomicina frente a cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:613-6.
59. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1018-29.
60. Ratnam I, Franklin C, Spelman DW. In vitro activities of 'new' and 'conventional' antibiotics against multi-drug resistant Gram negative bacteria from patients in the intensive care unit. *Pathology* 2007;39:586-8.
61. Morosini MI, García-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, et al. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and in vitro activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2695-9.
62. Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E, Antoniadou A, Giannitsioti E, Evangelopoulou P, et al. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3166-3169.

63. Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serin carbapenemase-and metallo- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*:report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:570-3.
64. Slover CM, Rokvold KA, Danziger LH. Tigecycline:a novel broad-spectrum antimicrobial. *Ann Pharmacother* 2007;41:965-72.
65. Wang J, Hu B, Xu M, Yan Q, Liu S, Zhu X, et al. Therapeutic effectiveness of bacteriophages in the rescue of mice with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Int J Mol Med* 2006;17:347-55.
66. Mirelis B, Navarro F, Miró E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum β -lactamase. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1024-5 (letter).
67. Rodríguez-Baño, Navarro MD. Extended-spectrum β -lactamases in ambulatory care:a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:104-110.
68. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*:an emerging public-health concern. *Lancet* 2008;8:159-66.
69. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999;281:517-23.

70. Nicolas-Chanoine MH, Jarlier V, 'La Collégiale' de Bactériologie-Virologie-Hygiène Hospitalière de l'Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, France. Extended-spectrum β -lactamases in long-term-care facilities. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:111-6.
71. López-Cerero L, Pascual A. Epidemiología de las blees en la comunidad: un problema emergente. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2007;25:23-8.
72. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006;42:925-34.
73. Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum β -lactamase producers. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:117-23.
74. Collignon P, Aarestrup FM. Extended-spectrum- β -lactamases, food, and cephalosporin use in food animals. *Clin Infect Dis* 2007;44:1391-2.
75. Sannes MR, Belongia EA, Kieke B, Smith K, Kieke A, Vandermause M, et al. Predictors of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* in the feces of vegetarians and newly hospitalized adults in Minnesota and Wisconsin. *J Infect Dis* 2008;197:430-4.
76. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006;42:S82-S89.

77. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53-9.
78. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:273-9.
79. Wang JL, Chen SY, Wang JT, Wu GHM, Chiang WC, Hsueh PR, et al. Comparison of both clinical features and mortality risk associated with bacteremia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *S. aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;46:799-806.
80. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
81. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003;36:1418-23.
82. Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Bang JW, Kim HB, et al. Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:489-497.

83. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible *Enterococcal* Bloodstream Infections: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:327-333.
84. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37:745-51.
85. Tam VH, Gamez EA, Weston JS, Gerard LN, LaRocco MT, Caeiro JP, et al. Outcomes of bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* with reduced susceptibility to piperacillin-tazobactam: implications on the appropriateness of the resistance breakpoint. *Clin Infect Dis* 2008;46:862-7.
86. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:923-9.
87. Peña C, Gudiol C, Calatayud L, Tubau F, Dominguez MA, Pujol M, et al. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect* 2008;68:116-22.

88. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Treccarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1987-1994.
89. Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB, et al. Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:860-7.
90. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:913-20.
91. Anderson DJ, Engemann JJ, Harrell LJ, Carmeli Y, Reller LB, Kaye KS. Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1715-20.
92. Lagatolla C, Tonin EA, Monti-Bragadin C, Dolzani L, Gombac F, Bearzi C, et al. Endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with acquired metallo- β -lactamase determinants in european hospital. *Emerg Infect Dis* 2004;10:535-38.

93. Souli M, Kontopidou FV, Papadomichelakis E, Galani I, Armaganidis A, Giamarellou H. Clinical experience of serious infections caused by *Enterobacteriaceae* producing VIM-1 metallo- β -lactamase in a Greek university hospital. *Clin Infect Dis* 2008;46:847-54.
94. Pope J, Adams J, Doi Y, Szabo D, Paterson DL. KPC type β -lactamase, rural Pennsylvania. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1613-4.
95. Petrella S, Renard M, Bismuth R, Bodin L, Jarlier V, Sougakoff WP. Identification of a carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, KPC-2, in two clinical strains of *Enterobacter cloacae* and *Escherichia coli* [abstract O288]. In: Program and abstracts of the 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Glasgow). Basel, Switzerland: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2003.
96. Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Leavitt A, Schwaber MJ, Schwartz D, Carmeli Y. Plasmid-mediated imipenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 among multiple carbapenem-resistant *Escherichia coli* clones in Israel. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3098-101.
97. Bratu S, Brooks S, Burney S, Kochar S, Gupta J, Landman D, et al. Detection and spread of *Escherichia coli* possessing the plasmid-borne carbapenemase KPC-2 in Brooklyn, New York. *Clin Infect Dis* 2007;44:972-5.

98. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* 2002;28:1718-23.
99. Martínez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, López F, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella spp.* In patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1082-5.
100. Endimiani A, Luzzaro F, Brigante G, Perilli M, Lombardi G, Amicosante G, et al. *Proteus mirabilis* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to the expression of extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2598-605.
101. Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB, et al. Risk factors for ciprofloxacin resistance in bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microbial Drug Resistance* 2004;10:71-6.
102. Reddy P, Malczynski M, Obias A, Reiner S, Jin N, Huang J, et al. Screening for extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among high-risk patients and rates of subsequent bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;45:846-52.
103. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1257-1262.

104. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:498-504.
105. Metan G, Zarakolu P, Çakir B, Hascelik G, Uzun O. Clinical outcomes and therapeutic options of bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:254-7.
106. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4574-81.
107. Lodise TP, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3510-5.
108. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, De Waele J, Kint K, Rosiers F, et al. Absence of excess mortality in critically ill patients with nosocomial *Escherichia coli* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:912-15.

