

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

BACTERIEMIAS POR *ESCHERICHIA COLI*
PRODUCTOR DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO: EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y
MOLECULAR.

TESIS DOCTORAL

MARÍA DOLORES NAVARRO SÁNCHEZ-ORTIZ

D. JESÚS RODRIGUEZ BAÑO.

Profesor Asociado del Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

D. ÁLVARO PASCUAL HERNÁNDEZ.

Catedrático de Microbiología de la Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de beta-lactamasas de espectro extendido: Epidemiología clínica y molecular."

Ha sido realizado por Doña María Dolores Navarro Sánchez-Ortiz, licenciada en Medicina y Cirugía, bajo nuestra dirección y que reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que conste y a los efectos oportunos, expido la presente certificación, en Sevilla 8 de Mayo de 2009.

FDO: Prof.Álvaro Pascual

FDO: Dr.J. Rodríguez Baño

FDO: M^a Dolores Navarro Sz-Ortiz

A MI FAMILIA

AGRADECIMIENTOS

Cuando se llega al final de la realización un trabajo como este, en el que se han invertido algunos años, la satisfacción de terminar te hace mirar al principio y recordar a muchas personas que han estado a tu lado a lo largo del camino; por diferentes circunstancias, unas estuvieron al principio, otras llegaron después y otras permanecen desde que comencé esta andadura. Siento un profundo cariño, afecto y agradecimiento hacia todas ellas.

A Jesús Rodríguez Baño, director de este trabajo, maestro, compañero y amigo, quisiera agradecerle todo lo que he aprendido a su lado a lo largo de todos estos años, el tiempo y el esfuerzo que me ha dedicado, no sólo durante la realización de esta Tesis Doctoral, sino desde el comienzo de mi andadura en el mundo de la investigación, agradezco su ayuda, consejos y apoyo, sobre todo en los momentos difíciles donde tanta fuerza me ha transmitido. Este trabajo no hubiese nacido, ni mucho menos llegado a su fin sin su dirección, paciencia, ánimo y sobre todo su confianza.

A Álvaro Pascual, ha sido para mí un privilegio y honor tenerlo también de director, al que me gustaría agradecerle la gran oportunidad que me dio al ofrecerme su dirección en esta Tesis Doctoral y la confianza que ha depositado en mí en el transcurso de este trabajo, mi gratitud por su actitud generosa y paciente.

A Miguel Ángel Muniain, Jefe de Sección de la Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, una de las mejores personas que he conocido, a la que quiero, admiro y respeto profundamente. En esta Sección fui acogida magníficamente hace ya algunos años, que han sido para mí unos de los más interesantes de mi vida profesional, en este tiempo he tenido la enorme suerte y satisfacción de conocer y de trabajar con personas de gran valía profesional y personal, siempre he tenido un gran apoyo en ellos, gracias, M^a José, Ángel y Juan. También quiero dejar constancia de mi agradecimiento a todas y cada una de

las personas de la Sección de Enfermedades Infecciosas que de una u otra forma me han ayudado a que este trabajo llegue a su fin, gracias por vuestro ánimo y apoyo, no quisiera olvidarme de los buenos momentos compartidos con Antonio, Lola y M^a del Mar, y los consejos de M^a Dolores.

Quiero agradecer a mis compañeros de Microbiología, Luisa Romero, Conce, Jose Ramón Hernández, Carmen Velasco, Carmen Conejo, Pilar Egea, Sofía Ballesta, Marina de Cueto, por su maravillosa colaboración, dedicación y consejos.

Mi agradecimiento a Victor Sánchez Margalet por su constante aliento por la investigación desde mis comienzos, por sus comentarios siempre llenos de ánimo y por su interés en la consecución de esta Tesis.

Y a mi familia que tan de cerca han sufrido los altibajos de ánimo a lo largo de todo este tiempo; A mi padre(+), aunque desde el cielo, siempre lo he sentido a mi lado, y a mi madre, por su generosidad, entrega y sacrificio; también agradecerle el ánimo que me ha transmitido para la ejecución de este trabajo.

A Eduardo, después de casi 25 años juntos, tenemos material para escribir otra Tesis Doctoral, donde ya tenemos hecha la introducción, tres maravillosos resultados y pido a Dios que nos dé muchos años de vida hasta llegar a escribir las conclusiones.

“A mis tres resultados” María, Edu y Ángel, habéis sido el alma y la luz de este trabajo, el soporte y la fuerza para seguir adelante. A María quiero darle las gracias de una manera especial por su ayuda en el diseño y la presentación del trabajo y por la ilusión que ha puesto en ello.

Por último quiero agradecer a mis amigos, lo pacientes que han sido conmigo últimamente, y por su gran ayuda en todos los momentos y situaciones.

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1. BACTERIEMIA..... | 1 |
| 1.1.1. CONCEPTO DE BACTERIEMIA Y SEPSIS..... | 1 |
| 1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA Y LA SEPSIS..... | 4 |
| 1.1.3. ORIGEN Y ETIOLOGÍA DE LAS BACTERIEMIAS EN FUNCIÓN DE LA ADQUISICIÓN..... | 7 |
| 1.1.4. TRATAMIENTO DE LA BACTERIEMIA..... | 11 |
| 1.2. BACTERIEMIAS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS..... | 16 |
| 1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA..... | 16 |
| 1.2.2. FACTORES DE RIESGO..... | 16 |
| 1.2.3. ORIGEN DE LA INFECCIÓN..... | 17 |
| 1.2.4. PATOGENIA..... | 17 |
| 1.2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS..... | 18 |
| 1.3. BACTERIEMIAS POR <i>Escherichia coli</i> | 20 |
| 1.3.1. EPIDEMIOLOGÍA ORÍGENES DE LAS BACTERIEMIAS POR <i>Escherichia coli</i> | 20 |
| 1.3.2. ORÍGENES DE LAS BACTERIEMIAS POR <i>E. Coli</i> | 21 |
| 1.3.3. PRONÓSTICO..... | 21 |
| 1.4. BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)..... | 22 |
| 1.4.1. BETALACTAMASAS..... | 22 |
| 1.4.2. BLEE..... | 24 |
| 1.4.3. TIPOS DE BETALACTAMASAS..... | 29 |
| 1.4.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS BLEES..... | 35 |
| 1.5. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO..... | 40 |
| 1.6. BACTERIEMIAS POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (ECBLEE)..... | 44 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS..... | 49 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 53 |
| 3.1. ÁMBITO Y PERÍODO DEL ESTUDIO..... | 53 |
| 3.2. DISEÑO DE ESTUDIO..... | 54 |
| 3.2.1. ESTUDIO DE LA COHORTE DE CASOS DE BACTERIEMIAS POR <i>Escherichia coli</i> PRODUCTORES DE BLEE..... | 54 |
| 3.2.2. ESTUDIO DE CASOS Y DOBLES CONTROLES..... | 55 |
| 3.3. ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE BACTERIEMIA POR <i>Escherichia coli</i> PRODUCTOR DE BLEE..... | 57 |
| 3.4. VARIABLES..... | 58 |
| 3.4.1. DEMOGRÁFICAS Y ADQUISICIÓN..... | 58 |
| 3.4.2. CARACTERÍSTICAS INTRÍNSECAS..... | 59 |
| 3.4.3. CARACTERÍSTICAS EXTRÍNSECAS..... | 61 |
| 3.4.4. VARIABLES CLÍNICAS..... | 62 |
| 3.4.5. VARIABLES PRONÓSTICAS..... | 62 |
| 3.4.6. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LA BACTERIEMIA..... | 64 |
| 3.4.7. VARIABLES RESULTADO DEL ANÁLISIS PRONÓSTICO..... | 65 |
| 3.5. TAMAÑO MUESTRAL..... | 65 |
| 3.6. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS..... | 66 |
| 3.6.1. MICROORGANISMOS..... | 66 |
| 3.6.2. PRODUCCIÓN DE BLEE | 66 |
| 3.6.3. ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS..... | 67 |
| 3.6.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS BLEE..... | 67 |
| 3.6.5. IDENTIFICACIÓN MOLECULAR..... | 69 |
| 3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 69 |

| | | |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.7.1. | ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE DE CASOS Y ANÁLISIS PRONÓSTICO..... | 70 |
| 3.7.2. | ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA BACTERIEMIA POR <i>Escherichia coli</i> PRODUCTOR DE BLEE..... | 71 |
| 4. | RESULTADOS..... | 73 |
| 4.1. | INCIDENCIAS DE BACTERIEMIA POR <i>Escherichia coli</i> PRODUCTOR DE BLEE Y ADQUISICIÓN..... | 73 |
| 4.2. | CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LA COHORTE DE CASOS..... | 75 |
| 4.2.1. | EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y FACTORES PREDISPONETES..... | 75 |
| 4.2.2. | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS..... | 79 |
| 4.2.3. | SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS..... | 80 |
| 4.2.4. | CARACTERIZACIÓN DE LAS BLEE..... | 82 |
| 4.2.5. | RELACIÓN CLONAL..... | 83 |
| 4.3. | ESTUDIO DEL PRONÓSTICO DE LA COHORTE DE CASOS..... | 85 |
| 4.4. | FACTORES DE RIESGO PARA LA BACTERIEMIA POR <i>Escherichia coli</i> PRODUCTOR DE BLEE..... | 91 |
| 5. | DISCUSIÓN..... | 99 |
| 6. | CONCLUSIONES..... | 123 |
| 7. | BIBLIOGRAFÍA..... | 127 |
| 8. | PUBLICACIONES | |
| 9. | COMUNICACIONES A CONGRESOS | |

1. INTRODUCCIÓN

1.1 BACTERIEMIA

1.1.1. CONCEPTOS DE BACTERIEMIA Y SEPSIS

Se denomina bacteriemia a la presencia de microorganismos viables en el torrente circulatorio. Las bacterias pueden proceder de una infección focal, en un órgano determinado (por ejemplo, el sistema urinario, el tejido subcutáneo, etc), denominándose bacteriemias secundarias; no es raro que el origen de la bacteriemia no quede claro, con lo que se denominan bacteriemias de origen desconocido. Tradicionalmente, el CDC ha considerado las bacteriemias ocasionadas en catéteres vasculares y las bacteriemias de origen desconocido como bacteriemias primarias (Garner JS.1998). La bacteriemia, por su frecuencia y significado clínico, es uno de los grandes síndromes clínico-microbiológicos en patología infecciosa (Cobo J. et al. 2004). Las manifestaciones clínicas de la bacteriemia van desde cuadros de fiebre autolimitada de pocos minutos de duración, hasta cuadros fulminantes con shock y muerte en pocas horas, pueden ser similares para los diferentes agentes etiológicos.

Además del concepto de bacteriemia, debemos considerar los conceptos de sepsis y de respuesta inflamatoria sistémica. Es importante aclarar estos términos para poder establecer un diagnóstico precoz y según el estadio evolutivo del síndrome, diferentes pautas de tratamiento, encaminadas a disminuir la morbilidad y mortalidad de esta patología. (Torradadella de Reinoso P. 2000, Bone RC. 1992, Bone RC. 1997). En la conferencia de consenso de 1992, se definió sepsis como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) debido a una infección (American College of Chest Physicians 1992). En aquel documento se definió SRIS como la presencia de más de una de las siguientes alteraciones:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia cardíaca >90 por minuto.
- Taquipnea, definida por una respuesta respiratoria >20 /minuto, o hiperventilación, indicada por una $\text{PCO}_2 <32$ mmHg.
- Leucocitosis >12000 células/ mm^3 , leucocitopenia <4000 mm³, o $>10\%$ de neutrófilos no segmentados en el recuento diferencial.

Así mismo, se definió la sepsis grave como aquella asociada con disfunción de uno o más órganos, signos de hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria, alteración del estado mental) o hipotensión (presión arterial sistólica <90 mmHg o reducción <40 mmHg respecto a las cifras iniciales), y shock séptico cuando la hipotensión persiste a pesar de la reposición adecuada de fluidos, junto con signos de hipoperfusión o disfunción orgánica, y que no es atribuible a procesos distintos a la sepsis. Posteriormente se ha publicado un nuevo documento de consenso con modificaciones en las definiciones (Levi M. 1993), que se muestran en las tablas 1 y 2.

El término "síndrome séptico" ha sido utilizado por algunos autores para definir de manera más estricta la sepsis grave, pero en la práctica

ambos son equivalentes (Brun-Bruissson C. 2000, Brun-Bruissson C. 1996). El término septicemia es un término ambiguo que se ha venido utilizando en el pasado para designar la bacteriemia o la sepsis; debido a esta confusión, se ha recomendado evitar su uso. (Brun-Bruissson C. 1996).

Tabla 1. Criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

Ref. Levi M.1993)

Presencia de alguno de las siguientes:

Variables generales:

- Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ó $< 36^{\circ}\text{C}$
- Taquicardia (> 90 latidos/minuto)
- Taquipnea (> 20 respiraciones/minuto) ó hiperventilación ($\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg)
- Alteración del estado mental
- Edemas significativos o balance hídrico positivo (>20 mL/kg en 24h)
- Hiperglucemia (glucemia >120 mg/dL en ausencia de diabetes mellitus)

Variables inflamatorias

- Leucocitosis ($> 12.000/\text{mm}^3$)
- Leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$)
- Número de leucocitos normales con $>10\%$ de células inmaduras
- Proteína C reactiva en plasma >2 desviaciones estándar (DE) del valor normal
- Procalcitonina > 2 DE del valor normal

Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (TA sistólica <90 mmHg, TA media <70 , o descenso >40 mmHg en adultos)
- Saturación de oxígeno mixta venosa $>70\%$
- Índice cardíaco $>3,5$ l/min/m²

Otras variables de disfunción de órgano

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$)
- Oligoanuria aguda (diuresis $<0,5$ mL/Kg por hora)
- Aumento de creatinina $> 0,5$ mg/dL
- Alteración de la coagulación (INR $>1,5$ ó TPTa >60 s)
- Ileo
- Trombopenia (>100.000)
- Hiperbilirrubinemia (>4 mg/dl)

Variables de perfusión tisular

- Hiperlactatemia >1 mmol/L
- Llenado capilar disminuido

Tabla 2. Criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico (ref. Levi M. 1993)**Definición de sepsis.**

Infección, documentada o sospechada, y SRIS

Definición de sepsis grave

Sepsis asociada a algún dato de disfunción de órgano ó alteraciones relacionadas con hipoperfusión de las siguientes:

- Acidosis metabólica
- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2 < 75 \text{ mm Hg}$ ó $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$)
- Oliguria ($< 0,03 \text{ L/h}$ durante 3 horas ó $< 0,7 \text{ L/H}$ durante 24 horas)
- Coagulopatía (aumento en tiempo de protrombina ó disminución de plaquetas del 50%, ó $< 100.000/\text{mm}^3$)
- Encefalopatía (cifra < 14 en la escala Glasgow)

Definición de shock séptico

Hipotensión persiste al menos 1 hora a pesar de la administración de fluidos, en asociación con signos de hipoperfusión ó disfunción de órgano.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA Y LA SEPSIS

En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de las bacteriemias en la población general. Particularmente ha aumentado progresivamente durante las dos últimas décadas, para alcanzar en algunos centros tasas hasta de 18 episodios por 1000 altas hospitalarias (Pittet D. 1995) si bien cifras globales en torno a 10-15 episodios por 1000 ingresos (de los cuales alrededor del 50% son nosocomiales) resultan probablemente más representativas de lo que ocurre en nuestro entorno (Brun-Buisson C. 1996). A lo largo de los últimos 40 años, la prevalencia de muerte debida a sepsis en los países occidentales se ha multiplicado por diez (Weeler AP. 1999) .El progresivo aumento de la incidencia de bacteriemia es un reflejo tanto de la

creciente gravedad de la población hospitalizada, como de la mayor frecuencia, complejidad y agresividad de las maniobras diagnósticas y terapéuticas requeridas por estos pacientes.

En la actualidad, en EE.UU. se producen 400.000 casos de sepsis anuales, que ocasionan alrededor de 200.000 cuadros de shock sépticos y 100.000 muertes (Torradadella de Reynoso P. 2000). En Europa se registran entre 400.000-500.000 casos anuales de sepsis y la incidencia de bacteriemia se estima entre 5 y 30 episodios por cada 1000 ingresos; la mortalidad se aproxima al 20% de los casos (Weeler AP. 1999). En las unidades de cuidados intensivos aproximadamente el 40% de los pacientes desarrollarán sepsis, con una mortalidad cercana al 50% frente al 16% de los pacientes sin sepsis. El 10-15% de los pacientes ingresados en UCI sufren un episodio de sepsis grave y una cuarta parte de los pacientes con sepsis grave presentan un shock séptico (Brun-Buisson C. 2000).

La incidencia de bacteriemia por microorganismos Gram positivos y Gram negativos ha sufrido variaciones a lo largo de las últimas décadas. En la era preantibiótica existía un claro predominio de los cocos Gram positivos. A partir de los años 60, los bacilos Gram negativos se convirtieron en los principales agentes causantes de bacteriemias. A finales de los años 80 y principios de los 90 se produjo un resurgimiento de las bacteriemias por microorganismos Gram positivos a expensas principalmente de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo*. Ello se ha atribuido al incremento de las manipulaciones instrumentales (genitourinarias, respiratorias, cateterismos), la administración de perfusiones endovenosas, las intervenciones quirúrgicas cada vez más agresivas (prótesis, injertos vasculares, transplantes), al uso de materiales bioprotésicos, a las enfermedades asociadas a la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), al SIDA y a

la masiva utilización de antibióticos de amplio espectro activos frente a microorganismos Gram negativos. Las bacterias Gram negativas más frecuentemente causantes de bacteriemia son *Neisseria meningitidis* y las enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, sobre todo); en los pacientes hospitalizados se añade *Pseudomonas aeruginosa*, y en determinados centros, *Acinetobacter baumannii*.

En función de su adquisición las bacteriemias se han clasificado tradicionalmente en comunitarias y nosocomiales (CDC 1982). Así, se consideran bacteriemias nosocomiales aquellas que aparecen tras 48 horas de ingreso en el hospital (siempre que no estuvieran incubándose al ingreso), mientras que las comunitarias son aquellas detectadas en pacientes no ingresados y hasta las primeras 48 horas del ingreso hospitalario. En los últimos años y en relación con los cambios en los modelos de atención sanitaria (particularmente, el desarrollo del sistema de atención ambulatoria de pacientes que anteriormente posiblemente hubiesen precisado hospitalización), se ha recomendado subdividir las bacteriemias adquiridas en la comunidad en bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios (RCS) y bacteriemias estrictamente comunitarias (Friedman et al. 2002). Los criterios que se han propuesto para considerar una bacteriemia como RCS son:

- ingreso en el último año en un centro hospitalario,
- pacientes que han recibido tratamiento intravenoso domiciliario o algún tipo de diálisis en los últimos 3 meses,
- pacientes que han recibido cuidados domiciliarios especializados en los últimos 3 meses, y
- ser residentes en centros sociosanitarias (Siegman-Igra Y. 2002, Friedman ND. 2002).

La importancia de esta nueva clasificación estriba en que las bacteriemias RCS pueden asemejarse más a las nosocomiales que a las comunitarias en cuanto a la comorbilidad de los pacientes, etiología, orígenes y mortalidad (Friedman ND. 2002, Siegman-Igra Y. 2002). Dado que esta clasificación se ha introducido en los últimos años disponemos aún de escasa información diferenciada en las bacteriemias comunitarias, y particularmente en el caso de *E. coli*.

1.1.3. ORIGEN Y ETIOLOGÍAS DE LAS BACTERIEMIAS EN FUNCIÓN DE LA ADQUISICIÓN

Las etiologías y orígenes de las bacteriemias presentan algunas diferencias notables en función del origen de las mismas (tabla 3).