109. Gardiner DF, Scholand SJ, Babinchak T. Mortality and Gram-negative rod bacteraemia in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 2006;62:453-7.
110. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
111. Hutson PR: Hematology: red and white blood cell tests. En: Lee M, ed. *Basic skills in interpreting laboratory data*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists 2004;441-67.
112. Siempos II, Ioannidou E, Falagas ME. The difference between adequate and appropriate antimicrobial treatment. *Clin Infect Dis* 2008;46:642-4.
113. Rebas P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cir Esp* 2005;78:222-30.
114. Karunakaran R, Raja NS, Ng KP, Navaratnam P. Etiology of blood culture isolates among patients in a multidisciplinary teaching hospital in Kuala Lumpur. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:432-7.
115. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Ríos MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 2006;43:1407-14.
116. Huang SS, Lee MH, Leu HS. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* other than *Escherichia coli* and *Klebsiella*. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:496-502.

117. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E.coli*. *J Infect* 2007;55:254-9.
118. Kang CI, Cheong HS, Chung DR, Peck KR, Song JH, Oh MD, et al. Clinical features and outcome of community-onset bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:85-8.
119. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50:59-69.
120. Moor CT, Roberts SA, Simmons G, Briggs S, Morris AJ, Smith J, et al. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. *J Hosp Infect* 2008;68:355-62.
121. Lepelletier D, Caroff N, Riochet D, Bizouarn P, Bourdeau A, Le Gallou F, et al. Risk-factors for gastrointestinal colonisation with resistant *Enterobacteriaceae* among hospitalised patients: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:974-9.
122. Vignoli R, Calvelo E, Cordeiro NF, Lucero R, Ingold E, Quintana A, et al. Association of broad-spectrum antibiotic use with faecal carriage of oxyiminocephalosporin-resistant-*Enterobacteriaceae* in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2006;63:306-15.

123. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum β -lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:139-145.
124. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32: 1162-71.
125. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, De Cueto M, Gálvez J, et al. A. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:180-3.
126. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Fishman NO, Bilker WB, et al. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis* 2005;40:1317-24.
127. MacAdam H, Zaoutis TE, Gasink LB, Bilker WB, Lautenbach E. Investigating the association between antibiotic use and antibiotic resistance: impact of different methods of categorising prior antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:325-32.
128. Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo AQ. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase. *BMC Infect Dis* 2006;6:52.

129. Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of stool colonization in patients infected with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2008;46:1322-3.
130. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, Paterson DL, Morris JG, Strauss SM, et al. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis* 2007;45:1347-50.
131. Blot S, Depuydt P, Vandijck D, Vandewoude K, Peleman R, Vogelaers D. Predictive value of surveillance cultures and subsequent bacteremia with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2008;46:481.
132. Lee CH, Su LH, Tang YF, Liu JW. Treatment of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia with carbapenems or flomoxef: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1074-7.
133. Cheong HS, Kang CI, Kwon KT, Heo ST, Wi YM, Kim ES, et al. Clinical significance of healthcare-associated infections in community-onset *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1355-1360.

134. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Variability by site of infection. *Arch Intern Med* 2005;165:1375-80.
135. Bin C, Hui W, Renyuan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yingchun X, et al. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:351-7.
136. Pai H, Kang CI, Byeon JH, Lee KD, Park WB, Kim HB, et al. Epidemiology and clinical features of bloodstream infections caused by AmpC-type- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3720-8.
137. Hong T, Moland ES, Abdalhamid B, Hanson ND, Wang J, Sloan C, et al. *Escherichia coli*: development of carbapenem resistance during therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:e84-e86.
138. Martínez-Martínez L, Hernandez-Alles S, Alberti S, Tomas JM, Benedi VJ, Jacoby GA. In vivo selection of porin-deficient mutants of *Klebsiella pneumoniae* with increased resistance to cefoxitin and expanded-spectrum-cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:342-8.
139. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1-11.

140. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998;351:797-9.
141. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008;46:567-70.
142. Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. *Enterococcal* bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:318-23.
143. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis* 2002;34:1600-6.
144. Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cuberos L, Bernabeu M, Cisneros JM, Pachón J. Attributable mortality rate and duration of hospital stay associated with *enterococcal* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;32:587-94.
145. Hurley JC. Mortality due to vancomycin-resistant enterococcal bacteremia versus vancomycin-susceptible *enterococcal* bacteremia: an ecological analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1541-2.
146. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995;21:1417-23.

147. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med 1998;158:182-9.
148. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2007;60:855-63.
149. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, Bellinghan G, Shetty N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. J Hosp Infect 2008;68:108-115.
150. Cosgrove SE, Carmeli Y. Studies of bloodstream infection outcomes: reading between the lines. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:884-6.
151. Kim PW, Perl TM, Keelaghan EF, Langenberg P, Perencevich EN, Harris AD, et al. Risk of mortality with a blood-stream infection is higher in the less severely ill at admission. Am J Respir Care Med 2005;171:616-20.
152. Harbarth S, Nobre V, Pittet D. Does antibiotic selection impact patient outcome?. Clin Infect Dis 2007;44:87-93.
153. McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP, et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. Clin Infect Dis 2007;45:329-37.

154. Hamilton KW, Bilker WB, Lautenbach E. Controlling for severity of illness in assessment of the association between antimicrobial-resistant infection and mortality: impact of calculation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores at different time points. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:832-6.



Universitat de Barcelona

Servei de Biblioteques
Biblioteca de Comunicació
i Hemeroteca General



Universitat Autònoma de Barcelona

**Biblioteca
de Comunicació
i Hemeroteca General**

T UAB/08586

1501151676