Tabla 3. Etiología y origen de las de las bacteriemias dependiendo de la adquisición. (Cisneros et al. 2007)

| Adquisición de la bacteriemia | Etiología % | | Microorganismos principales | Origen % | Mortalidad % |
|------------------------------------------------|-------------|-------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|
| | Gram+ | Gram- | | | |
| Comunitaria | 31 | 68 | <i>E. coli</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> | Urinario (46-53) Respiratorio (12-27) Desconocido (9) | 11-16 |
| Relacionada con los Cuidados Sanitarios | 32 | 64 | <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> | Urinario (17-43) Catéter vascular (12-42) Desconocido (12) | 20-34 |
| Nosocomial | 65 | 25 | ECN <i>S. aureus</i> <i>Enterococos</i> | Catéter vascular (26-52) Urinario (18-33) Desconocido (16) | 27-37 |

BACTERIEMIAS DE ADQUISICIÓN ESTRICTAMENTE COMUNITARIA

La frecuencia de este tipo de bacteriemia está entre 36-50% del total de bacteriemias (Siegman-Igra Y. 2002, Friedman ND. 2002, Vallés J. 2008). En la etiología de este tipo de bacteriemias, predominan las bacterias Gram negativas (68%). El microorganismo más frecuente suele ser *E. coli* (49%), seguido de *Streptococcus pneumoniae* (9%) y *S. aureus* (7%) (Siegman-Igra Y. 2002, Cisneros JM. 2005, Valles J. 2008). La mortalidad cruda de este tipo de bacteriemia está entre 11 y el 16% (Siegman-Igra Y. 2002, Friedman ND. 2002, Vallés J. 2008). Obviamente, la mortalidad de los pacientes depende del estadio clínico en el que se encuentren, siendo del 4% en los pacientes con sepsis, del 32% con sepsis grave y de hasta el 78% en el shock séptico (Cisneros JM. 2007).

El origen más frecuente de las bacteriemias estrictamente comunitarias es el tracto urinario (46-53%), en segundo lugar las neumonías (12-27%) y las infecciones intraabdominales (4-9%); el 9% son de origen desconocido (Cisneros JM. 2005, Valles J. 2008).

BACTERIEMIAS RELACIONADAS CON LOS CUIDADOS SANITARIOS

En la etiología de estas bacteriemias, los microorganismos Gram negativos son también más frecuentes (64%). En cuanto a microorganismos individuales, predominan *E. coli* (25%), *S. aureus* (15%) y *K. pneumoniae* (9%). El origen de estas bacteriemias suele estar en los catéteres vesicales e intravenosos de pacientes sometidos a hemodiálisis crónica, tratamientos intravenosos ambulatorios y diálisis peritoneal, entre otros. En los pacientes que provienen de centros de larga estancia pueden ser particularmente frecuentes *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) (19-32%) (Siegman Igra Y. 2002, Vallés J.

2008, Friedman ND. 2002) y, puesto que en las residencias de larga estancia suele haber un alto número de pacientes con sondas urinarias y con úlceras de decúbito, los orígenes más frecuentes de las bacteriemias en este tipo de pacientes son el tracto urinario y las infecciones de piel y partes blandas (Siegman-Igra Y. 2002). La mortalidad cruda de este tipo de bacteriemias está entre 20-24% (Cisneros et al. 2007).

BACTERIEMIAS DE ORIGEN NOSOCOMIAL

La etiología de este tipo de bacteriemias varía entre centros, y dentro de cada centro dependiendo del área dónde se encuentre hospitalizado el paciente, por lo que es muy importante conocer bien la epidemiología local para poder establecer un tratamiento antibiótico empírico adecuado. De manera global, los microorganismos más frecuentes en este tipo de bacteriemias son los microorganismos Gram positivos (65%), como estafilococos coagulasa negativo (ECN) (31%), *S. aureus* (20%) y *Enterococcus* spp. (9%). Entre las bacterias Gram negativas, la más frecuente es *E. coli*, seguida de otras enterobacterias y *P. aeruginosa* (Siegman-Igra Y. 2002, Friedman ND. 2002, Wisplinghoff H. 2004). La mortalidad global de estas bacteriemias es del 27-37%, pero oscila dependiendo de la etiología, teniendo una mortalidad más alta las bacteriemias causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Cándida* spp (39%) y más baja las causadas por ECN (21 %).

El origen más frecuente de las bacteriemias de origen nosocomial es el catéter vascular (14-52%), seguido de la infección del tracto urinario (18-39%), la neumonía (10-16%) y la infección intraabdominal (9-13%); La bacteriemia es de origen desconocido en el 16% de los casos (Friedman ND. 2002).

Dado que las bacteriemias de origen nosocomial pueden afectar de manera distinta a diferentes grupos de pacientes específicos, es de interés intentar clasificarlas en función de sus situaciones particulares (tabla 4).

Tabla 4. Bacteriemias de adquisición nosocomial en diferentes grupos de pacientes.

| | Gram + | Gram- | Microorganismos | Origen |
|------------------------------------------|--------|-------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Con catéter vascular | 45-60 | 20-40 | ECN <i>S.aureus</i> enterobacterias | CVC (57) Respiratorio (21) Desconocida (34) |
| Pacientes quirúrgicos | 40-55 | 25-40 | <i>S.aureus</i> <i>E.coli</i> <i>Enterococcus spp.</i> | CVC (35) Lecho qco. (29) Desconocido |
| Ingresados en cuidados intensivos | 60-70 | 20-35 | ECN <i>S.aureus</i> <i>A. baumannii</i> | CVC (35) Lecho qco. (29) Desconocido |
| Hemodiálisis crónica | 60-90 | 5-45 | ECN <i>S.aureus</i> <i>enterococcus</i> | Acceso vascular respiratorio |
| Con cáncer y neutropenia febril | 69-76 | 14-31 | ECN <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> | CVC (24) Respiratorio (7) Desconocido (56) |
| Grandes quemados | 60 | 32 | <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> ECN | Quemadura (21-63) Respiratorio (14) Desconocido |

1.1.4. TRATAMIENTO DE LA BACTERIEMIA

El tratamiento de la bacteriemia clínicamente significativa se basa en la instauración precoz, habitualmente de forma empírica, de un tratamiento antimicrobiano apropiado, en el tratamiento de soporte del SRIS (Astiz ME. 1998) (tabla 5) y en el adecuado control del origen de la bacteriemia. El objetivo final del tratamiento etiológico debe ser la erradicación de los microorganismos responsables del cuadro clínico; por tanto se basará en la administración de antimicrobianos y precisará de la actuación médica o quirúrgica sobre el foco de sepsis cuando sea necesario. En algunos casos la existencia de colecciones purulentas o abscesos no drenados pueden causar bacteriemias persistentes. La liberación de una obstrucción, especialmente en el tracto urinario o biliar contribuye en gran medida a resolver la infección (Torradabella de Reinoso P. 1999). Cuando todavía no se dispone de información sobre el microorganismo causal y su sensibilidad a los antimicrobianos, la antibioterapia inicial debe ser empírica. Un estudio reciente, en el que se analizaron retrospectivamente 2.731 pacientes con shock séptico, demostró la importancia de una terapia antimicrobiana precoz y adecuada, dado que por cada hora que se retrasa la terapia adecuada disminuye la supervivencia de manera significativa (Kumar A. 2006).

El tratamiento empírico debe ser modificado de forma apropiada una vez que se conocen los resultados de la sensibilidad de los microorganismos implicados. En la tabla 6 se muestran las recomendaciones recientes de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica para el tratamiento empírico de los pacientes con sospecha de bacteriemia de origen desconocido, y en la tabla 7, el recomendado en poblaciones específicas de pacientes (Cisneros JM. 2007).

Aunque la elección del tratamiento antimicrobiano debe realizarse siempre de manera individualizada, teniendo en cuenta el foco de la sepsis, la presunción de los microorganismos probablemente implicados y la gravedad del cuadro, es posible hacer algunas recomendaciones generales. El riesgo de que las bacterias implicadas sean resistentes a los antimicrobianos habituales es menor en la bacteriemia de origen estrictamente comunitario, en los pacientes que no han recibido antimicrobianos recientemente y en aquellos sin patología de base. Por tanto, la administración previa de antimicrobianos, junto con el estado de salud del paciente y sus circunstancias epidemiológicas son elementos decisivos que condicionan tanto la aparición de flora de "sensibilidad menos predecible".

Así, incluso en los pacientes con bacteriemia nosocomial precoz (en los primeros 5-7 días de hospitalización) que no han recibido antimicrobianos, la flora previsible puede asemejarse a la habitual en los pacientes con infección extrahospitalaria, y el tratamiento de sepsis puede plantearse de manera similar en muchos casos (Rex JH. 2000), aunque debe considerarse siempre la gravedad y las circunstancias epidemiológicas locales. Los pacientes que han recibido tratamiento antimicrobiano previo durante varios días, en particular si padecen enfermedades debilitantes y han permanecido en el hospital durante más de cinco días, requieren en general un tratamiento antimicrobiano de mayor espectro. En los pacientes con shock séptico, dada la extrema importancia de que el tratamiento empírico sea adecuado, suele considerarse la administración de tratamientos combinados, con el objeto de ampliar la cobertura del tratamiento empírico (Mock CN. 1995, Bergogne-Bérézin E. 1999).

Tabla 5. Recomendaciones para el tratamiento de soporte de los pacientes con sospecha de bacteriemia y con sepsis grave o shock séptico. (Dellinger RP. et al. Crit Care Med. 2004)

| Recomendación | Comentarios |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reposición de fluidos | 500-1000 ml. de cristaloides o 300-500 ml de coloides en 30 minutos. Repetir si no respuesta de la tensión arterial y de la diuresis. |
| Vasopresores | Iniciar si la reposición de fluidos ha fracasado, con dopamina o con norepinefrina. Considerar vasopresina en shock refractarios a los vasopresores previos y dobutamina en pacientes con bajo gasto cardíaco. |
| Control de la glucemia | Insulina en perfusión continua para mantener la glucemia por debajo de 150 mg/dl. |
| Administración de hemoderivados | Transfusión de concentrados de hematíes cuando la hemoglobina sea inferior a 7 g/dl en ausencia de enfermedad coronaria o de hemorragia aguda. Transfusión de plaquetas cuando el recuento sea inferior a 5000/mm ³ , y en caso de sangrado cuando el recuento sea inferior a 30.000/mm ³ |
| Corticoides | 200-300 mg/día de hidrocortisona en 3-4 dosis durante un máximo de 7 días en pacientes con shock séptico que requieran tratamiento con vasopresores. |

Tabla 6. Recomendaciones para el tratamiento empírico del paciente con sospecha de bacteriemia de origen desconocido.

| Síndrome Clínico Según lugar de adquisición | Tratamiento Recomendado |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Adquirida en la Comunidad | |
| -con sepsis | -Amoxicilina-A. clavulánico |
| -Con sepsis grave/shock séptico | -Ertapenem, ceftriaxona |
| Asociada a Cuidados Sanitarios | |
| -Con sepsis | -Amoxicilina-A.clavulánico o ceftriaxona |
| -con sepsis grave/shock séptico | -Ertapenem o imipenem, meropenem o piperacilina/tazobactam + vancomicina |
| Adquisición Nosocomial | |
| -con sepsis | - ceftriaxona ó cefepima,ó imipenem, meropenem ó piperacilina/tazobactam |
| -con sospecha de SARM | - +/- vancomicina |
| -con sepsis grave/shock séptico | -imipenem, meropenem,ó piperacilina/tazobactam + vancomicina +/- antifúngico |

Tabla 7. Poblaciones especiales de pacientes.

| Pacientes en hemodiálisis | Tratamiento recomendado |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -con sepsis -con sepsis grave/shock séptico | -vancomicina -vancomicina+imipenem, meropenem ó piperacilina/tazobactam |
| Receptores de trasplante de órgano sólido | |
| Receptores de TPH | |
| -con sepsis -con sepsis grave/shock séptico | - ceftriaxona ó cefepima, ó imipenem, meropenem ó piperacilina/tazobactam -imipenem, meropenem, ó piperacilina/tazobactam + vancomicina +/- antifúngico |
| Con cáncer y neutropenia postquimioterapia | |
| -con sepsis -con mucositis ó sospecha de SARM -con sepsis grave/shock séptico | -cefepima ó ceftazidima, ó imipenem, meropenem ó piperacilina/tazobactam -añadir vancomicina - imipenem, meropenem ó piperacilina/tazobactam +vancomicina+ caspofungina ó anfotericina B |
| Pacientes con VIH | |
| - >50 CD4 - <50 CD4 | -ceftriaxona -cefepima |
| Pacientes adictos a drogas vía parenteral | |
| -sepsis -sospecha de infecciones mixtas | -cloxacilina -Amoxicilina/clavulánico |
| Pacientes con cirrosis hepática | -ceftriaxona |
| Pacientes con esplenectomía | -ceftriaxona |
| Pacientes con lesión medular | -Amoxicilina/ac. clavulánico |

1.2. BACTERIEMIAS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS.

1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

Como hemos visto, los bacilos Gram negativos, y particularmente *E. coli*, son la causa más frecuente de bacteriemia comunitaria y RCS. Antes de los años 80, los bacilos Gram negativos fueron los predominantes en las bacteriemiias nosocomiales en EEUU. La proporción de organismos Gram positivos aumentó posteriormente, siendo como grupo más frecuentes que los Gram negativos desde los años 90 en la mayoría de centros. En América Latina y algunas áreas de Europa la proporción de bacteriemiias causadas por bacilos Gram negativos es mayor que las identificadas en EEUU (Biedenbach DJ. 2004), como se aprecia en diversos estudios (Velasco E. 2003, Gaynes R. 2005, Luzzaro F. 2002, Greenberg BM. 2005). Según una revisión retrospectiva de 169 episodios de bacteriemiias, el porcentaje de bacteriemiias Gram negativas en pacientes de 65 años residentes en centros de larga estancia es muy superior (Mylotte JM. 2002).

1.2.2. FACTORES DE RIESGO

La mayoría de los pacientes hospitalizados con bacteriemia por Gram negativos tiene por lo menos una condición de comorbilidad (Graff LR. 2002, Vidal F. 2003). De manera global, los factores de riesgo identificados en pacientes con bacteriemia por Gram negativos han sido: transplante de progenitores hematopoyéticos (Graff LR. 2002, Vidal F. 2003), insuficiencia hepática (Graff LR. 2002), albuminemia <3mg/ml (Graff LR. 2002), transplante de órgano sólido (Graff LR. 2002, Vidal F. 2003, Abbott KC. 2002), diabetes mellitus (Graff LR. 2002, Thomsen RW. 2005), enfermedad pulmonar crónica (Graff LR. 2002), hipotensión (Graff LR. 2002), hemodiálisis (Shmuelly H. 2003), infección por el VIH (Calza L.

2003), enfermedad hematológica (Velasco E. 2003, Vidal F. 2003), tratamiento con corticosteroides (Vidal F. 2003) y ancianos (Mylotte JM. 2002, Baine WB. 2001). Se han relacionado también con aumento del riesgo el personal militar herido en combate y pacientes heridos durante desastres naturales relacionados con el agua (Kallman O. 2006).

1.2.3. ORIGEN DE LA INFECCIÓN

Los diferentes orígenes de infección por Gram negativos, dependen de las diferentes poblaciones. En una residencia de larga estancia, el origen de la bacteriemia más frecuente en primer lugar fue el tracto urinario, seguido del tracto gastrointestinal, el respiratorio y en último lugar el origen desconocido. En infecciones adquiridas en la comunidad y en infecciones de adquisición nosocomial el origen es el mismo y en el mismo orden, urinario, gastrointestinal, respiratorio y piel y partes blandas (McCue JD. 1987). La fuente de infección para los pacientes de UCI es diferente, predominando el tracto respiratorio, seguido del catéter venoso central, infección quirúrgica, tracto gastrointestinal, piel y partes blandas y por último el tracto urinario (Sligl W. 2006).

1.2.4. PATOGENIA

La principal manifestación clínica de bacteriemias por Gram negativos es el síndrome séptico (Cristofaro P. 2003). La administración en animales de muchos de los mediadores inflamatorios reproducen los aspectos del síndrome de sepsis, incluyendo el shock (Natanson C. 1989). Inicialmente se pensó que el único factor capaz de poner en marcha la liberación en cascada de los mediadores inflamatorios es el lipopolisacárido (LPS) de la pared celular o una endotoxina de los organismos Gram negativos (Lin WJ. 2005).

Sin embargo otras moléculas bacterianas son también capaces de estimular el síndrome séptico (Sparwasser T. 1997). Entre estos están las metalo-proteasas en *Serratia* (Lyerly DM. 1983), las hemolisinas en *E. coli* y *Proteus* (May AK. 2000, Rozalski A. 1997), y las toxinas tipo III secretadas por *E. coli* (Ideses D. 2005). Otros factores en bacilos Gram negativos que pueden jugar un papel son los pili y la cápsula (Lawlor MS. 2005). Los factores de virulencia secretados por *Acinetobacter spp* no han sido identificados todavía (Joly-Guillou ML. 2005).

El sistema bacteriolítico sérico mediado por el complemento es un factor importante que limita la invasión del huésped por la gran mayoría de los microorganismos Gram negativos que colonizan el tracto gastrointestinal. La mayoría de los estudios muestran que estos microorganismos colonizantes o saprofitos son lisados por el suero humano fresco, que contiene componentes del complemento (Roantree RJ. 1960, Young LS. 1972). No obstante, parece que los microorganismos productores de bacteriemias son resistentes al suero; aunque existe alguna posibilidad de actividad bactericida sérica disminuida, asociada a la bacteriemia. (Waisbren BA.1966). Es posible que los microorganismos sensibles al suero tiendan a producir una bacteriemia autolimitada (Bjornboe M. 1972).

1.2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si bien clásicamente se había considerado que los pacientes con bacteriemia por Gram negativos se presentaban, además de con fiebre, con otros datos del SRIS y sus grados, como la hipotensión, la oliguria, el fallo de órganos, etc (Levi M. 1993, Telenti Asensio A. 1992, Kang CI. 2005), en realidad las manifestaciones clínicas de la bacteriemia por bacilos Gram negativos no son específicas para estos

microorganismos, siendo frecuentemente indistinguibles de las causadas por Gram positivos y a veces por *Cándida*.

La fiebre es frecuente al comienzo del cuadro (Gleckman R. 1982). Como se ha dicho, los pacientes pueden presentar todo o parte del cortejo de datos clínicos del SRIS, y en función de su gravedad, hipotensión, fallo de órganos, etc. De manera más infrecuente, los pacientes pueden presentar síntomas de coagulación intravascular diseminada, tales como petequias y púrpura.

Además de los datos clínicos sistémicos son habitualmente aparentes los síntomas y signos referidos al origen de la bacteriemia: tos, dolor torácico y disnea en la neumonía, disuria, polaquiuria y dolor en flanco en la pielonefritis, dolor en hipocondrio derecho e ictericia en la colangitis, etc. Los síntomas focales pueden ser menos evidentes en pacientes ancianos, diabéticos o inmunodeprimidos. Además, hay que tener en cuenta que los datos focales de infección urinaria pueden faltar en los pacientes sondados; asimismo, las bacteriemias asociadas a infección de catéteres vasculares pueden presentarse como sepsis sin focalidad, con signos inflamatorios en el punto de inserción del catéter o frecuentemente sin ellos; finalmente, los síntomas respiratorios no son fácilmente evaluables en los pacientes con neumonía relacionada con la ventilación mecánica. En cualquier caso, estos síntomas focales dependen del órgano afectado y no de la etiología.

Un dato poco frecuente es la presencia de una lesión cutánea de aspecto necrótico rodeada de halo inflamatorio, denominada estíma gangrenoso. Se ha considerado una manifestación característica de la bacteriemia por *P. aeruginosa*, pero puede ocurrir con otros bacilos Gram negativos, incluyendo enterobacterias.

Por tanto, no es posible simplemente por los datos clínicos sospechar o descartar que un cuadro de sepsis esté causado por Gram negativos.

1.3. BACTERIEMIAS POR *ESCHERICHIA COLI*

1.3.1. EPIDEMIOLOGÍA

E. coli es el bacilo Gram negativo que con más frecuencia causa infecciones en el ser humano, además es la causa de la mayor parte de las bacteriemias de adquisición comunitaria y RCS, y el 20% de las de adquisición nosocomial, como ya hemos visto. Aunque la mayor parte de los estudios realizados desde dichos aspectos proceden de los hospitales terciarios y universitarios, y la información de los hospitales de pequeño tamaño es escasa (Weinstein MP. 1997), los datos de estudios españoles realizado en centros de pequeño tamaño confirma que es también la etiología más habitual en los mismos, que su origen más frecuente es la vía urinaria y la adquisición predominante es comunitaria, afectando sobre todo a personas sin enfermedades de base o con enfermedades crónicas de larga evolución (Javaloyas M. 2003, Vázquez F. 1992).

En estudios de prevalencia (Grupo de trabajo EPINE Barcelona 2001) e incidencia (Cisterna C.1997) realizados en nuestro país *E. coli* fue la causa del 21% y 29% de las bacteriemias adquiridas en la comunidad y del 8,3% y el 14,4% de las nosocomiales respectivamente.

1.3.2. ORIGENES DE LAS BACTERIEMIAS POR *E. COLI*

Los principales orígenes de bacteriemia por *E. coli* son las infecciones de las vías urinaria y biliar, y las infecciones intraabdominales. Otros focos, como las infecciones de piel y partes blandas (frecuentemente polimicrobianas, como las intraabdominales), las osteoarticulares, respiratorias, meníngeas, etc. son menos frecuentes, pero pueden ser particularmente graves (Javaloyas M. 2003, Martínez JA. 2006, Peralta G. 2007).

Para la identificación del origen de la bacteriemia es necesario integrar la información obtenida considerando criterios clínicos (síntomas o signos referidos al origen de la infección), analíticos, radiológicos y, por supuesto, microbiológicos (cultivos de muestras de los posibles orígenes de la infección).

1.3.3. PRONÓSTICO

Curiosamente, a pesar de su frecuencia, no existen muchos estudios realizados con metodología adecuada sobre los factores pronósticos de este tipo de bacteriemia, en particular, las consecuencias de la resistencia antibiótica y los resultados del tratamiento antibiótico empírico inadecuado, probablemente porque las bacteriemia por *E. coli* han sido clásicamente asociadas con mortalidad más baja que las causadas por otros microorganismos.

Los factores que determinan una baja mortalidad por *E. coli* no son bien conocidos, pero sí sabemos que el foco urinario es el primer origen de infección de estas bacteriemia y las infecciones urinarias están asociadas con mejor pronóstico (Hyle EP. 2005), otros factores como la baja incidencia de comorbilidades y la baja proporción de pacientes

con shock séptico entre los pacientes con bacteriemia por *E. coli* pueden contribuir a la baja mortalidad. Martínez et al. encontraron como variables asociadas a la mortalidad la inmunosupresión (OR=5.01), la peritonitis (OR=17), la neumonía (OR=9.97) y un tiempo de crecimiento del microorganismo en el hemocultivo < 7 horas (OR=4.37). En otro estudio, Peralta et al encontraron como variables de mal pronóstico la mayor edad, la presentación con sepsis grave ó shock séptico, una mayor gravedad de la patología de base medida por el índice de Charlson, el origen no urinario de la bacteriemia, el aislamiento de una cepa resistente a antibióticos y el retraso del inicio del tratamiento empírico adecuado.

El incremento en el número de antimicrobianos al que el microorganismo es resistente se asocia con una menor probabilidad de recibir un tratamiento empírico adecuado en pacientes con bacteriemia por *E. coli*. Esto explica la relación entre el número de resistencias y mortalidad; de hecho, una terapia correcta empírica está asociada con un mejor pronóstico (Peralta G. 2007).

1.4. BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

1.4.1. BETALACTAMASAS

Las beta-lactamasas son enzimas proteicas fijadoras de penicilina que catalizan la hidrólisis del anillo betalactámico separando el enlace amida, impidiendo al antibiótico inhibir la síntesis de la pared celular. Las beta-lactamasas pueden localizarse a nivel endocelular o a nivel extracelular (Grieco MH. 1982). En las bacterias Gram negativas se encuentran en el espacio periplasmático, entre la pared celular y la membrana externa, y en las Gram positivas, que carecen de pared, las betalactamasas son excretadas al medio circundante.

La producción de betalactamasas es el mecanismo principal de resistencia a los beta-lactámicos, sobre todo en microorganismos Gram negativos. Las betalactamasas cromosómicas pueden expresarse de manera constitutiva (se producen siempre) o ser inducibles (existe un mecanismo regular que hace que se produzcan cuando está presente un betalactámico inductor). La gran mayoría de las betalactamasas plasmídicas son constitutivas en los microorganismos Gram negativos, y su grado de producción depende del número de copias del plásmido. Se han aislado y caracterizado numerosos tipos de beta-lactamasas y se han clasificado desde un punto de vista estructural (Ambler) y funcional (Bush, Jacoby y Medeiros) (tabla 8).

Tabla 8. Clasificación de betalactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros (modificado)

| Grupo funcional | Clase molecular | Microorganismos | Inhibición | Configuración |
|------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Grupo 1 de Bush | Clase C de Ambler | Gram negativos | No se inactivan con ácido clavulánico | Cromosómica |
| Grupo 2 de Bush | Clase A de Ambler | Gram negativos | Ácido clavulánico | Plasmídica |
| | Clase D de Ambler | | Ácido clavulánico (en grado variable) | |
| Grupo 3 de Bush | Clase B de Ambler metalobeta-lactamasas | Gram positivos Gram negativos | -quelantes (EDTA) | Cromosómicas y plasmídicas |
| Grupo 4 de Bush | Caracterización pendiente de realizar | | | |

1.4.2. BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO-EXTENDIDO (BLEE)

Las BLEE son enzimas plásmidicas con capacidad para inactivar los antibióticos oximino- β -lactámicos (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima) y aztreonam (Bradford PA. 2001). Se conocen con el nombre de espectro extendido por hidrolizar un rango de β -lactámicos más amplio que las enzimas TEM-1, TEM-2 y SHV-1 de las cuales proceden en su mayoría por sustitución de algunos aminoácidos; no obstante, también son inhibidas por los inhibidores de las β -lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam). Son estructuralmente diferentes de las β -lactamasas cromosómicas inducibles producidas por otros microorganismos como *Enterobacter spp*, *Citrobacter sp.*, *Serratia spp* y *P. aeruginosa*. Las BLEE son producidas con mayor frecuencia por enterobacterias (Paterson DL.1999).

Con frecuencia, los plásmidos que vehiculan las BLEE pueden incluir determinantes de resistencia para otros antibióticos, como los aminoglucósidos y trimetoprim/sulfametoxazol; además existe una asociación no bien explicada con la resistencia a quinolonas.

Las BLEE se describieron inicialmente en Europa a principio de los 80, extendiéndose por todo el mundo de forma muy predominante en *K. pneumoniae* (Bruin-Buisson C.1987, Winocur PL. 2001). De hecho, hasta hace poco tiempo los principales problemas que presentaban estos microorganismos productores de BLEE se relacionaba con los brotes nosocomiales causados por cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE de los tipos TEM y SHV (Paterson DL. 2005).

Sin embargo en los últimos años y en prácticamente todo el mundo, se está asistiendo a un incremento dramático de infecciones

producidas por *E. coli* productor de BLEE, que mayoritariamente producen enzimas tipo CTX-M (Bonnet R. 2004, Romero L. 2005, Pitout JD. 2005). Asimismo, en los últimos años se han venido describiendo con frecuencia creciente cepas de otras enterobacterias productoras de BLEE, como *Enterobacter*, *Salmonella*, etc. (Paterson DL. 2005). Estos microorganismos están emergiendo como causa de infección en pacientes no hospitalizados en muchas áreas del mundo, pueden causar infecciones graves de la comunidad, tales como bacteriemias, infecciones del tracto urinario, o infecciones intraabdominales.

Desde una perspectiva clínica el impacto de este fenómeno es muy relevante, dado que los organismos productores de BLEE no sólo son resistentes a las penicilinas y cefalosporinas, sino que con frecuencia se trata de verdaderos microorganismos multirresistentes al serlo también a trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos y fluorquinolonas (Paterson LD. 2005). En el caso de *E. coli* productor de BLEE, es relevante el hecho de que estas cepas son frecuentemente resistentes a la mayoría de antimicrobianos recomendados para el tratamiento de infecciones de la comunidad causadas por enterobacterias.

Por tanto, esta aparición y diseminación global de *E. coli* productor de betalactamasas de espectro extendido, sobre todo productoras de enzimas CTX-M, es un fenómeno de gran trascendencia epidemiológica y clínica. En el área norte de Sevilla entre 1995 y 2003, el porcentaje de cepas de *E. coli* productor de BLEE pasó del 0,36% en el año 1999 y anteriores al 4,8% en 2003, mientras que *K. pneumoniae* disminuyó durante el mismo período de tiempo (Romero L. 2005) (figura 1). Asimismo, el tipo de BLEE más frecuente en las cepas de *K. pneumoniae* fue SHV, mientras que el más frecuente en *E. coli* fue CTX-M (tablas 9 y 10). Las cepas de *E. coli* mostraron una gran diversidad clonal, a diferencia de *K. pneumoniae*, en que se encontraron algunas

cepas epidémicas predominantes. Además, mientras la mayoría de las cepas de *K. pneumoniae* se aislaron de pacientes ingresados, aproximadamente la mitad de los casos de *E. coli* ocurrieron en pacientes no ingresados. Datos similares en cuanto a la clonalidad, enzimas y adquisición se apreciaron en un estudio multicéntrico español realizado en 2000 (Hernández JR. 2003).

FIGURA 1. Evolución de *K. pneumoniae* y *E. coli* productores de BLEE en el área norte de Sevilla (1995-2003) (Romero L. 2005)

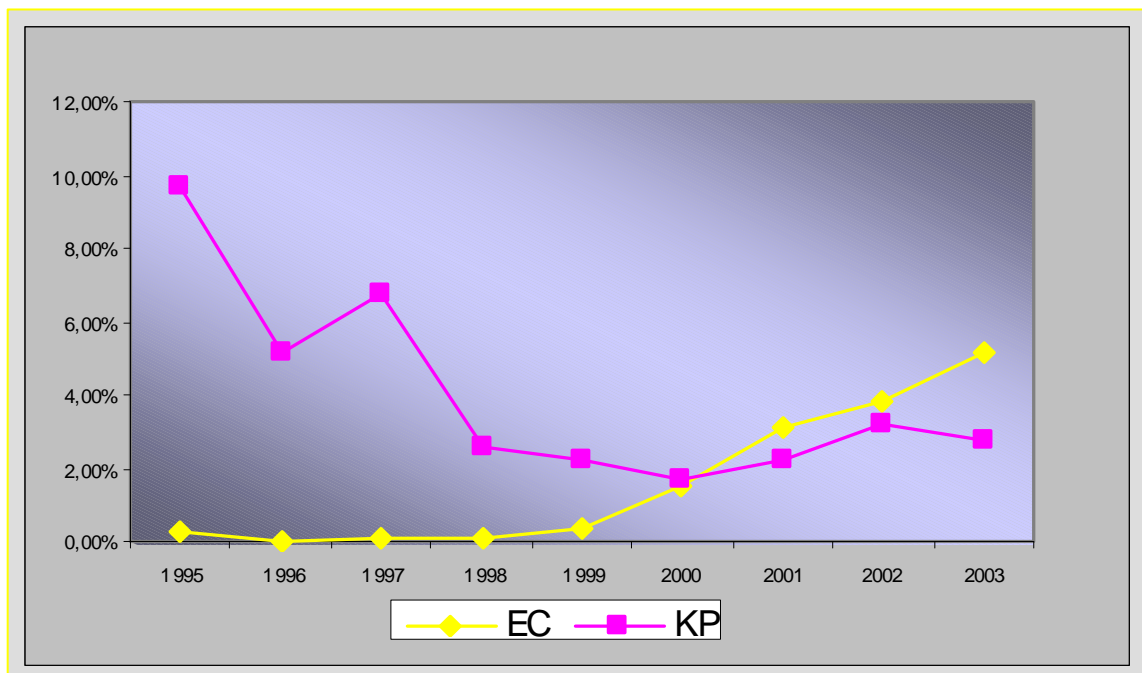


Tabla 9. Distribución anual de los tipos de *K. pneumoniae* productor de BLEE analizados (Romero et al. 2005).

| año | No. cepa | Tipo de enzimas | | | | | | No. de enzimas por cepa | | |
|-------|-------------|-----------------|------|-----|-------|-------|------|----------------------------|----|---|
| | | TEM | | SHV | | CTX-M | | 1 | 2 | 3 |
| | | n | (%*) | n | (%*) | n | (%*) | | | |
| 1995 | 34 | 2 | (6) | 34 | (100) | 0 | (0) | 32 | 2 | 0 |
| 1996 | 18 | 14 | (78) | 18 | (100) | 0 | (0) | 4 | 14 | 0 |
| 1997 | 21 | 15 | (71) | 21 | (100) | 0 | (0) | 6 | 15 | 0 |
| 1998 | 12 | 10 | (83) | 12 | (100) | 1 | (8) | 1 | 11 | 0 |
| 1999 | 9 | 7 | (78) | 9 | (100) | 0 | 0 | 2 | 7 | 0 |
| 2000 | 5 | 4 | (80) | 5 | (100) | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 |
| 2001 | 8 | 2 | (25) | 8 | (100) | 1 | (12) | 5 | 3 | 0 |
| 2002 | 9 | 3 | (33) | 6 | (66) | 3 | (33) | 6 | 3 | 0 |
| Total | 116 | 57 | (49) | 113 | (97) | 5 | (4) | 57 | 59 | 0 |

* Los porcentajes están basados en el total de cepas

Tabla 10. Análisis de la distribución anual de los diferentes tipos de aislamientos de *E. coli* productores de BLEE (Romero et al. 2005).

| año | No. cepa | Tipos de enzimas | | | | | | No.de enzimas por cepa | | |
|-------|----------|------------------|------|-----|-------|-------|------|------------------------|----|---|
| | | TEM | | SHV | | CTX-M | | 1 | 2 | 3 |
| | | n | (%*) | n | (%*) | n | (%*) | | | |
| 1995 | 7 | 0 | (0) | 7 | (100) | 0 | (0) | 7 | 0 | 0 |
| 1996 | 1 | 0 | (0) | 1 | (100) | 0 | (0) | 1 | 0 | 0 |
| 1997 | 3 | 1 | (33) | 3 | (100) | 0 | (0) | 2 | 1 | 0 |
| 1998 | 2 | 1 | (50) | 1 | (50) | 0 | (0) | 2 | 0 | 0 |
| 1999 | 13 | 6 | (46) | 10 | (77) | 3 | (23) | 7 | 6 | 0 |
| 2000 | 53 | 24 | (45) | 28 | (53) | 23 | (43) | 32 | 20 | 1 |
| 2001 | 106 | 42 | (38) | 43 | (40) | 42 | (40) | 87 | 17 | 2 |
| 2002 | 114 | 12 | (10) | 40 | (33) | 70 | (61) | 108 | 4 | 2 |
| Total | 299 | 86 | (27) | 133 | (44) | 138 | (46) | 246 | 48 | 5 |

*Los porcentajes están basados en el total de cepas

1.4.3. TIPOS DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Se han descrito varios tipos de BLEE: TEM, SHV, CTX-M, OXA y otros.

BLEE tipo TEM

Las BLEE tipo TEM, junto con las SHV, habían sido hasta hace unos años las encontradas con más frecuencia en EEUU y en el resto del mundo (Jones CH. 2009). Estas BLEEs se originan por mutaciones en la secuencia de las beta-lactamasas TEM-1 y TEM-2, que son beta-lactamasas que confieren resistencia a ampicilina, pero no a cefalosporinas de tercera generación. Las sustituciones de aminoácidos en determinadas posiciones de TEM-1 llevan al fenotipo de BLEE, aunque las sustituciones en 104, 238 y 240 son particularmente importantes en la modificación del espectro de la actividad de la enzima (Jones CH. 2009).

TEM-1 se encuentra en más del 40% de los aislamientos de *E. coli* y produce más del 90% de los casos de resistencia a ampicilina en este microorganismo (Datta N. 1965, Jacoby GA. 2003). El hecho de estar presente en plásmidos y transposones ha facilitado su diseminación a otras especies; TEM-1 es la beta-lactamasa que se encuentra con más frecuencia en bacterias Gram negativas (Livermore DM. 1995). La presión antibiótica ejercida por el uso de cefalosporinas de tercera generación desde los años 80 probablemente ha favorecido la aparición de mutaciones puntuales en los genes que codifican estas beta-lactamasas; estas mutaciones determinan el aumento de su espectro, con lo que se convierten en BLEE, capaces de hidrolizar además, las cefalosporinas de espectro extendido.

Entre las BLEE tipo TEM que han tenido una importante diseminación en los últimos años podemos resaltar TEM-24 en cepas clonales de *E. aerogenes* y otras enterobacterias, en Francia e Italia (Bertrand X. 2003. Perilli M. 2002), y también en España (Salso S. 2003, Cantón R. 2002). Otra BLEE tipo TEM ampliamente descrita en los últimos años ha sido TEM-52 encontrada en puntos dispersos del mundo (Qelle LS. 2001).

En 1998 en Corea se analizaron aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE, y se encontró que el 77% y el 92% de las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE eran, respectivamente, productoras de TEM-52 (Pai H. 1999).

Posteriormente, esta BLEE ha sido detectada esporádicamente en estudios realizados en Francia (Chanal C. 2000), de nuevo Corea (Jeong SH. 2004), Canadá (Mulvey MR. 2004) e Italia (Perilli M. 2002). Esta BLEE también se ha aislado en *Salmonella ssp.* en países como Hungría, (Vahaboglu H. 1997) Corea (Lee K. 2003) y Escocia (Yates C. 2005), y también se ha encontrado en muestras de origen animal (Briñas L. 2005, Costa D. 2004).

BLEE tipo SHV

Las BLEE tipo SHV proceden de la beta-lactamasa SHV-1, que se codifica en el cromosoma de más del 90% de las cepas de *K. pneumoniae* (Babini GS. 2000, Chaves J. 2001, Livermore DM. 1995), además, esta enzima se puede encontrar en plásmidos en un bajo porcentaje de cepas de enterobacterias resistentes a ampicilina (Du bois SK. 1995, Miranda G. 2004). Mutaciones en determinados aminoácidos de esta enzima han dado lugar al aumento de su espectro, de manera que estas nuevas enzimas son BLEE. Existe un

número menor de BLEE tipo SHV, aproximadamente 50, que las derivadas de TEM-1 y TEM-2.

La mayoría de las BLEE tipo SHV se han descrito en aislamientos de *K. pneumoniae*, aunque también han aparecido en *E. coli* entre otras.

Las BLEE tipo SHV fueron las primeras que se describieron en España (Baquero F. 1988) y la implicada en la primera epidemia española de resistencia a cefalosporinas de tercera generación (Fernández-Rodríguez A. 1992). Este brote ocurrió entre los años 1988 y 1989 en el hospital Clínico San Carlos de Madrid, en el que se detectaron aislamiento de *K. pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *E. coli* y *K. oxytoca* productores de SHV-2.

SHV-5 fue identificada en Chile en un paciente con bacteriemia por *K. pneumoniae* en 1987 (Gutmann L. 1989). Esta enzima se ha diseminado por todo el mundo y se ha descrito en países de Norteamérica (Alcántar-Curiel D. 2004, Miranda G. 2004), Europa (Briñas L. 2004, Gniadkowski M. 1998, M'Zali 1997, Marchese A. 1996, Szabo D. 1999, Vatopoulos AC. 1990), Asia (Chanawong A. 2001, Palasubramaniam S. 2005, Siu L. 1999) y Australia (Mulgrave L. 1993). En España, Briñas y cols. (Briñas L. 2004) describieron un brote causado por *K. pneumoniae* productor de SHV-5 en una UCI neonatal durante un año.

SHV-12 es una BLEE de amplia distribución. Esta enzima fue descrita (Nuesch-Inderbinen MT. 1997) en Suiza, en un estudio multicéntrico que se realizó entre los años 1993-1995 en los que se aislaron 34 enterobacterias BLEE positivas. La BLEE tipo SHV-12 fue la encontrada con más frecuencia en este estudio. Durante años, tanto en la cuenca mediterránea como en países asiáticos a orillas del Pacífico,

la BLEE más frecuente fue SHV-12 (Ben-Hamouda T. 2004, Laksai Y. 2000, Neonakis IK. 2003, Weill FX. 2004, Chanawong A. 2001, Kim J. 2005, Lee SH. 2003, Yan JJ. 2000). Recientemente se ha realizado un estudio multicéntrico en Canadá (Mulvey MR. 2004) donde encontraron que SHV-12 era la BLEE más frecuentemente producida por aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* en todos los hospitales participantes, siendo el 39% de las BLEE detectadas. En España SHV-12 se ha descrito fundamentalmente en cepas de *E. coli* que producían infecciones en animales. (Briñas L. 2003, Teshager T. 2000).

BLEE tipo CTX-M

Las beta-lactamasas CTX-M constituyen un grupo de BLEE que hidrolizan más eficazmente cefotaxima (de ahí su denominación) que ceftazidima, a diferencia de las otras BLEE, aunque algunas variantes hidrolizan también ceftazidima (Bonnet R. 2001, Sturenburg E. 2004). Se describieron en 1989, cuando Bauernfeind y cols. (Bauernfeind A. 1990) informaron de una cepa de *E. coli* que producía una BLEE que no era TEM ni SHV y que hidrolizaba cefotaxima, a la que llamaron CTX-M-1.

Se ha encontrado una gran homología superior al 90% entre los genes que codifican las enzimas CTX-M y los genes que codifican unas enzimas de similar espectro presentes en el cromosoma de especies de *Kluyvera*, por lo que se supone que los genes que codifican las beta-lactamasas CTX-M fueron movilizados desde el cromosoma de *Kluyvera* a uno o varios plásmidos que se han diseminado por otras especies (Bonnet R. 2004).

Las beta-lactamasas CTX-M se han diseminado muy rápidamente por todo el mundo entre una gran variedad de enterobacterias. Las

diversas enzimas de esta familia se agrupan en varios grupos filogenéticos: los grupos CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-9.

CTX-M-9 fue identificada por Sabaté y cols. (Sabaté M. 2000) en una cepa de *E. coli* resistente a cefotaxima. Esta enzima se diseminó rápidamente, encontrándose en otros países como China, Brasil, Francia, Reino Unido, y otros países asiáticos. (Batchelor M. 2005, Bonnet R. 2001, Chanawong A. 2002, Saladin M. 2002). El gen que codifica CTX-M-9 se ha detectado formando parte de integrones que facilitarían esta diseminación (Siu LK. 1999).

CTX-M-14 es una variante de CTX-M-9 que se describió en Corea (Pai H. 1999), Francia (Dutour C. 2002), China (Chanawong A. 2001), y Japón (Ma L.2002) en aislamientos de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *S. sonnei*. En muchos países esta es la BLEE más frecuente del grupo de las CTX-M. En China (Chanawong A. 2001) el 50% de las BLEE CTX-M producidas por enterobacterias aisladas entre 1997 y 1998 eran CTX-M-14. En Calgary (Canadá) Pitout y cols. (Pitout JD. 2004) describieron que el 54% de las cepas de *E. coli* y *Klebsiella* aisladas producían cepas CTX-M-14, igualmente en China, Munday y cols. (Munday CJ. 2004) describieron que la beta-lactamasa más frecuente en Asia fue también CTX-M-14. En España, Bou y cols. (Bou G. 2002) identificaron también esta enzima en cepas de *E. coli* que no estaban relacionadas clonalmente y ocasionaban fundamentalmente infecciones en el tracto urinario. CTX-M-14 ha sido también la BLEE más frecuente en aislados de *E. coli* nosocomiales y comunitarios en el área norte de Sevilla (Romero L. 2004), indicando que la diseminación de CTX-M-14 puede estar relacionada con la transmisión de plásmidos entre diferentes cepas de *E. coli*.

En España en 2004, Romero y cols. (Romero L. 2004) describieron en Sevilla la primera cepa de *Salmonella enteritidis* productora de CTX-M-14 en un niño ingresado por una gastroenteritis bacteriémica causada por una cepa de *S. enteritidis* sensible a cefalosporinas, que fue tratada con ceftriaxona. En dos coprocultivos de control realizados después del tratamiento se aisló *S. enteritidis* resistente a cefotaxima, y en uno de ellos, una cepa de *E. coli* también resistente a cefotaxima. Los aislamientos resistentes producían una CTX-M-14, aunque en el caso de *E. coli* el gen se encontraba en un plásmido diferente a las cepas de *S. enteritidis*.

En los últimos meses ha habido un incremento en el número de descripciones de cepas productoras de CTX-M-15, la primera se describió en la India en 2001 (Karim A. 2001) y recientemente ha sido descrita en otros países como Francia (Leflon-Guibout V. 2004) Portugal (Conçeição T. 2005), Inglaterra (Batchelor M. 2005), Canadá (Boyd DA. 2004), Corea (Kim J. 1998), Líbano (Moubareck C. 2005), Nigeria (Soge O. 2006), Camerún (Gangoue-Pieboji J. 2005) y Colombia (Valenzuela de Silva EM. 2006). Esta es una de las variantes de CTX-M y tiene una actividad ceftazidimasa elevada (Karisik E. 2006).

La diseminación de las BLEE tipo CTX-M se ha producido a través de dos vías: la diseminación entre clones diversos de *E. coli* y otras enterobacterias de elementos genéticos móviles asociados a estas BLEE, y la diseminación clonal, que hasta hace poco había sido menos frecuente. En este sentido, recientemente se ha descrito la presencia en países de distintos continentes (incluyendo España) la presencia de un clon de *E. coli* (ST131) productor de CTX-M-15 (Nicolas-Chanoine MH. 2008, Coque MT. 2008). Se trata de cepas con determinantes de virulencia, predominantemente pertenecientes al filogrupo B2, que se han asociado sobre todo con infecciones en pacientes ancianos

residentes en centros sociosanitarios y en hospitales (Oteo J. 2006, Blanco M. 2009).

BLEE tipo OXA

Confieren resistencia a ampicilina y cefalosporina y se caracterizan por tener una alta actividad hidrolítica frente a oxacilina y cloxacilina y porque se inhiben en grado variable con clavulánico. Es un grupo heterogéneo con similitudes fenotípicas más que genotípicas, ya que la homología entre algunos de sus integrantes es del 20%. La mayoría de las BLEE tipo OXA derivan de OXA-10 y se han descrito fundamentalmente en *P. aeruginosa*. La mayoría de estas BLEE se han aislado en Turquía y Francia (Bradford PA. 2001).

Otros tipos de BLEE

Existen otros tipos de BLEE de menor trascendencia, como PER, VEB, GES, TLA, SFO ó BEL, de epidemiología restringida a determinadas áreas.

1.4.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS BLEE

La epidemiología de las BLEE es compleja, ya que a las características epidemiológicas de los pacientes que las portan, hay que añadir la propia de los microorganismos que las producen, y finalmente, las que derivan de los elementos genéticos móviles (plásmidos, trasposones, integrones, secuencias de inserción) que las vehiculan y favorecen su diseminación (epidemiología en cebolla o muñecas rusas).

***K. pneumoniae* PRODUCTOR DE BLEE**

La epidemiología de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productor de BLEE ha sido ampliamente estudiada. Durante los años 80 y primeros 90, y desde la descripción de la primera BLEE (Kliebe C. 1985), la mayoría de estas enzimas se describían en esta especie.

La aparición y diseminación de las betalactamasas se ha relacionado con el uso masivo de antimicrobianos betalactámicos (Bradford PA. 2001, Gniadkoski M. 1998, Heritage J. 1999, Livermore DM. 1995), en su aparición se ha implicado a la presión antibiótica ejercida por las cefalosporinas de amplio espectro tras su introducción para su uso clínico en la década de los 80 (esta presión antibiótica induce la selección de mutaciones en los genes codificadores de betalactamasas) y suele cursar por brotes epidémicos.

Las enzimas más frecuentemente producidas por estas cepas epidémicas han sido TEM y SHV. El consumo elevado de estas cefalosporinas favorecería la aparición de estos clones de *K. pneumoniae* productores de BLEE, que en función de sus características epidemiológicas se diseminarían con particular facilidad en centros o unidades con factores predisponentes para la transmisión cruzada entre pacientes sometidos a múltiples manipulaciones (Brun-Buisson C. 1987, Paterson DL. 1999, Meyer KS. 1993, Rice LB. 1996, Peña C. 1988, Wiener J. 1999).

El hecho de *K. pneumoniae* sea el microorganismo en el que más frecuentemente se habían descrito BLEE puede deberse a que forme parte de la flora normal de los humanos, a que sobreviva durante bastante tiempo sobre la piel y los fómites (Drusano GL. 1998, Podschun R. 1998) y a su capacidad epidémica. Este microorganismo se ha visto

implicado con mayor frecuencia que el resto de enterobacterias en brotes nosocomiales (Marchandin H. 1999, Palucha A. 1999, Paterson DL. 2001); de hecho, la mayoría de los brotes nosocomiales causados por cepas productoras de BLEE se deben a *K. pneumoniae*.

Los brotes nosocomiales causados por microorganismos productores de BLEE se han descrito con más frecuencia en las unidades de cuidados intensivos, unidades de neonatología y en servicios quirúrgicos. Los pacientes ingresados en estos servicios suelen tener enfermedades de base graves, están sometidos a una presión antibiótica alta y a múltiples procedimientos invasivos. Además la estancia hospitalaria en estos pacientes suele ser prolongada aumentando la exposición a la flora nosocomial (Briñas L. 2005, Podschun R. 1998) y por último el no cumplimiento de la higiene de manos y cambio de guantes entre el personal sanitario se ha demostrado en diversos estudios que facilitan la diseminación de estos microorganismos (Álvarez-Lerma F. 2002, Gniadkowski M. 2001). Ocasionalmente el reservorio del microorganismo es ambiental (Paterson DL. 2005).

Debido al creciente número de brotes por enterobacterias productoras de BLEE empezaron a realizarse estudios de prevalencia en diferentes partes del mundo para determinar el alcance del problema. La extensión de estos brotes ha sido descrita, en hospitales y centros de larga estancia (Arlet G. 1994, Wiener J. 1999). En España la primera epidemia por cepas productoras de BLEE sucedió entre 1988 y 1990. Posteriormente Peña y cols. estudiaron un brote de *K. pneumoniae* en UCI afectando a 145 pacientes, se detectó un único clon de *K. pneumoniae* BLEE y el tipo de infección más frecuente fue la bacteriemia.

Ante la aparición de brotes de microorganismos productores de BLEE en el hospital hay que tomar medidas urgentes, como la búsqueda activa de pacientes colonizados, la instauración de precauciones de contacto con los pacientes colonizados o infectados y la restricción del uso de cefalosporinas de tercera generación, como se ha demostrado en diversos trabajos (Asensio A. 2000, Bradfor PA. 2001, Jacoby GA. 2005, Peña C. 1998), o el cambio por otro betalactámico o combinación con inhibidor de betalactamasas (Paterson DL. Clin Infect Dis 2000, Rice LB. 1996).

***E. coli* PRODUCTOR DE BLEE**

A finales de los años 90 y principios del siglo XXI se ha producido un aumento muy llamativo de las infecciones causadas por *E. coli* productoras de BLEE, principalmente en pacientes no hospitalizados. Este aumento se ha producido sobre todo a expensas de cepas productoras de enzimas de la familia CTX-M (Bou G. 2002, Rodríguez Baño J. 2004, Pitout J. 2004, Rodríguez-Baño J, 2006). La diseminación de CTX-M en cepas de *E. coli* se ha producido a través de la transmisión entre diversos clones de plásmidos portadores de la enzima (Velasco C. 2007) y a través de la diseminación clonal en la comunidad y centros sanitarios de determinados clones productores, sobre todo, de CTX-M-15 (Coque MT. 2008). Hasta la fecha hay pocos brotes nosocomiales extensos descritos causados por *E. coli* productor de BLEE, implicándose a veces la transmisión de plásmidos desde ó a otras especies (Wiener J.1999, Ma L. 2002, Paterson DL. 2001, Palucha A. 1999, Mulvey MR. 2004, Nauvmoski L. 1992).

Por tanto, en años recientes se considera a *E. coli* productor de BLEE, y particularmente cadenas productoras de CTX-M, como patógenos emergentes en todo el mundo (Rodríguez Baño J. 2006). Globalmente, aproximadamente la mitad de los casos de infección por

E. coli productor de BLEE afectan a pacientes no hospitalizados (Rodríguez Baño J. 2004, Romero L. 2005, Pitout JD. 2005, Woodford N. 2004, Pitout JD. 2005, Hernández JR. 2003), en los que el tipo más frecuente de infección es la infección del tracto urinario (Rodríguez Baño J. 2004, Pitout JD. 2005, Rodríguez-Baño. 2008).

Sin embargo en recientes estudios en nuestra área, 12% de los pacientes no hospitalizados y el 16% de los pacientes hospitalizados con infecciones debidas a *E. coli* productor de BLEE fueron bacteriémicas, lo que supone un auténtico desafío para los médicos que atienden estos pacientes (Rodríguez Baño J. 2004, Rodríguez Baño J. 2006), ya que los antimicrobianos habitualmente recomendados como primera línea de terapia empírica para el tratamiento de la sepsis comunitaria y nosocomial originadas en el tracto urinario, así como de infecciones polimicrobianas de tejidos blandos e infecciones intraabdominales, incluyen las cefalosporinas y las quinolonas (Sobel JD. 2000, Lipsky AB. 2004, Solomkin JS. 2003), fármacos que no son activos frente a la mayoría de estas cepas. El perfil de multirresistencia antibiótica que expresan estas cepas ocasiona, especialmente en el ámbito hospitalario, un problema terapéutico de notables dimensiones. (Pujol M. 2003). Por tanto, sería importante conocer los factores de riesgo para la bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE, ya que ayudaría a la prevención de estas infecciones y a detectar los pacientes en los que deben considerarse estos microorganismos en el tratamiento, sin necesidad de generalizar el uso de antimicrobianos de amplio espectro.

En este sentido, se han realizado algunos estudios investigando específicamente los factores de riesgo para infecciones urinarias o diversas en pacientes no hospitalizados. Los resultados de estos trabajos confirman que un porcentaje relevante de estos casos en pacientes no hospitalizados se producen sin relación evidente con la atención

sanitaria. Los principales factores de riesgo son haber recibido recientemente cefalosporinas o quinolonas (que seleccionarían estas cepas en pacientes previamente colonizados), la mayor edad, la presencia de determinadas patologías de base como la diabetes, y los procedimientos urinarios como el sondaje (revisado en Rodríguez-Baño. 2008).

OTRAS ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE

Las betalactamasas de espectro extendido se han ido identificado de forma creciente en otras enterobacterias, sobre todo en *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. y *Enterobacter* spp. (Brun-Buisson C. 1987, Winokur PL. 2001). El comportamiento epidemiológico de estas infecciones no ha sido tan bien estudiado.

1.5. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

Algunos autores han estudiado el impacto de la producción de BLEE en el curso clínico de los pacientes con infecciones graves. La infección por enterobacterias productoras de BLEE comportó un retraso significativo en el inicio del tratamiento antibiótico efectivo, una hospitalización más prolongada y un mayor coste hospitalario global que los controles con infecciones producidas por enterobacterias no productoras de BLEE (Lautenbach E. 2001, Schwaber MJ. 2007). Además, la producción de BLEE tiene un impacto significativo sobre la mortalidad (Kim YK. 2002, Schwaber MJ. 2007). La mayoría de estos estudios se han realizado en infecciones nosocomiales, e incluyendo diversas especies bacterianas.

Los antimicrobianos que más frecuentemente muestran actividad in vitro frente a enterobacterias productoras de BLEE son las

carbapenemas y algunas combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas, particularmente piperacilina/tazobactam (Bou G. 2002, Rodríguez Baño J. 2004, Romero L. 2004, Ho PL. 2002). Desde el punto de vista clínico, para el tratamiento de las infecciones moderadas y graves causadas por enterobacterias productoras de BLEE se ha recomendado el uso de carbapenemas (Paterson DL. 2000), dado que la actividad in vitro de piperacilina/tazobactam depende del inóculo utilizado y que ha encontrado una alta mortalidad en algunas series de casos de infección por *K. pneumoniae* tratados con este antimicrobiano (Paterson DL. 2004, Pillary T. 1998).

Los resultados de un estudio multicéntrico reciente sobre bacteriemias por *K. pneumoniae* productor de BLEE sugieren que el uso de carbapenemas se asocia a disminución de la mortalidad (Paterson DL. 2004). Sin embargo, dado que el porcentaje de cepas sensibles y nivel de sensibilidad a las asociaciones de beta-lactámicos/inhibidores de betalactamasas depende del tipo de BLEE, no sabemos si estos resultados serían extrapolables a *E. coli* productor de BLEEs tipo CTX-M.

En cualquier caso, se plantea un importante dilema para el clínico, que puede verse en la necesidad de utilizar carbapenemas (antimicrobianos de muy amplio espectro habitualmente reservados para infecciones nosocomiales causadas por microorganismos multirresistentes) para el tratamiento de sepsis comunitarias y nosocomiales en las que pueda estar implicado *E. coli* ante la incertidumbre de que este pueda ser productor de BLEE, situación que conduciría a una sobreutilización de estos antimicrobianos con consecuencias imprevisibles.

Dado que las cepas productoras de BLEE pueden presentar valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) en el rango de lo considerado sensible para determinadas cefalosporinas, existe controversia sobre la potencial utilidad de estas cefalosporinas menos afectadas en el tratamiento.

Ello ocasiona, además, que los laboratorios de Microbiología puedan tener dificultades para identificar de forma adecuada los fenotipos de productores de BLEE (Gniadkowski M. 2001) y que algunos pacientes reciban un tratamiento antimicrobiano poco adecuado.

Paterson et al. analizaron cuidadosamente el impacto clínico de la producción de BLEE y el tratamiento con cefalosporinas. En este trabajo recoge la experiencia de 32 pacientes con infecciones graves producidas por *K. pneumoniae* productora de BLEE que habían recibido tratamiento con cefalosporinas de amplio espectro. Todos los pacientes experimentaron un fracaso terapéutico cuando las CMI de las cefalosporinas estaban en el rango de sensibilidad intermedia, pero más importante, el 50% de los pacientes para los que las CMI de las cefalosporinas estaban dentro del rango de la sensibilidad, experimentaron también un fracaso terapéutico.

Este trabajo fue realizado antes de la aplicación de las nuevas recomendaciones del NCCLS sobre las CMI de las cefalosporinas; todo esto tiene un especial interés porque refuerza por un lado la necesidad de la correcta detección de las BLEE por parte de los laboratorios de Microbiología, y por otro, señala que las cefalosporinas de amplio espectro son un tratamiento inadecuado para las infecciones graves producidas por enterobacterias productoras de BLEE.

Descartadas las cefalosporinas, y en muchos casos las quinolonas, dado que es frecuente la corresponsencia, las opciones terapéuticas se reducen sensiblemente. Otra opción para el tratamiento empírico de la sepsis urinaria es el uso de un aminoglucósido (amikacina es el más activo frente a microorganismos productores de BLEE), aunque esta recomendación depende de los patrones locales de sensibilidad del organismo productor de BLEE, y no se recomienda la terapia prolongada de aminoglucósidos para pacientes de edad avanzada.

No se dispone de datos clínicos que permitan extraer conclusiones válidas en relación a la utilización de las combinaciones de betalactámico/inhibidor de betalactamasas en el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE; un importante estudio multicéntrico sugiere que la producción de BLEE reduce de forma notable la efectividad de estas combinaciones, siendo los carbapenémicos los fármacos más activos frente a estos microorganismos (Johnson DM. 2002).

Sin embargo en un contexto clínico diferente, como es el del paciente con infección del tracto urinario no complicada por *E. coli* BLEE producidas por cepas en general con un mayor rango de sensibilidad, no es descartable que se pudieran utilizar estas combinaciones.

Es necesario señalar que la utilización (seguramente abusiva) de carbapenémicos, ha podido contribuir a la aparición de los primeros casos de infecciones en pacientes ingresados en unidades de críticos producidos por cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE y de betalactamasas plasmídicas de clase C resistente a los mismos (Ahmad M. 1999), y posteriormente, a la diseminación de carbapenemasas plasmídicas.

Por tanto, nos enfrentamos a un problema creciente de resistencia antibiótica en enterobacterias, tanto en ámbito hospitalario como en la comunidad, con claras implicaciones terapéuticas y de morbimortalidad. Se necesitarían con urgencia herramientas que permitan identificar a los pacientes con alto riesgo de adquirir una infección grave por estos microorganismos. (Ben-Ami R. 2006).

1.6. BACTERIEMIAS POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

La bacteriemia es un buen modelo para estudiar las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de las infecciones invasivas causadas por determinados microorganismos, dado que permite estudiar pacientes fácilmente detectables en los que no existen dudas respecto del diagnóstico de infección.

Existen numerosos estudios acerca de las bacteriemias por *K. pneumoniae* productor de BLEE (Paterson DL. 2004, Kang CI. 2004, Peña C. 2001, Kim BN. 2002, Marra AR. 2006, Tumbarello M. 2006) y otros en los que se analizan conjuntamente bacteriemias causadas por diversas enterobacterias productoras de BLEE (Wong-Beringer A. 2002, Kim YK. 2002, Shiappa DA. 1996, Du B. 2002, Borer A. 2002). Sin embargo, la interpretación de éstos últimos es compleja dado que existen diferencias sustanciales en la epidemiología o sensibilidad a antimicrobianos entre enterobacterias.

En un estudio de enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido aisladas en hemocultivos realizado en el Centro de Referencia de Bacteriológica del Hospital Universitario de Maracaibo se

procesaron 21.023 hemocultivos desde Junio de 2002 a junio de 2006, de los cuales 2.371 fueron positivos, y en 384 se aislaron enterobacterias. Entre las enterobacterias aisladas, 152 (39%) fueron productoras de BLEE. En cuanto a *K. pneumoniae*, el 61% de 158 cepas fueron productoras de BLEE, mientras que en *E. coli*, el 30% de 122 cepas fueron productoras de BLEE. Otras especies de enterobacterias productoras de BLEE fueron *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* y *Enterobacter aerógenes* (Sandrea-Toledo L. 2007).

En cuanto a las características clínicas y epidemiológicas de las bacteriemias por *K. pneumoniae* productor de BLEE, se trata con frecuencia de cepas clonales, suelen ser de origen nosocomial, y frecuentemente ocurren en pacientes ingresados en UCI; los orígenes más frecuentes son: desconocido (28%-54%), respiratorio (8%-41%), intraabdominal (6%-38%), catéter vascular (11%-36%) y urinario (18%-29%). La frecuencia de presencia de shock séptico osciló entre el 14% y el 27%, y la mortalidad cruda entre el 17% y el 52% (Paterson DL. 2004, Kang CI. 2004, Peña C. 2001, Kim BN. 2002, Marra AR. 2006, Tumbarello M. 2006). En Unidades Neonatales, las bacteriemias por este microorganismo son sobre todo primarias (es decir, de origen desconocido o en catéter vascular) (Rodríguez-Baño J. Expert Rev Anti Infect Ther 2008). Los principales factores de riesgo fueron la duración de la hospitalización, la estancia en UCI, los procedimientos invasivos, el uso previo de antimicrobianos, y particularmente cefalosporinas (Paterson DL. 2004, Tumbarello M. 2006, Kang CI. 2004).

En cuanto a las bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE, existe escasa información específica sobre los factores de riesgo, las características epidemiológicas y clínicas y el pronóstico de las mismas. Antes de la realización de este trabajo se había publicado solo un

estudio que incluyó 50 episodios, el 80% de los cuales fueron nosocomiales (por lo que probablemente no refleja la situación epidemiológica actual). En ese estudio, la mortalidad de los episodios causados por *E. coli* productor de BLEE fue el doble que la de los controles (no productores de BLEE). No se estudiaron los tipos de BLEE ni si existía relación molecular entre las cepas (Ho PL. 2002)

Posteriormente a este trabajo se han comunicado algunos otros estudios realizados en Turquía, China, Corea y el Reino Unido (Metan G. 2005, Bin C. 2006, Kang Cl. 2008, Mezler M. 2007), que incluyeron sólo casos comunitarios (Kang Cl. 2008), sólo nosocomiales (Bin C. 2006), ambos (Mezler M. 2007), en el que la frecuencia de casos comunitarios fue del 51%; en el otro trabajo no se especifica la adquisición (Metan G. 2005). Los orígenes más frecuentes de las bacteriemias fueron urinario, biliar y desconocido, y la mortalidad cruda varió entre el 0 y el 61%, reflejando las diferencias metodológicas de los estudios.

Finalmente, varios estudios han analizado la implicación en el pronóstico de la producción de BLEE en los pacientes con bacteriemia por enterobacterias. Se ha publicado un metanálisis en el que se evaluó el pronóstico de las bacteriemias por organismos productores de BLEE en comparación con el de los no productores de BLEE (Schwaber MJ. 2007), no se incluye ningún estudio específico de *E. coli*. La bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE se asoció con una mayor mortalidad (RR=1,85; IC 95%: 1,39-32,47); este hecho se relacionó con el mayor riesgo de retraso en el inicio de la terapia adecuada (RR = 5,56; IC 95%: 2.95-10.51). Los autores recalcan el hecho de que sólo un estudio realizó análisis multivariante para controlar el potencial sesgo de confusión causado por variables que, siendo factores de riesgo para la bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE, pueden influir en el pronóstico. En ese estudio, el análisis multivariante mostró que la

producción de BLEE era una variable asociada de manera independiente con la mortalidad (Schwaber MJ. 2006).

También se han estudiado las variables que influyen en el pronóstico entre los pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE, la mayoría de estos estudios incluyeron sólo episodios causados por *K. pneumoniae* o por diversas enterobacterias. El tratamiento empírico inadecuado es un factor asociado a la mortalidad en varios estudios (Anderson DJ. 2006, Tumbarello M. 2007), específicamente, las cefalosporinas se han asociado a un peor pronóstico en varios estudios (Ho PL. 2002, Tumbarello M. 2007, Paterson DL. 2001, Wong-Beringer A. 2002) aunque no en otros que incluían pacientes tratados con cefalosporinas para las que el microorganismo presentaba una CIM baja (Bin C. 2006, Anderson DJ. 2006). Las carbapenemas, que no se afectan por la producción de BLEE, se han asociado a mejor pronóstico, por lo que se consideran de elección (Endimiani A. 2005, Tumbarello M. 2007, Paterson DL. 2004, Endimiani A. 2004).

Dadas las diferencias epidemiológicas existentes entre *E. coli* y *K. pneumoniae* (mayor porcentaje de infecciones comunitarias y en pacientes con menor gravedad basal en los primeros, diferencias en los focos de bacteriemia más frecuentes, diferencias en la sensibilidad a antimicrobianos no betalactámicos, diferentes tipos de BLEE) parece necesario evaluar las características epidemiológicas y clínicas, así como el pronóstico de las bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE en el contexto epidemiológico actual.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

Hasta hace poco las infecciones por *Escherichia coli* productor de BLEE eran infrecuentes, pero en los últimos años estamos asistiendo a un aumento en su frecuencia, por lo que estamos ante un fenómeno emergente no sólo en nuestro país sino en diversas partes del mundo, por lo que consideramos de gran importancia estudiar este problema.

De todos los microorganismos productores de BLEE, *K. pneumoniae* ha sido el más estudiado desde el punto de vista epidemiológico y clínico, y del que se conocen más aspectos de su comportamiento.

Asimismo, son abundantes ya los estudios microbiológicos acerca de *E. coli* productor de BLEE, pero existe escasa información acerca de

las características epidemiológicas y clínicas de las bacteriemias causadas por estos microorganismos.

Conocemos que entre ambos microorganismos hay importantes diferencias epidemiológicas, por lo que no es posible extrapolar la información existente sobre *K. pneumoniae* productor de BLEE a *E. coli* productor de BLEE. En concreto, existe escasa información específica acerca de los factores de riesgo, las características epidemiológicas y clínicas y el pronóstico de las bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE.

Debido a que los microorganismos productores de BLEE, y en concreto *E. coli*, presenta resistencia con frecuencia, además de a antimicrobianos β -lactámicos, a fármacos de otras familias (quinolonas, cotrimoxazol ó aminoglucósidos), se plantea un grave problema para tratar este tipo de infecciones.

Dado que un porcentaje importante de los casos de infección por *E. coli* productor de BLEE se produce en pacientes no hospitalizados, la cuestión de la dificultad terapéutica para pacientes con infecciones comunitarias potencialmente graves causadas por estos microorganismos es particularmente relevante.

También sería de gran interés evaluar si existen posibles alternativas a las carbapenemas en el tratamiento de las infecciones graves causadas por estos microorganismos, para evitar la sobreutilización de dichos compuestos.

OBJETIVOS

1. Conocer la incidencia de la bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE de espectro extendido de adquisición comunitaria y nosocomial en el área Norte de Sevilla.
2. Investigar los factores de riesgo para la adquisición de una bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE.
3. Describir las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de estas bacteriemias, y particularmente la influencia del tratamiento antibiótico.
4. Estudiar la sensibilidad antimicrobiana de las cepas de *E. coli* productor de BLEE causantes de bacteriemias, así como su relación clonal, y caracterizar las BLEE producidas por estos microorganismos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. AMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO

Este estudio se realizó en el Área Hospitalaria Virgen Macarena, situada en la zona norte de Sevilla, que acoge a una población de 550.000 habitantes, de población tanto urbana como rural. En el área se encuentran el Hospital Universitario Virgen Macarena (un hospital de agudos con 950 camas que cuenta con todos los servicios médicos y quirúrgicos, y es de referencia regional para determinados tipos de cirugía) y el Hospital de San Lázaro (hospital de media y larga estancia con 150 camas). El laboratorio del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen Macarena recibe muestras de estos hospitales y de todos los centros de Atención primaria de todo el Área Sanitaria.

El estudio se realizó entre Enero de 2001 y Marzo de 2005.

3.2. DISEÑO DE ESTUDIO

Los objetivos 1, 3 y 4 se estudiarán mediante un estudio de cohortes prospectiva, y el objetivo 2 se estudió mediante un estudio de casos y dobles controles.

El estudio es observacional, por lo que los pacientes fueron tratados de acuerdo con los criterios de sus médicos responsables. En nuestro centro se realiza una tarea de información, consejo terapéutico y seguimiento de todos los pacientes con bacteriemia por parte del Servicio de Microbiología y de la Sección de Enfermedades Infecciosas, de manera que se informa al facultativo responsable en el momento en que se detecta el crecimiento de microorganismos en los frascos de hemocultivos (información preliminar del resultado de la tinción de Gram), lo que ocurre frecuentemente dentro de las primeras 24 horas de la extracción de los hemocultivos. Posteriormente se revisa la situación a la vista del estudio de sensibilidad y circunstancias clínicas y se cambia el tratamiento empírico por un tratamiento dirigido de acuerdo a la sensibilidad del microorganismo aislado.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen Macarena.

3.2.1. ESTUDIO DE LA COHORTE DE CASOS DE BACTERIEMIAS POR *E. COLI* PRODUCTOR DE BLEE

Se incluyeron todos los pacientes adultos (14 años ó más) con bacteriemia documentada por *E. coli* productor de BLEE. Los casos se detectaron mediante revisión diaria de los aislamientos en hemocultivos en el Servicio de Microbiología.

De esta cohorte de casos se estudió la incidencia, las características epidemiológicas y clínicas, y el pronóstico (ver después).

3.2.2. ESTUDIO DE CASOS Y DOBLES CONTROLES

El diseño se basó en dos poblaciones de base (figura 2):

- Población A. Pacientes hospitalizados.
- Población B. Pacientes con bacteriemia por *E. coli*, identificada por el aislamiento en hemocultivos de este microorganismo.

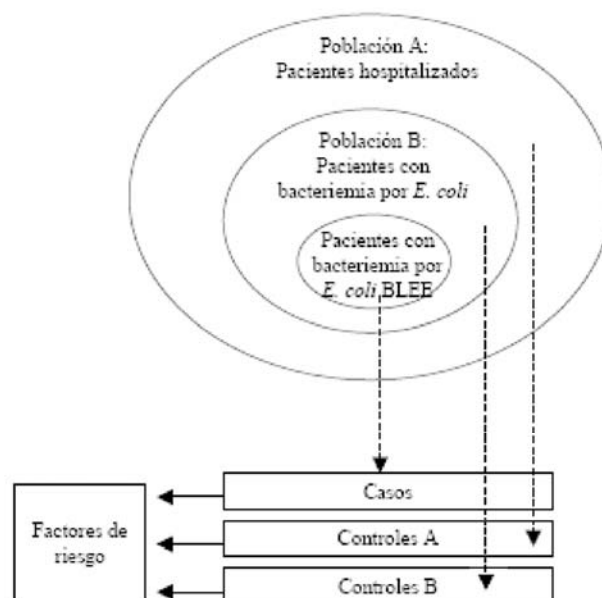


Figura 2. Diagrama de flujo del estudio de casos y dobles controles

Definición de caso: la misma que la utilizada para la cohorte de casos.

Definición de control: Se utilizaron dos grupos de controles:

Controles A (dos por cada caso): Se eligieron aleatoriamente entre los pacientes de 14 años ó más, ingresados en el mismo servicio ó unidad asistencial que el caso correspondiente y en el mismo período de tiempo (+/-1 mes), con una estancia hospitalaria total al menos igual a

la estancia previa a la bacteriemia del caso correspondiente. Las variables en los controles se recogieron el día de ingreso en los controles correspondientes a los casos de bacteriemia comunitaria por *E. coli* productor de BLEE, y el día de estancia equivalente al día de la bacteriemia en los controles correspondientes a los casos de bacteriemia nosocomial por *E. coli* productor de BLEE.

Controles B (dos por cada caso): Se eligieron aleatoriamente entre los pacientes de 14 años ó más ingresado en el mismo tipo de servicio que el caso correspondiente (médico, quirúrgico, cuidados críticos), y que presentaron un episodio de bacteriemia clínicamente significativa causada por *E. coli* no productor de BLEE. Además de aparearse por tipo de servicio, se aparearon por adquisición (comunitaria ó nosocomial).

Los controles se identificaron a partir de los hemocultivos recibidos en el laboratorio de microbiología. Los casos fueron comparados con cada grupo control en cuanto a la exposición a potenciales variables predisponentes para la identificación de factores de riesgo (ver después).

La comparación de los casos con los controles A contesta a la pregunta: ¿Cuáles son los factores de riesgo para sufrir una bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE entre los pacientes ingresados?

Mientras que la comparación de los casos con los controles B permite contestar la pregunta: ¿Cuáles son los factores de riesgo para sufrir una bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE entre los pacientes con bacteriemia por *E. coli*?

Entre los factores de riesgo que se encuentren con el grupo control A habrá variables que se asocien de manera inespecífica con tener bacteriemia y con tener bacteriemia por *E. coli*. Por otro lado, algunos factores de riesgo encontrados con el grupo control B pueden estar sobreestimados (particularmente el uso previo de antimicrobianos, ya que éste reducirá la posibilidad de que un paciente sufra una bacteriemia por *E. coli* sensible) (Harris AD. 2001) (Karchmer TB. 2001).

La comparación de los factores de riesgo y sus OR encontrados con ambos grupos de controles permitirá establecer de manera más fiable qué variables se asocian con mayor riesgo de sufrir una bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE.

3.3. ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE BACTERIEMIA POR *E. COLI* PRODUCTOR DE BLEE

La incidencia de bacteriemia comunitaria se evaluó en base a las siguientes definiciones:

- $(\text{N}^\circ \text{ de casos} / \text{n}^\circ \text{ de pacientes con bacteriemia comunitaria por } E. coli \text{ en el período de estudio}) \times 100.$
- $(\text{N}^\circ \text{ de casos} / \text{población atendida por el centro hospitalario}) \times 100.000.$

La incidencia de casos nosocomiales se expresó como:

- $(\text{N}^\circ \text{ de casos} / \text{n}^\circ \text{ de ingresos en el período estudiado}) \times 100$
- $(\text{N}^\circ \text{ de casos nosocomiales} / \text{n}^\circ \text{ de estancias en el período estudiado}) \times 1000$
- $(\text{N}^\circ \text{ de casos} / \text{n}^\circ \text{ de pacientes con bacteriemia nosocomial por } E. coli \text{ no productor de BLEE}) \times 100.$

3.4. VARIABLES

De todos los casos y controles se recogieron las siguientes variables (anexo I):

3.4.1. DEMOGRÁFICAS Y ADQUISICIÓN

Se recogió la edad en años y el sexo.

La adquisición de la bacteriemia (o la sepsis en los controles A) se clasificó en primer lugar, en comunitaria y nosocomial, en base a la definición clásica del CDC (Garner JS. 1988):

- Adquisición nosocomial: bacteriemia que ocurrió después de 48 horas de ingreso hospitalario, y cuyos síntomas no estaban presentes al ingreso o durante las primeras 48 horas de ingreso; asimismo se incluyeron como tales los casos ocurridos antes de 7 días tras el alta hospitalaria.
- Adquisición comunitaria. El resto.

A continuación, las bacteriemia (o sepsis en los controles A) comunitarias se subclasificaron en (Friedman ND. 2002):

- Relacionadas con la atención sanitaria: si en los 3 meses previos se cumplía cualquiera de las siguientes: ingreso durante más de 48 horas en hospital de agudos u hospital de crónicos, residencia en centro sociosanitario, hemodiálisis u otro tipo de diálisis periódica, atención en hospital de día u hospitalización domiciliaria.
- Estrictamente comunitarias: cuando no se cumplían ninguna de estas condiciones.

El seguimiento en consultas externas (más de una visita en los últimos 6 meses) no se consideró por sí misma como definitoria de adquisición relacionada con los cuidados sanitarios, aunque se recogió este dato.

3.4.2. CARACTERÍSTICAS INTRÍNSECAS

Enfermedades y condiciones de base:

- Diabetes mellitus: se consideró que un paciente tenía diabetes mellitus cuando así constaba en la historia, o cuando el paciente estaba en tratamiento con antidiabéticos orales ó insulina, o cuando se objetivó glucemia igual o superior a 145 mg/dl en pacientes no sometidos a fluidoterapia que pueda producir aumentos en las glucemias (en estos casos se consideran valores superiores a 200 mg/dl)
- Enfermedad pulmonar crónica: presencia de criterios clínicos de EPOC (enfermedad obstructiva, restrictiva o vascular pulmonar que induzca insuficiencia respiratoria que impida realizar tareas habituales), o datos analíticos de insuficiencia respiratoria crónica o hipertensión pulmonar (>40 mmHg).
- Hepatopatía crónica: presencia de síntomas o signos de insuficiencia hepática crónica (antecedentes de encefalopatía hepática, ascitis secundaria, hipertensión portal, hiperesplenismo)
- Insuficiencia renal: presencia de valores de creatinina superiores a 2,5 mg/dl en la analítica más reciente, ó aclaramiento < a 50 ml/min.
- Insuficiencia cardíaca congestiva: grados III y IV de la NYHA.
- Enfermedad neurológica discapacitante: la que produce imposibilidad para la deambulacion independiente.
- Neoplasia maligna sólida ó hematológica diagnosticadas en los últimos 5 años.

- Inmunodeficiencia: diagnóstico de inmunodeficiencia primaria ó secundaria. Entre otros se incluirán leucemias linfáticas agudas y crónicas, linfoma Hodgkin y no Hodgkin, sida y pacientes con infección VIH con cifra de linfocitos CD4 < 200/ μ L.
- Úlcera crónica: presencia de una úlcera de más de 1 mes de evolución a pesar del tratamiento.
- Uropatía obstructiva: enfermedad del tracto urinario en el que existe obstrucción del mismo que requiere de alguna medida terapéutica para evitarla o aliviarla (cirugía, sondaje, nefrostomía, etc), incluyendo litiasis, malformación, neoplasia renal, vejiga ó próstata y otras.
- Infecciones urinarias de repetición: mas de 2 en un periodo de seis meses en los últimos 3 años.
- Enfermedad biliar: obstrucción biliar demostrada por pruebas radiológicas y analíticas, de origen benigno o maligno.
- Patología intestinal crónica: enfermedad inflamatoria intestinal. Neutropenia (menos de 500 leucocitos polimorfonucleares por mm³)

Gravedad de la enfermedad de base: Medida por los siguientes índices.

Índice de Charlson (Charlson ME. 1987). Se trata de un índice validad que predice la probabilidad de muerte durante el ingreso hospitalario en base a la patología de base. El índice de Charlson se construye mediante la suma de puntos en función de las patologías de base como sigue:

- 1 punto: infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, enfermedad hepática leve, diabetes mellitus.

- 2 puntos: hemiplejía, enfermedad renal moderada ó grave, diabetes con afectación en órgano diana, cualquier tumor maligno, leucemia, linfoma.
- 3 puntos: enfermedad hepática grave.
- 6 puntos: tumor sólido metastásico, sida

Clasificación de McCabe: (McCabe WR. 1962). Se trata de un índice muy utilizado. La situación del paciente se clasifica, en función de la situación de las enfermedades crónicas de base, en:

- No fatal: no enfermedad de base, ó de la que no se espera la muerte en al menos 5 años.
- Últimamente fatal: es esperable la muerte como consecuencia de la enfermedad de base en menos de 5 años.
- Rápidamente fatal: es esperable la muerte como consecuencia de la enfermedad de base en los próximos 3 meses.

3.4.3. CARACTERÍSTICAS EXTRÍNSECAS

Estas variables se consideraron el día de referencia y durante las 2 semanas previas a éste (definido como el día que se tomaron los hemocultivos tanto en los casos como en los controles), salvo cuando se especifica lo contrario.

- Presencia ó ausencia y días de catéteres venosos (centrales, reservorios tunelizados, periféricos).
- Sonda urinaria vesical ó uretral (permanente, transitoria).
- Sonda de nefrostomía.
- Sonda nasogástrica.
- Ventilación mecánica.
- Alimentación parenteral.
- Procedimientos endoscópicos.

- Cirugía mayor (en el último mes) y tipo.
- Uso previo de antimicrobianos en los dos meses previos al ingreso en los casos y controles comunitarios (antimicrobianos, días y vía) y durante los días previos de ingreso en los casos nosocomiales. Los antimicrobianos se consideraron de manera individual y en familias. Las aminopenicilinas incluyen ampicilina, amoxicilina y amoxicilina/clavulánico; los oxi-imino- β -lactámicos incluyen cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, cefepima y aztreonam; y las fluorquinolona incluyen ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.
- Uso de inmunosupresores, incluyendo prednisona >10 mg/ o equivalente durante más de tres semanas, otros inmunosupresores, terapias biológicas ó quimioterapia antineoplásica en el último mes.

3.4.4 VARIABLES CLÍNICAS

El origen de la bacteriemia se consideró en función de los datos clínicos, analíticos, radiológicos y microbiológicos (aislamiento del microorganismo en otras localizaciones), siguiendo los criterios del CDC (Garner JS. 1988).

3.4.5. VARIABLES PRONÓSTICAS

Estas variables sólo se recogieron en los casos.

Índice de Pitt (Paterson DL. 2004). Se trata de un índice validado en pacientes con bacteriemia que predice la probabilidad de muerte en función de la situación de gravedad aguda del paciente. Se recogió la

peor puntuación (más alta) durante el día de referencia y los 2 días previos. El índice se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Índice de valoración de gravedad aguda de la bacteriemia de Pitt (Paterson DL. 2004)

| | Puntos |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Temperatura: | |
| 35°C ó $\geq 40^\circ\text{C}$ | 2 |
| 35,1°C – 36°C ó 39°C – 39,9°C | 1 |
| 36,1 – 38,9°C | 0 |
| Hipotensión: | |
| Hipotensión aguda con descenso de tensión arterial (TA) sistólica y diastólica > 30 y 20 mm Hg respectivamente, ó uso de agentes vasopresores, ó TA sistólica < 90 mmHg | 2 |
| Ventilación mecánica | 2 |
| Fracaso cardiaco | 4 |
| Estado mental | |
| Alerta | 0 |
| Desorientación | 1 |
| Estupor | 2 |
| Coma | 4 |

Presencia y gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Se clasificó, en base a las definiciones estandarizadas (American College of Chest Physicians/Society of critical Care Medicine Consensus Conference Committee, 1992), de la siguiente manera:

- Sepsis: presencia de al menos dos de los siguientes: fiebre ($T^{\circ} \geq 38^{\circ}\text{C}$) ó hipotermia ($\leq 36^{\circ}\text{C}$), taquicardia > 90 sístoles/minuto, taquipnea > 20 respiraciones/minuto ó $\text{Pa CO}_2 < 32$ mmHg, y leucocitosis ($> 12.000 /\text{mm}^3$) ó leucopenia ($< 4.000 /\text{mm}^3$).
- Sepsis grave: presencia además de hipotensión o hipoperfusión que no cede con aporte de fluidos.
- Shock séptico: hipotensión ó hipoperfusión que no cede con aporte de fluidos y que precisa de la administración de aminas vasoactivas (dopamina, etc).

3.4.6. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LA BACTERIEMIA

Se recogió sólo en los casos.

- Tratamiento empírico: se consideró como tal al que se indicó antes de conocer la sensibilidad del microorganismo causante.
- Tratamiento dirigido: el que se indicó una vez conocida la sensibilidad del microorganismo causante.
- Tratamiento antimicrobiano empírico adecuado: cuando se utilizó al menos un antimicrobiano frente al que el microorganismo aislado era sensible o presentaba sensibilidad intermedia in vitro (en función de los puntos de corte y recomendaciones de interpretación del Clinical Laboratory Standards Institute (2006) durante las primeras 24 horas, a las dosis habitualmente recomendadas.
- Los antimicrobianos utilizados en el tratamiento se recogieron de manera individual y en familias. Así, los β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas incluyen amoxicilina/clavulánico y piperacilina/tazobactam; las cefalosporinas incluyen cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima y cefepima; las carbapenemas incluye imipenem (ningún paciente recibió meropenem o ertapenem); las fluorquinolonas incluyen ciprofloxacino y levofloxacino (ningún

paciente recibió otras); y los aminoglucósidos incluyen gentamicina, tobramicina y amikacina.

-

3.4.7. VARIABLES RESULTADO DEL ANÁLISIS PRONÓSTICO

Se midieron en los casos

- Mortalidad a los 30 días: mortalidad ocurrida durante los 30 días siguientes al día de realización del hemocultivo.
- Mortalidad a los 14 días: mortalidad ocurrida durante los 14 días siguientes al día de realización del hemocultivo.
- Necesidad de cambio de tratamiento: se consideró como tal la situación en que los pacientes presentaban signos y síntomas de sepsis persistente el día en el que se conocían los resultados del estudio de sensibilidad antimicrobiana, y el microorganismo era resistente al antimicrobiano o antimicrobianos utilizados. En estos casos se aconsejó por parte de Microbiología y/o Enfermedades Infecciosas el cambio de antimicrobiano.

3.5. TAMAÑO MUESTRAL

Dado que no existían estudios previos de bacteriemia comunitaria y nosocomial por *E. coli* productor de BLEE, no contábamos con información de referencia. Para la estimación de factores de riesgo, y en base a los resultados de los estudios de factores de riesgo para la infección/colonización por *E. coli* productor de BLEE realizados en nuestra área (Rodríguez-Baño J. 2004, Rodríguez-Baño J. 2006), se consideró que se precisarían al menos 40 casos para identificar los factores de riesgo; con una mortalidad esperada superior al 15% se consideró éste el tamaño muestral mínimo para el análisis pronóstico.

3.6. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

3.6.1. MICROORGANISMOS

La identificación preliminar de los microorganismos y su sensibilidad a los antimicrobianos fué determinada mediante el sistema VITEK 2 (bioMérieux, Hazelwood, Mo.). La identificación definitiva se realizó mediante API 20E (bioMérieux).

3.6.2. PRODUCCIÓN DE BLEE

Se realizó cribado de producción de BLEE en todos los aislamientos de *E. coli* procedentes de hemocultivos en los que se cumplían las siguientes condiciones: valores de CMI ≥ 2 mg/L para ceftazidima y/o cefotaxima y/o aztreonam, y CMI ≥ 8 mg/L para cefpodoxima. El cribado de las cepas sospechosas de producir BLEE se realizó por el método de difusión con discos utilizando para ello placas de mueller Hinton agar (Oxoid) con discos de 30 μ g de cefotaxima, ceftazidima y cefpodoxime con y sin 10 μ g de ácido clavulánico (Oxoid, Basingstoke, United Kingdom), comprobando un incremento de 5 mm o más en el halo de inhibición de los discos de cefotaxima/ácido clavulánico (30 μ g/10 μ g, Oxoid), ceftazidima/acido clavulánico (30 μ g/10 μ g, Oxoid), o cefpodoxima/ac. clavulánico (10 μ g/1 μ g, Oxoid), respecto a dichas cefalosporinas solas, siguiendo las recomendaciones del CLSI (CLSI 2006).

Todas las cepas en que se confirmó la producción de BLEE fueron estudiadas (una cepa por paciente, la primera aislada en hemocultivos).

3.6.3. ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

Se determinó mediante la actividad *in vitro* de cefotaxima, ceftazidima, cefepime, amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, meropenem, ciprofloxacino, gentamicina, tobramicina, ampicacina y trimetoprim-sulfametoxazol, mediante la técnica de microdilución, siguiendo las recomendaciones del CLSI (2006). Como controles se utilizaron las cepas *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC35218, *P. ATCC27853* y *K. pneumoniae* ATCC700603.

Se consideraron multirresistentes los aislados que mostraron resistencia *in vitro* a 3 ó más de los siguientes antimicrobianos: amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, ciprofloxacino, gentamicina ó tobramicina y trimetoprim-sulfametoxazol.

3.6.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS BLEE

Conjugación:

Para comprobar que el mecanismo de resistencia contenido en los aislamientos era transferible se obtuvieron transconjugantes de las cepas de estudio por conjugación. Como cepa receptora se utilizó *E. coli* J-53 resistente a azida. La selección de los transconjugantes se hizo en placas de agar Mueller Hinton con cefotaxima (2 mg/L) o ceftazidima (4mg/L) y azida (200mg/L).

Las BLEE se caracterizaron mediante:

- **Isoelectroenfoque (IEF)**. Se utilizó para determinar el número y punto isoelectrico (pI) de las β -lactamasas presentes en las cepas de estudio y en sus transconjugantes (Bush K. 1989, Matthew M. 1975). El pI se determinó a partir de los extractos crudos sonicados utilizando el sistema PhastSystem (Pharmacia Biotech, Uppsala

Sweden) y geles de isoelectroenfoque (PhastGel IEF 3-9; Pharmacia, Barcelona, España). Se incluyeron cepas que expresaban β -lactamasas conocidas como control. Los rangos de IEF se correlacionaron con las betalactamasas TEM, SHV o CTX.

- **PCR.** Se utilizó para determinar la presencia de genes *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, y/o *bla*_{CTX.M} en las cepas de estudio. Se utilizaron cebadores específicos de los diferentes grupos de BLEE: TEM, SHV y CTX-M (tabla 12). La PCR se realizó en un volumen de 25 μ l con 2.0 U de FastStart polimerasa (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Las condiciones de reacción fueron: 4 min de desnaturalización a 95°C, seguido de 35 ciclos de desnaturalización (95°C durante 30s.), anillamiento (58°C 30s para TEM y SHV, 62°C 30s para CTX-M9), y extensión (72°C 1 min) finalizando con una extensión final a 72°C durante 7 min. Como cepas control se incluyeron *E. coli* que contenían *bla*_{TEM-1}, *bla*_{TEM-3}, *bla*_{SHV-1}, *bla*_{SHV-5}, *bla*_{CTX-M9} y *bla*_{CTX-10}. Como control negativo se uso *E. coli* J-53 resistente a azida.
- **Secuenciación.** Se analizarán las secuencias de los elementos amplificados para determinar específicamente las enzimas encontradas.

Tabla 12. Cebadores utilizados:

| | |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| <i>bla</i> _{TEM} | 1. 5'-ATG AGT ATT CAA CAT TTC CG-3' |
| | 2. 5'-CTG ACA GTT ACC AAT GCT TA-3' |
| <i>bla</i> _{SHV} | 1. 5'-GGG TTA TTC TTA TTT GTC GC-3' |
| | 2. 5'-TTA GCG TTG CCA GTG CTC-3 |
| <i>bla</i> _{CTX-M9} | 1. 5'-GTG ACA AAG AGA GTG CAA CGG-3' |
| | 2. 5'-ATG ATT CTC GCC GCT GAA GCC-3' |
| <i>bla</i> _{CTX-M10} | 1. 5'-CCG CGC TAC ACT TTG TGG-3 |
| | 2. 5'-TTA CAA ACC GTT GGT GAC G-3' |

3.6.5. IDENTIFICACIÓN MOLECULAR

La relación clonal entre las cepas de estudio se determinó mediante la técnica de *repetitive extragenic palindromic* (REP)-PCR; dónde se utilizan cebadores diseñados a partir de secuencias palindrómicas altamente conservadas y que se repiten a lo largo del genoma (Sternm MJ. 1984). El diseño general de los cebadores utilizados en esta técnica fue en detalle descrito por Versalovic y col (Vesalovic J. 1991) y se basa en el hecho de que este tipo de secuencias se encuentran dispersas en el cromosoma, presentando orientaciones diferentes y separadas por distancias variables.

En casos dudosos y en aquellos en los que se consideró la existencia de relación clonal se confirmaron mediante electroforesis en campo pulsado (PFGE) considerada técnica de referencia de caracterización clonal. La técnica consiste en la digestión de ADN genómico con un enzima de restricción y posterior separación de los fragmentos de ADN en campo pulsante. La comparación de los patrones de bandas obtenidos para distintos aislados permite establecer la relación clonal entre distintos aislados siguiendo los criterios descritos por Tenover y col (Tenover FC. 1995)

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis se realizaron utilizando el programa informático estadístico SPSS v12.0, salvo la regresión logística condicional, que se analizaron con el programa informático STAT v 8.0.

3.7.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE DE CASOS Y ANÁLISIS PRONÓSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de la cohorte de casos de bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE. Las variables cualitativas se expresan mediante número absoluto y porcentaje, y las variables continuas, mediante la media y desviación estándar ó mediana y el rango. Se compararon las características de los casos en función de su adquisición; las variables cualitativas se compararon mediante el test de la X^2 o el test de Fisher cuando fue necesario, y las variables continuas mediante el test de la U de Mann-Whitney.

En cuanto al análisis pronóstico, se calcularon los riesgos relativos (RR) crudos de muerte y de necesidad de cambio de tratamiento, con sus intervalos de confianza (IC) al 95%, para la exposición a cada variable cualitativa, mediante tablas de contingencia. Las variables continuas se recodificaron en cualitativas tras examinar la potencial asociación con la mortalidad de distintos rangos. Asimismo, se calculó el valor de p para cada asociación, considerándose como significativo un valor de $p < 0,05$.

Los análisis multivariantes se realizaron mediante regresión logística. Dado que el número de eventos (fallecimientos) de la cohorte estudiada no permitió realizar un análisis multivariante exploratorio con el total de variables recogidas (el número de variables a introducir en un modelo de regresión logística está limitado por el número de eventos, aconsejándose no incluir más de 1 variable por cada 10-20 eventos), se optó por realizar un análisis hacia delante, introduciendo en primer lugar la variable explicativa de interés específico (fármacos usados en el tratamiento empírico), añadiendo posteriormente y una a una, las variables que pudieran presentar un efecto modificador o de sesgo de

confusión respecto de la relación “mortalidad” y “antimicrobianos”, ofreciendo finalmente la odds ratio (OR) y su IC al 95% para esta relación, ajustada por las otras variables de interés, en base a los resultados de otros estudios que analizan la mortalidad de pacientes con bacteriemia en general.

3.7.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA BACTERIEMIA POR *E. COLI* PRODUCTOR DE BLEE

Los casos fueron comparados con los dos grupos de controles respecto de la frecuencia de exposición a las distintas variables cualitativas, mediante la construcción de tablas de contingencia. Las variables continuas fueron recodificadas de la misma manera que se ha explicado anteriormente. Se calcularon las OR crudas y sus IC al 95%, así como el valor de p.

Se realizaron análisis multivariantes mediante regresión logística condicional. Dado que es el primer estudio que se realiza al respecto, se realizó una estrategia exploratoria. Se introdujeron en el primer modelo todas las variables con un valor de $p < 0,1$ en el análisis crudo (univariante), y aquellas con sentido biológico; asimismo se analizaron las interacciones entre distintas variables.

La selección de variables se realizó paso a paso hacia atrás, dejándose en el modelo final sólo aquellas variables que presentaron asociación independiente con la bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE. Estos análisis se realizaron de manera independiente con ambos grupos de controles.

4. RESULTADOS

Durante el período de estudio se diagnosticaron 43 casos de bacteriemia producidas por *E. coli* productor de BLEE y todos fueron incluidos. Un paciente tuvo dos episodios de bacteriemias, con un intervalo de tres meses entre ellos.

4.1. INCIDENCIA DE BACTERIEMIA POR *E. COLI* PRODUCTOR DE BLEE Y ADQUISICIÓN

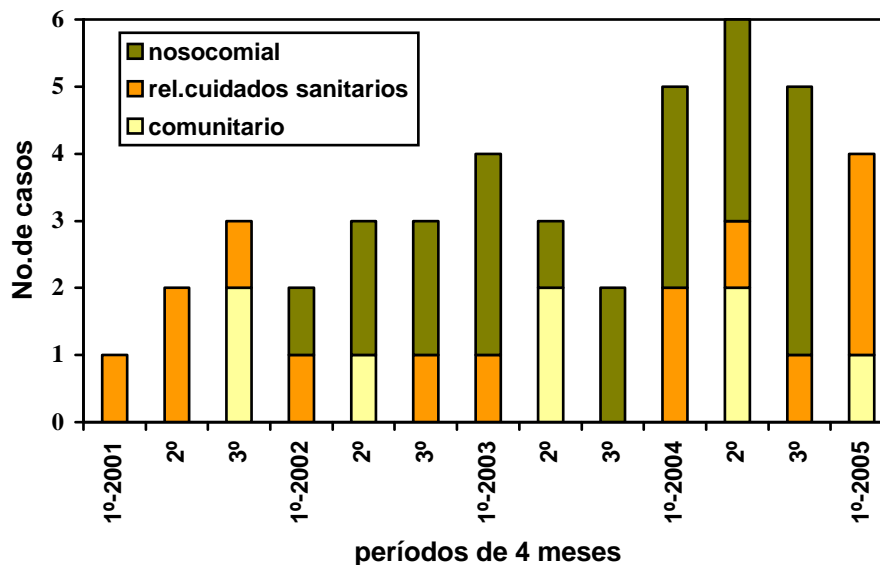
La incidencia poblacional estimada de bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE fue de 2,50 casos por 100.000 habitantes-año; la incidencia aumentó desde 1,33 en 2001 a 3,55 en 2004. El número de casos fue incrementándose a lo largo del período de estudio, desde 6 casos en 2001, hasta 16 en 2004.

En la figura 3 se muestra la evolución del número de casos en periodos cuatrimestrales en función de la adquisición.

Del total de casos recogidos durante el estudio, 22 (51%) fueron considerados de adquisición comunitaria siguiendo los criterios clásicos

del CDC. Estos casos supusieron el 7% de los 338 episodios de bacteriemias comunitarias causados por *E. coli* ocurridos durante el periodo de estudio.

Figura 3. Distribución de los casos de bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE durante el período de estudio en función de la adquisición.



De los episodios considerados comunitarios por los criterios del CDC, 14 se consideraron como relacionados con los cuidados sanitarios (33% del total de casos, 64% de los comunitarios por criterios del CDC) y 8 se consideraron como de adquisición estrictamente comunitaria (19% del total de casos, 36% de los comunitarios por criterios del CDC). Entre los 14 casos considerados relacionados con los cuidados sanitarios, 13 (93%) habían sido ingresados previamente en el hospital, 3 (21%) vivían en una residencia sociosanitaria y 1 (7%) había sido sometido a hemodiálisis.

El número de casos de adquisición nosocomial fue de 21 (49% del total de casos incluidos), constituyendo el 13% de los 163 episodios de bacteriemia nosocomial por *E. coli* ocurridos durante el periodo de

estudio. La incidencia de bacteriemia nosocomial por *E. coli* BLEE fue de 0,0127 casos por cada 100 ingresos y de 0,0138 casos por cada 1.000 estancias.

De los 21 casos nosocomiales, 11 (52%) estaban ingresados en un servicio médico, 9 (43%) en un servicio quirúrgico y sólo 1 (5%) en UCI. La mediana de estancia previa en el hospital de los casos nosocomiales fue de 26 días (rango: 4-58).

4.2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LA COHORTE DE CASOS

4.2.1. EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y FACTORES PREDISPONENTES

Las características demográficas, intrínsecas y extrínsecas de los pacientes se muestran en las tablas 12 y 13.

De manera resumida, respecto del total de pacientes, la edad mediana fue alta (71 años), aunque con un amplio rango, y la mayoría eran hombres; sólo el 23% tenían una enfermedad crónica de base no fatal. Las patologías de base más frecuentes fueron la presencia de una neoplasia, de diabetes o de una patología urinaria obstructiva. Entre los procedimientos invasivos fueron frecuentes la sonda urinaria, el catéter venoso y la cirugía previa. Hasta el 72% de los pacientes habían recibido antibióticos recientemente, siendo los más frecuentes las quinolonas, los oxi-imino β -lactámicos (sobre todo cefotaxima) y las aminopenicilinas.

En cuanto a la comparación de los pacientes en función de la adquisición de la bacteriemia, la gravedad de la enfermedad de base tendió a ser mayor entre los casos nosocomiales que entre los comunitarios estrictos; en concreto, la presencia de una neoplasia fue

más frecuente entre aquellos que entre éstos, mientras que la infección urinaria de repetición fue más frecuente en los casos comunitarios estrictos.

Algunos procedimientos invasivos (sonda urinaria y catéter venoso) fueron lógicamente más frecuentes en las bacteriemias nosocomiales que en las relacionadas con los cuidados sanitarios y que en las comunitarias estrictas, mientras que el uso previo de antibióticos fue incluso más frecuente en los casos comunitarios estrictos que en los nosocomiales.

Las bacteriemias relacionadas con los cuidados sanitarios no mostraron diferencias significativas con respecto a las comunitarias estrictas más allá de las circunstancias relacionadas con su adquisición.

Tabla 12. Características demográficas y patologías de base de los 43 pacientes con bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE en función de la adquisición. Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje, excepto donde se especifica

| | Todos (n=43) | NOS (n=21) | RCS (n=14) | CE (n=8) | Valor de P | | |
|-------------------------------------------|-----------------|---------------|---------------|-------------|----------------|---------------|---------------|
| | | | | | NOS vs. RCS | NOS vs. CE | RCS vs. CE |
| Edad en años, mediana (rango) | 71 (28-89) | 72 (32-82) | 72 (52-89) | 68 (28-84) | 0,1 | 0,9 | 0,3 |
| Sexo masculino | 30 (70) | 16 (76) | 9 (64) | 5 (63) | 0,4 | 0,6 | 1,0 |
| Enfermedad de base | | | | | | | |
| No fatal | 10 (23) | 2 (9) | 3 (21) | 5 (63) | 0,5 | 0,01 | 0,1 |
| Ultimamente fatal | 23 (53) | 14 (67) | 7 (50) | 2 (25) | | | |
| Rapidamente fatal | 10 (23) | 5 (24) | 4 (29) | 1 (13) | | | |
| Índice de Charlson, mediana (rango) | 4 (0-11) | 6 (0-9) | 4 (0-11) | 1,5 (0-9) | 0,7 | 0,09 | 0,1 |
| Diabetes mellitus | 14 (33) | 6 (29) | 6 (43) | 2 (25) | 0,4 | 1,0 | 0,6 |
| Enfermedad pulmonar crónica | 8 (19) | 4 (19) | 2 (14) | 2 (25) | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Neoplasia | 19 (44) | 12 (57) | 6 (42) | 1 (13) | 0,4 | 0,04 | 0,1 |
| Insuficiencia renal crónica | 6 (14) | 1 (5) | 3 (21) | 2 (25) | 0,2 | 0,1 | 1,0 |
| Enfermedad hepática crónica | 7 (16) | 4 (19) | 3 (21) | 0 | 1,0 | 0,5 | 0,2 |
| Patología neurológica | 8 (19) | 5 (24) | 3 (21) | 0 | 1,0 | 0,2 | 0,2 |
| Inmunodepresión | 6 (14) | 5 (24) | 1 (14) | 0 | 0,3 | 0,2 | 0,7 |
| Infecciones urinarias recurrentes | 8 (19) | 1 (5) | 4 (29) | 3 (38) | 0,1 | 0,05 | 1,0 |
| Patología obstructiva del tracto urinario | 17 (40) | 7 (33) | 7 (50) | 3 (38) | 0,4 | 1,0 | 0,6 |
| Patología obstructiva del tracto biliar | 6 (14) | 2 (9) | 2 (14) | 2 (25) | 1,0 | 0,3 | 0,6 |
| Neutropenia | 6 (14) | 5 (24) | 1 (7) | 0 | 0,2 | 0,3 | 0,6 |

NOS: nosocomiales. RCS: relacionadas con los cuidados sanitarios. CE: comunitarias estrictas.

Tabla 13. Características extrínsecas de los 43 pacientes con bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE en función de la adquisición. Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje, excepto donde se especifica.

| | Todos (n=43) | NOS (n=21) | RCS (n=14) | CE (n=8) | Valor de P | | |
|---------------------------|-----------------|---------------|---------------|-------------|----------------|---------------|---------------|
| | | | | | NOS vs. RCS | NOS vs. CE | RCS vs. CE |
| Sonda urinaria | 14 (33) | 12 (57) | 2 (14) | 0 | 0,01 | 0,009 | 0,5 |
| Catéter venoso | 20(47) | 20 (95) | 0 | 0 | <0,001 | <0,001 | - |
| Nutrición parenteral | 1 (2) | 1 (5) | 0 | 0 | 0,3 | 0,4 | - |
| Ventilación mecánica | 1 (2) | 1 (5) | 0 | 0 | 1,0 | 1,0 | - |
| Cirugía | 18 (42) | 10 (48) | 6 (43) | 2 (25) | 1,0 | 0,4 | 0,6 |
| Procedimiento endoscópico | 4 (9) | 3 (14) | 1 (7) | 0 | 0,6 | 0,5 | 0,6 |
| Antimicrobianos previos | 31 (72) | 19 (91) | 9 (64) | 3 (38) | 0,09 | 0,008 | 0,3 |
| Aminopenicilinas | 11 (26) | 7 (33) | 2 (14) | 2 (25) | 0,2 | 1,0 | 0,6 |
| Oximino-β-lactámicos* | 11 (26) | 8 (38) | 3 (21) | 0 | 0,4 | 0,06 | 0,2 |
| Carbapenemas | 2 (5) | 1 (5) | 1 (7) | 0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Fluoroquinolonas | 14 (33) | 7 (33) | 5 (36) | 2 (25) | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Aminoglucósidos | 3 (12) | 2 (9) | 1 (7) | 0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |

NOS: nosocomiales. RCS: relacionadas con los cuidados sanitarios. CE: comunitarias estrictas.

*Incluye: cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima, cefepima y aztreonam; 8 de los 11 pacientes recibieron cefotaxima.

4.2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de los pacientes con bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE se muestran en la tabla 14.

En cuanto al origen, el aparato urinario fue el más frecuente en todos los tipos de adquisición, seguido de la vía biliar y el origen desconocido. Las dos bacteriemias originadas en el aparato respiratorio y en la piel y tejidos blandos, respectivamente, fueron todas nosocomiales. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el origen en función de la adquisición.

La situación de gravedad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la bacteriemia fue mayor en los pacientes con bacteriemia nosocomial que en el resto, siendo la diferencia respecto de las estrictamente comunitarias prácticamente significativa. La frecuencia de presentación con sepsis grave o shock séptico fue algo superior en las nosocomiales y relacionadas con los cuidados sanitarios con respecto a las comunitarias estrictas, sin que las diferencias fueran significativas.

Tabla 14. Características clínicas de los pacientes con bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE en función de la adquisición. Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje, excepto donde se especifica.

| | Todos (n=43) | NOS (n=21) | RCS (n=14) | CE (n=8) | Valor de P | | |
|-------------------------------------|-----------------|---------------|---------------|--------------|-------------------|------------------|------------------|
| | | | | | NOS vs. RCS | NOS vs. CE | RCS vs. CE |
| Origen | | | | | | | |
| Desconocido | 6 (14) | 4 (19) | 1 (17) | 1 (13) | | | |
| Aparato urinario | 20 (46) | 8 (38) | 8 (57) | 4 (50) | | | |
| Vía biliar | 9 (21) | 4 (19) | 3 (21) | 2 (25) | 0.7 | 0.7 | 0.8 |
| Otro intraabdominal | 4 (9) | 1 (5) | 2 (14) | 1 (13) | | | |
| Aparato respiratorio | 2 (5) | 2 (9.5) | 0 | 0 | | | |
| Piel y tejidos blandos | 2 (5) | 2 (9.5) | 0 | 0 | | | |
| Índice de Pitt medio (SD) | 2.4 (2.2) | 3.0 (2.7) | 2.2 (1.6) | 1.1 (0.8) | 0.5 | 0.05 | 0.1 |
| Sepsis grave ó <i>shock</i> séptico | 8 (19) | 4 (19) | 3 (21) | 1 (13) | 1.0 | 1.0 | 1.0 |

NOS: nosocomiales. RCS: relacionadas con los cuidados sanitarios. CE: comunitarias estrictas.

4.2.3. SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

La sensibilidad a antimicrobianos se estudió en las 43 cepas de *E. coli* productor de BLEE causantes de bacteriemia; los datos se muestran en la tabla 15.

Los antimicrobianos más activos fueron meropenem y amikacina (100% de cepas sensibles), seguidos de piperacilina/tazobactam (95%), gentamicina y tobramicina (91%). En cuanto a cefoxitina, el 70% de las cepas fueron sensibles. Hasta un 67% de las cepas mostraron sensibilidad a

amoxicilina/clavulánico. La mayoría de las cepas fueron resistentes a ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol.

En cuanto a cefotaxima, ceftazidima y cefepima, valorando su valor de CIM independientemente de la recomendación de considerarlas a todas resistentes, cefepima fue la que presentó mejor actividad. El 51% de las cepas se consideraron multirresistentes en base a la definición utilizada (resistencia a 3 ó más de los siguientes: amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, ciprofloxacino, gentamicina ó tobramicina y trimetoprim-sulfametoxazol).

Tabla 15. Sensibilidad a antimicrobianos de las cepas de *E. coli* productor de BLEE aisladas de hemocultivos. Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje.

| | CIM ₅₀ (µg/mL) | CIM ₉₀ (µg/mL) | Sensibles | Sensibilidad intermedia | Resistentes |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------|-------------------------|-------------|
| Cefotaxima ¹ | 16 | ≥64 | 13 (30) | 8 (19) | 22 (51) |
| Ceftazidima ¹ | 4 | ≥64 | 25 (58) | 9 (21) | 9 (21) |
| Cefepima ¹ | 2 | 4 | 39 (91) | 1 (2) | 3 (7) |
| Cefoxitina | ≤4 | ≥64 | 30 (70) | 0 | 13 (30) |
| Amoxicilina-clavulánico | 8 | ≥32/16 | 29 (67) | 4 (9) | 10 (23) |
| Piperacilina-tazobactam | ≤0 | 8/4 | 41 (95) | 0 | 2 (5) |
| Meropenem | ≤0,25 | ≤0,25 | 43 (100) | 0 | 0 |
| Ciprofloxacino | ≥4 | ≥4 | 11 (26) | 1 (2) | 31 (72) |
| Gentamicina | ≤1 | 4 | 39 (91) | 1 (2) | 3 (7) |
| Tobramicina | ≤1 | 4 | 39 (91) | 2 (5) | 1 (2) |
| Amikacina | ≤2 | ≤2 | 43 (100) | 0 | 0 |
| Cotrimoxazol | >32/608 | >32/608 | 16 (37) | 0 | 27 (63) |

1. Se han clasificado en función de los puntos de corte para enterobacterias no productoras de BLEE, aunque al ser productores de BLEE se deben interpretar todos como resistentes siguiendo las recomendaciones del CLSI.

En la tabla 16 se muestra la comparación de la sensibilidad a los antimicrobianos en función de la adquisición. Aunque no hubo diferencias

estadísticamente significativas, se encontró una tendencia a mayor frecuencia de sensibilidad a diversos antimicrobianos en las cepas estrictamente comunitarias.

Tabla 16. Sensibilidad a antimicrobianos de las cepas de *E. coli* productor de BLEE aisladas de hemocultivos en función de la adquisición. Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje.

| | Todos (n=43) | NOS (n=21) | RCS (n=14) | CE (n=8) | Valor de P | | |
|-------------------------|-----------------|---------------|---------------|-------------|----------------|---------------|---------------|
| | | | | | NOS vs. RCS | NOS vs. CE | RCS vs. CE |
| Sensibles a: | | | | | | | |
| Amoxicilina-clavulánico | 29 (67) | 16 (76) | 7 (50) | 6 (75) | 0,1 | 1,0 | 0,3 |
| Piperacilina-tazobactam | 41 (95) | 19 (91) | 14 (100) | 8 (100) | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Meropenem | 43 (100) | 21 (100) | 14 (100) | 8 (100) | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Ciprofloxacino | 11 (26) | 4 (19) | 3 (21) | 4 (50) | 1,0 | 0,1 | 0,3 |
| Gentamicina | 39 (91) | 19 (91) | 12 (86) | 8 (100) | 1,0 | 1,0 | 0,5 |
| Tobramicina | 39 (91) | 19 (91) | 12 (86) | 8 (100) | 1,0 | 1,0 | 0,5 |
| Amikacina | 43 (100) | 21 (100) | 14 (100) | 8 (100) | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Cotrimoxazol | 16 (37) | 8 (30) | 4 (29) | 4 (50) | 0,7 | 0,6 | 0,3 |
| Multirresistentes | 22 (51) | 13 (61) | 7 (50) | 2 (25) | 1,0 | 0,2 | 0,1 |

NOS: nosocomiales. RCS: relacionadas con los cuidados sanitarios. CE: comunitarias estrictas.

4.2.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS BLEE

En cuanto a la caracterización de las BLEE, se llevó a cabo en las 36 cepas disponibles para estos estudios (19 nosocomiales, 10 relacionadas con la atención sanitaria y 7 comunitarias estrictas). Las familias de BLEE producidas por las cepas se muestran en la tabla 17, en función de la adquisición. La familia más frecuente fue la CTX-M (69% de las cepas); el 33% eran productoras de BLEE de la familia SHV; no se encontró ninguna cepa productora de BLEE de la familia TEM. Aunque no hubo diferencias significativas en función de la adquisición, la frecuencia de producción de CTX-M fue algo mayor en las cepas estrictamente comunitarias.

Tabla 17. Familias de BLEE producidas por 36 aislados de *E. coli* productor de BLEE aisladas de hemocultivos, en función de la adquisición.

| | Todos (n=36) ¹ | NOS (n=19) | RCS (n=10) | CE (n=7) | Valor de <i>P</i> | | |
|--------------|------------------------------|---------------|---------------------|-------------|-------------------|------------------|------------------|
| | | | | | NOS vs. RCS | NOS vs. CE | RCS vs. CE |
| Tipo de BLEE | | | | | | | |
| CTX-M | 25 (69) | 13 (68) | 6 (60) ¹ | 6 (86) | 0.6 | 0.3 | 0.4 |
| SHV | 12 (33) | 6 (32) | 5 (50) ¹ | 1 (14) | 0.4 | 0.6 | 0.3 |
| TEM | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - |

NOS: nosocomiales. RCS: relacionadas con los cuidados sanitarios. CE: comunitarias estrictas.

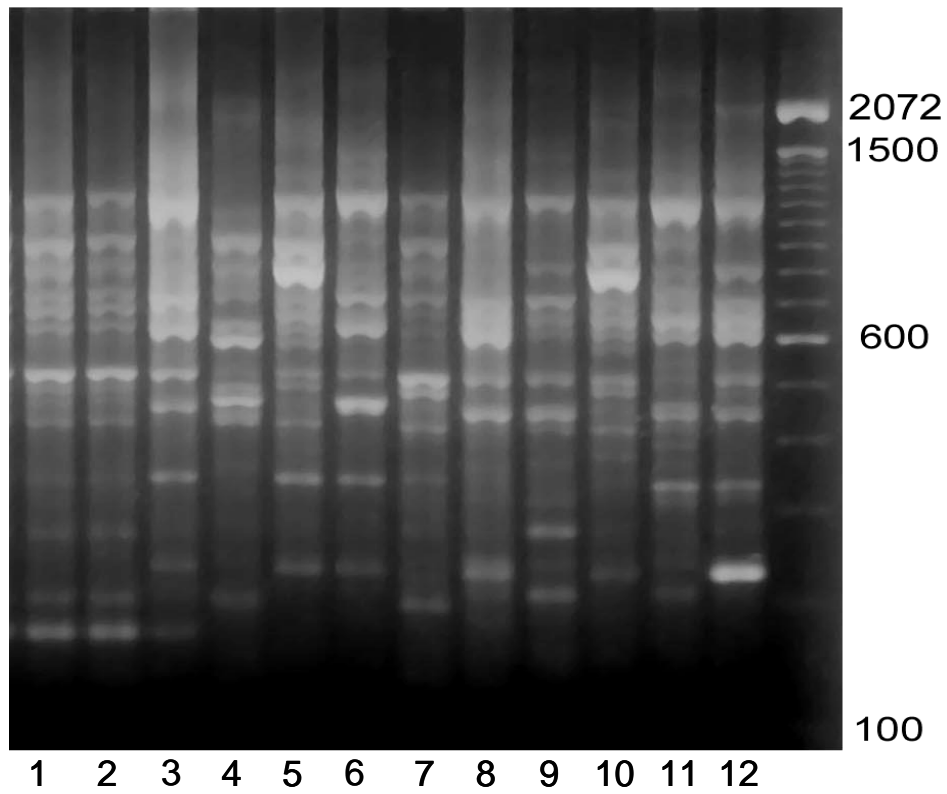
1-Una cepa era productora de CTX-M y SHV.

En cuanto a los tipos específicos de BLEE, el más frecuente fue CTX-M-14 (24 aislados), seguido de SHV-12 (10 aislados), SHV-4 (2 aislados) y CTX-M-9 (1 aislado) (una cepa fue productora de CTX-M-14 y SHV-12).

4.2.5. RELACIÓN CLONAL

En cuanto al estudio de relación clonal, se realizó REP-PCR a todos los aislamientos. Los dos aislados del mismo paciente que presentó dos episodios de bacteriemia separados 3 meses tenían idéntico perfil genético (figura 4). Además, 3 aislados de episodios nosocomiales también mostraron relación clonal (los 3 eran productores de CTX-M-14); no hubo superposición temporal en los periodos de ingreso de estos pacientes (Junio de 2001, Abril de 2002 y Abril de 2003); dos de ellos estuvieron ingresados en el mismo servicio. La relación clonal de los aislados que se consideraron relacionados por REP-PCR fueron comprobados por PFGE. El resto de los aislados (37) no mostraron relación clonal por REP-PCR.

Figura 4 : Distintos patrones de REP-PCR de *E. coli*



Calles 1 y 2: cepas pertenecientes al mismo paciente; calles 4-12: cepas pertenecientes a pacientes diferentes.

4.3. ESTUDIO DEL PRONÓSTICO DE LA COHORTE DE CASOS

Las características pronósticas de los pacientes con bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE en función de su adquisición se presentan en la tabla 18. La mortalidad en el día 30 fue del 21%, y en los primeros 14 días, del 14%; ningún paciente con bacteriemia estrictamente comunitaria falleció, siendo la mortalidad similar entre las nosocomiales y las relacionadas con la atención sanitaria. La media de la duración de la estancia hospitalaria posterior al episodio de bacteriemia fue de 15 días. El tratamiento empírico fue más frecuentemente apropiado entre las comunitarias estrictas, siendo significativa la diferencia con las nosocomiales.

Tabla 18. Características pronósticas de las bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE en función de la adquisición. Los datos se muestran como número de episodios (porcentaje) excepto donde se especifica.

| | Todos (n=43) | NOS (n=21) | RCS (n=14) | CE (n=8) | Valor de P | | |
|----------------------------------------------------|-----------------|---------------|---------------|-------------|-------------------|------------------|------------------|
| | | | | | NOS vs. RCS | NOS vs. CE | RCS vs. CE |
| Tratamiento empírico apropiado | 22 (51) | 8 (38) | 7 (59) | 7 (88) | 0.5 | 0.03 | 0.1 |
| Estancia hospitalaria posterior media en días (SD) | 15 (11) | 15 (13) | 12 (8) | 17 (11) | 0.4 | 0.8 | 0.3 |
| Mortalidad a los 30 días | 9 (21) | 5 (24) | 4 (29) | 0 | 1.0 | 0.2 | 0.2 |
| Mortalidad a los 14 días | 6 (14) | 4 (19) | 2 (14) | 0 | 1.0 | 0.5 | 0.5 |

NOS: nosocomiales. RCS: relacionadas con los cuidados sanitarios. CE: comunitarias estrictas.

A continuación se analizan la mortalidad al día 30 en función de la exposición a distintas variables potencialmente relacionadas con el

pronóstico. Para facilitar la interpretación y el análisis, se recodificaron en variables dicotómicas las variables continuas o discretas (edad, índice de Charlson, índice de Pitt) y las cualitativas policotómicas (adquisición, origen, tratamiento antimicrobiano empírico). El origen se clasificó en urinario o biliar (por ser los de más baja mortalidad) y otras. En la tabla 19 se muestran los resultados del análisis crudo, excluyendo las variables relacionadas con el tratamiento antimicrobiano específico, que se analizan de manera independiente. Se apreció mortalidad más alta en pacientes con situación de mayor gravedad basal en el momento de presentar la bacteriemia medido por el índice de Pitt, así como en aquellos en los que la bacteriemia se presentó en forma de sepsis grave o shock séptico. Las diferencias para el resto de variables no mostraron significación estadística.

Se realizó un análisis específico de la mortalidad en función de los antimicrobianos empíricos administrados. Los resultados se muestran en la tabla 20. La mortalidad fue del 50% o mayor en los pacientes que recibieron monoterapia con cefalosporinas o quinolonas, y menor al 10% en los que recibieron monoterapia con amoxicilina/clavulánico, imipenem o un tratamiento combinado (que incluía un aminoglucósido en la mayoría de los casos). La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron empíricamente un tratamiento basado en una cefalosporina o quinolona (en monoterapia o asociados) que en los pacientes que recibieron un tratamiento basado en una carbapenema o en un β -lactámico con inhibidor de β -lactamasas.

Tabla 19. Análisis univariante de la mortalidad al día 30 en pacientes con bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE de acuerdo con la exposición a distintas variables de interés pronóstico (excepto las referidas al tratamiento antimicrobiano).

| Variable | Mortalidad | P | |
|-------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|------|
| Sexo | Hombre Mujer | 5/30 (17) 4/13 (31) | 0,4 |
| Edad | <65 años ≥65 años | 2/16 (13) 7/27 (26) | 0,4 |
| Nosocomial | Sí No | 5/21 (24) 4/22 (18) | 0,7 |
| Comunitaria estricta | Sí No | 0/8 (0) 9/35 (26) | 0,1 |
| Índice de Charlson | <3 ≥3 | 3/16 (19) 6/27 (22) | 1.0 |
| Origen | Urinario o biliar Otros | 4/25 (14) 5/14 (36) | 0,1 |
| Índice de Pitt | <3 ≥3 | 3/27 (11) 6/16 (37) | 0,05 |
| SRIS en la presentación | Sepsis grave o <i>shock</i> séptico Sepsis | 4/8 (50) 5/35 (14) | 0,04 |
| Tratamiento empírico | Apropiado Inapropiado | 2/20 (10) 7/23 (30) | 0,1 |

Tabla 20. Análisis univariante de la mortalidad al día 30 en función del tratamiento empírico utilizado en pacientes con bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE.

| Variable | | Mortalidad | P |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|
| Antimicrobiano empírico | Cefalosporina (monoterapia) | 4/10 (60) | - |
| | Fluorquinolona (monoterapia) | 2/4 (50) | |
| | Amoxicilina/clavulánico (monoterapia) | 1/11 (9) | |
| | Piperacilina/tazobactam (monoterapia) | 1/3 (33) | |
| | Imipenem (monoterapia) | 0/3 (0) | |
| | Tratamiento combinado ¹ | 1/12 (8) | |
| Antimicrobiano empírico recodificado | Cefalosporina ó fluoroquinolona (monoterapia o combinado) | 7/20 (35) | 0,05 ² |
| | Carbapenema ó β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa (monoterapia o combinado) | 2/23 (9) | |

1. Recibieron un aminoglucósido 6 pacientes, ninguno falleció.

2. Riesgo relativo (IC 95%): 4,0 (0,9-17,2)

Dado que la eficacia del antimicrobiano empírico utilizado puede tener relación con la CIM específica más que con la categoría (sensible, sensibilidad intermedia o resistente), realizamos un análisis de la frecuencia de muerte en el día 14 en función de la CIM del antimicrobiano utilizado en el tratamiento (se incluyen aquellos usados en tratamientos combinados) más utilizados (tabla 21).

Tabla 21. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE en función de la CIM del antimicrobiano utilizado en el tratamiento empírico (se incluyen tratamientos combinados). Los datos se expresan como número de pacientes fallecidos/número de pacientes tratados.

| CMI ($\mu\text{g/mL}$) de los aislados para el antimicrobiano utilizado | <1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | >64 | Total |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-------|
| Cefalosporinas ¹ | - | 1/5 | 2/4 | 0/3 | - | 0/4 | 1/3 | 4/19 |
| Amoxicilina/clavulanico | - | - | 1/7 | 0/2 | - | 0/2 | - | 1/11 |
| Piperacilina/tazobactam | 0/5 | - | - | 1/1 | - | - | - | 1/6 |

1. Cefotaxima en 11 casos, ceftazidima en 2, y cefepima en 6. Las CIM se refieren a la cefalosporina utilizada.

Para valorar adecuadamente el impacto del tratamiento empírico utilizado como variable independiente, se ajustó la mortalidad en función del régimen de tratamiento empírico por otras variables de interés pronóstico mediante análisis multivariante, utilizando la regresión logística. Para ello, se añadieron una a una las variables índice de Pitt, gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, origen de la bacteriemia, sexo, edad e índice de Charlson, manteniendo sólo aquellas que modificaban significativamente el modelo inicial. El modelo final se muestra en la tabla 22.

Tabla 22. Análisis ajustado (multivariante) de la asociación del tratamiento empírico con la mortalidad al día 30.

| | Coeficiente β | OR (IC 95%) | P |
|------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|------|
| Tratamiento empírico basado en cefalosporinas o quinolonas | 2,3 | 9,2 (1,2-70,2) | 0,02 |
| Presentación con sepsis grave o <i>shock séptico</i> | 2,5 | 13,2 (1,4-121,5) | 0,02 |
| Origen no urinario ni biliar | 2,1 | 8,2 (1,0-61,7) | 0,04 |

Se analizó la necesidad de cambio de tratamiento siguiendo los criterios definidos en Material y Métodos en el momento en que estuvieron disponibles los resultados del estudio *in vitro* de sensibilidad a los antimicrobianos (microorganismo resistente a los fármacos utilizados empíricamente y persistencia del cuadro séptico);

En este análisis excluimos los pacientes que habían fallecido antes de ese momento (4 pacientes). Entre ellos, 14 de los 18 (78%) que habían recibido empíricamente un tratamiento que incluían una cefalosporina ó quinolona necesitaron un cambio en el tratamiento, mientras que esto ocurrió en 5 de los 21 pacientes (24%) que habían recibido un tratamiento que incluía un β -lactámico con inhibidor de β -lactamasas o una carbapenema (riesgo relativo: 3.6; IC 95%: 1.4–9.1; $p=0,001$). Para controlar el potencial sesgo de confusión causado por otras variables, realizamos un análisis multivariante de manera similar al realizado para la mortalidad. La OR ajustada por el origen de la bacteriemia y por la presentación con sepsis grave ó shock séptico fue 10.7 (IC 95%: 2.3–49.9; $p=0,002$).

4.4. FACTORES DE RIESGO PARA LA BACTERIEMIA POR *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTOR DE BLEE

Para realizar este trabajo se realizó un estudio de casos y dobles controles, dónde los 43 casos de bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE se compararon con dos grupos de controles: pacientes ingresados (grupo control A) y pacientes con bacteriemia por *E. coli* (grupo control B), apareados como se explicó en la sección de Material y Métodos. Ambos grupos de controles se formaron con 86 pacientes.

Se comparó la exposición a las distintas variables de los casos con cada grupo control mediante un análisis univariante.

En este análisis, las siguientes variables fueron significativamente más frecuentes en los casos respecto al grupo control A (tabla 23): índice de Charlson >2, insuficiencia renal crónica, neoplasia, infecciones urinarias de repetición, enfermedad estructural de la vía biliar y/o urinaria, tratamiento inmunosupresor, neutropenia, catéter urinario, catéter venoso, endoscopia, cirugía y uso previo de antimicrobianos (específicamente, aminopenicilinas, cefalosporinas y quinolonas); la diabetes fue también más frecuente, estando la diferencia cercana a la significación estadística.

En cuanto al grupo control B, las variables asociadas a los casos fueron (tabla 24): el seguimiento en consultas externas, la insuficiencia renal crónica, la neoplasia, el catéter urinario y el uso previo de antimicrobianos (específicamente de cefalosporinas y quinolonas). EL sexo masculino fue más frecuente en los casos, estando la diferencia cerca de la significación estadística.

Tabla 23. Análisis univariante de los factores de riesgo para sufrir bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE con el grupo control A (pacientes con sospecha de bacteriemia).

| | Casos (n=43) | Grupo control A (n=86) | OR (95% CI) | P |
|-------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|------------------|--------|
| Sexo masculino | 30 (70) | 50 (58) | 1.6 (0.7-3.6) | 0.2 |
| Edad > 65 años | 27 (63) | 44 (51) | 1.6 (0.7-3.4) | 0.2 |
| Seguimiento en consultas externas | 25 (58) | 40 (47) | 1.5 (0.7-3.3) | 0.2 |
| Índice de Charlson > 2 | 27 (63) | 31 (36) | 2.4 (1.4-6.3) | 0.004 |
| Diabetes mellitus | 14 (33) | 16 (19) | 2.1 (0.9-4.8) | 0.07 |
| Insuficiencia renal crónica | 6 (14) | 3 (4) | 4.4 (1.0-18.9) | 0.05 |
| Enfermedad hepática crónica | 7 (16) | 6 (7) | 2.5 (0.8-8.2) | 0.1 |
| Neoplasia | 19 (44) | 23 (27) | 2.1 (1.0-4.6) | 0.04 |
| Infecciones urinarias de repetición | 8 (19) | 5 (6) | 3.7 (1.1-12.1) | 0.03 |
| Enfermedad estructural del tracto urinario y/o biliar | 22 (51) | 11 (13) | 7.1 (2.9-17.0) | <0.001 |
| Tratamiento inmunosupresor | 6 (14) | 1 (1) | 13.7 (1.6-118.5) | 0.006 |
| Neutropenia (< 1000/mm ³) | 6 (14) | 3 (4) | 4.4 (1.0-18.9) | 0.05 |
| Catéter urinario | 14 (33) | 11 (13) | 3.2 (1.3-8.0) | 0.007 |
| Catéter venoso | 20 (47) | 23 (27) | 2.3 (1.1-5.1) | 0.02 |
| Endoscopia | 3 (7) | 0 | - | 0.03 |
| Cirugía | 18 (42) | 13 (15) | 4.0 (1.7-9.4) | 0.001 |
| Uso previo de algún antimicrobiano | 31 (72) | 19 (22) | 9.1 (3.9-21.0) | <0.001 |
| Uso previo de aminopenicilinas | 11 (26) | 8 (9) | 3.3 (1.2-9.1) | 0.01 |
| Uso previo de oximino-β-lactámicos | 11 (26) | 3 (4) | 9.5 (2.4-36.3) | <0.001 |
| Uso previo de fluoroquinolonas | 14 (33) | 6 (7) | 6.4 (2.2-18.3) | <0.001 |

Tabla 24. Análisis univariante de los factores de riesgo para sufrir bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE con el grupo control B (pacientes con bacteriemia por *E. coli* no productor de BLEE).

| | Casos (n=43) | Grupo control B (n=86) | OR (95% CI) | P |
|-------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|----------------|--------|
| Sexo masculino | 30 (70) | 47 (55) | 1.9 (0.8-4.1) | 0.09 |
| Edad > 65 años | 27 (63) | 57 (66) | 0.8 (0.4-1.8) | 0.6 |
| Seguimiento en consultas externas | 25 (58) | 28 (33) | 2.8 (1.3-6.1) | 0.005 |
| Índice de Charlson > 2 | 27 (63) | 42 (49) | 1.7 (0.8-3.7) | 0.1 |
| Diabetes mellitus | 14 (33) | 32 (37) | 0.8 (0.3-1.7) | 0.6 |
| Insuficiencia renal crónica | 6 (14) | 3 (4) | 4.4 (1.0-18.9) | 0.05 |
| Enfermedad hepática crónica | 7 (16) | 11 (13) | 1.3 (0.4-3.7) | 0.5 |
| Neoplasia | 19 (44) | 23 (27) | 2.1 (1.0-4.6) | 0.04 |
| Infecciones urinarias de repetición | 8 (19) | 13 (15) | 1.2 (0.4-3.3) | 0.6 |
| Enfermedad estructural del tracto urinario y/o biliar | 22 (51) | 53 (62) | 0.6 (0.3-1.3) | 0.2 |
| Tratamiento inmunosupresor | 6 (14) | 6 (7) | 2.1 (0.6-7.1) | 0.2 |
| Neutropenia (< 1000/mm ³) | 6 (14) | 9 (11) | 1.3 (0.4-4.1) | 0.5 |
| Catéter urinario | 14 (33) | 15 (17) | 2.2 (0.9-5.3) | 0.05 |
| Catéter venoso | 20 (47) | 37 (43) | 1.1 (0.5-2.4) | 0.7 |
| Endoscopia | 3 (7) | 3 (4) | 2.0 (0.4-10.7) | 0.4 |
| Cirugía | 18 (42) | 25 (29) | 1.7 (0.8-3.7) | 0.1 |
| Uso previo de algún antimicrobiano | 31 (72) | 24 (28) | 6.6 (2.9-15.0) | <0.001 |
| Uso previo de aminopenicilinas | 11 (26) | 12 (14) | 2.1 (0.8-5.3) | 0.1 |
| Uso previo de oximino-β-lactámicos | 11 (26) | 8 (9) | 3.3 (1.2-9.1) | 0.01 |
| Uso previo de fluoroquinolonas | 14 (33) | 6 (7) | 6.4 (2.2-18.3) | <0.001 |

Los casos se compararon con el grupo control B además para variables predisponentes como pronósticas de la bacteriemia. No se encontraron diferencias en el origen de la bacteriemia, gravedad en la presentación o mortalidad a los 30 días (tabla 25). Dado que el estudio no fue diseñado para comparar el pronóstico de la bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE respecto de la bacteriemia por *E. coli* no productor de BLEE, no realizamos más análisis en este sentido.

Tabla 25. Características clínicas y pronósticas de los pacientes con bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE en comparación con los controles del grupo B (pacientes con bacteriemia por *E. coli* no productor de BLEE).

| | Casos (n=43) | Grupo control B (n=86) | P |
|--------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|-----|
| Origen de la bacteriemia | | | |
| Aparato urinario | 20 (46) | 38 (44) | 0,8 |
| Intraabdominal | 13 (30) | 27 (31) | |
| Aparato respiratorio | 2 (5) | 7 (8) | |
| Piel y partes blandas | 2 (5) | 5 (6) | |
| Desconocido | 6 (14) | 9 (11) | |
| Presentación con sepsis grave ó shock séptico | 8 (19) | 15 (17) | 0,6 |
| Mortalidad a los 30 días | 9 (21) | 21 (23) | 0,7 |

Determinadas variables fueron analizadas sólo en los subgrupos específicos de casos y controles en los que estas variables eran de interés:

La estancia hospitalaria previa fue analizada sólo en en los 21 casos y en los 42 controles del grupo B cuya bacteriemia fue de adquisición nosocomial; la mediana (rango) de días de estancia previa fue de 26 (4-58) y 12 (r3-56) días, respectivamente (p=0.03).

La relación con la adquisición comunitaria fue analizada sólo en los 22 casos y en los 44 controles del grupo B que presentaron una bacteriemia comunitaria (por criterios clásicos del CDC). La bacteriemia se consideró relacionada con los cuidados sanitarios en 14 casos (64%) y en 20 controles (45%) (OR=1.4; IC 95% 0.5-3.5; p=0.4). Tres casos (14%) y un control (2%) residían en centros de ancianos (OR=6.6; IC 95% 0.6-67.9; p=0.1).

Finalmente, se analizaron los factores de riesgo para la bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE mediante análisis multivariante. Los resultados se muestran en la tabla 26.

Con respecto al grupo control A, las variables que mostraron asociación significativa de manera independiente con la bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE fueron el índice de Charlson >2, la enfermedad estructural del tracto urinario y/o biliar y el uso previo de aminopenicilinas, oxi-imino- β -lactámicos y fluorquinolonas.

Con respecto al grupo control B, las variables seleccionadas fueron el seguimiento en consultas externas, el catéter urinario y el uso previo de oxi-imino- β -lactámicos y fluorquinolonas. De los casos seguidos en consultas externas (25), 12 lo habían sido en el servicio de Urología, 4 en Nefrología y 6 en el servicio de Aparato Digestivo (Unidad de Hepatología); 12 de estos pacientes tenían una neoplasia como enfermedad de base.

Tabla 26. Análisis multivariante de los factores de riesgo para bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE.

| | Grupo Control A | | Grupo control B | |
|-------------------------------------------------------|-----------------|--------|-----------------|-------|
| | OR (CI 95%) | P | OR (IC 95%) | P |
| Seguimiento en consultas externas | - | - | 2.7 (1.1-6.7) | 0.02 |
| Índice de Charlson >2 | 3.2 (1.2-8.7) | 0.01 | - | - |
| Enfermedad estructural del tracto urinario y/o biliar | 6.7 (2.4-18.7) | <0.001 | - | - |
| Catéter urinario | - | - | 3.9(1.1-13.7) | 0.03 |
| Uso previo de aminopenicilinas | 3.7 (1.0-12.7) | 0.03 | - | - |
| Uso previo de oxi-imino-β-lactámicos | 12.3 (2.6-56.7) | 0.001 | 3.9(1.1-14.1) | 0.03 |
| Uso previo de fluorquinolonas | 5.4 (1.6-18.4) | 0.006 | 6.2(1.8-20.7) | 0.002 |

Por último, realizamos un estudio de los factores de riesgo para la bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE tipo CTX-M (25 casos), con respecto a sus controles correspondientes del grupo B.

El modelo multivariante final se muestra en la tabla 27; las variables asociadas de manera independiente fueron el índice de Charlson >2, el uso previo de fluorquinolonas y el uso previo de oxi-imino-β-lactámicos.

Tabla 27. Análisis multivariante de los factores de riesgo para bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE de tipo CTX-M (n=25).

| | Grupo control B | |
|----------------------------------------------|-----------------|-------|
| | OR (IC 95%) | P |
| Índice de Charlson >2 | 1,2 (1,0-1,4) | 0,002 |
| Uso previo de fluorquinolonas | 10,0(2,4-41,1) | 0,001 |
| Uso previo de oxi-imino- β -lactámicos | 5,0(1,1-22,2) | 0,3 |

5. DISCUSIÓN

La importancia clínica de las infecciones producidas por microorganismos productores de BLEE ha sido motivo de diversos estudios y revisiones. En estos estudios, realizados sobre todo en los años 90, predominan las infecciones nosocomiales causadas por *K. pneumoniae* productores de BLEE (Paterson DL. 2005, Paterson DL. 2001, Hyle EP. 2005).

Sin embargo la aparición reciente de *E. coli* productor de BLEE como patógeno nosocomial y también comunitario, relacionada principalmente con la diseminación de elementos genéticos que albergan BLEE de la familia CTX-M, supone un fenómeno epidemiológico nuevo y un importante reto epidemiológico, microbiológico y clínico (Hyle EP. 2005, Pitout JD. J Antimicrob Chemother 2005, Rodriguez Baño J. Clin Infect Dis 2006; 42:935-7). Este fenómeno se ha complicado con la aparición en los últimos años de determinados clones, tales como ST 131, que se han diseminado rápidamente en diferentes países (Coque MT. 2008). Es notorio que, mientras existen numerosos estudios acerca de las características

microbiológicas de estas cepas y las BLEE, la información disponible respecto de su relevancia clínica es aún escasa.

Nuestro estudio ha sido, según la revisión de la literatura realizada, el primero en investigar de manera completa la epidemiología clínica y molecular de las bacteriemias causadas por *E. coli* productor de BLEE, así como los factores de riesgo y sus características clínicas y pronósticas en el actual contexto epidemiológico. Los datos de los otros estudios publicados hasta el momento que tratan de manera específica acerca de las bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE (ninguno de los cuales había sido publicado cuando iniciamos nuestro estudio) se muestran de manera resumida en la tabla 28.

Tabla 28. Estudios publicados que estudian las características epidemiológicas y clínicas de las bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE.

| Referencia | País | Número de casos | Presentación comunitaria (%) | Orígenes frecuentes (%) | Shock (%) | Mortalidad cruda |
|--------------|-------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|
| Ho, 2002 | China | 50 | 20% | Urinario (72%) Biliar (10%) | No especificado | 18% |
| Meta, 2005 | Turquía | 53 | No especificado | Desconocido (45%) Urinario (24%) Pulmón (15%) | No especificado | 26% |
| Bin, 2006 | China | 22* | 0 | Biliar (36%) Desconocido (27%) Urinaria (23%) | No especificado | 0 |
| Melzer, 2007 | Reino Unido | 46 | 35% | Urinario (56%) Biliar (15%) | 50% hipotensión | 61% |
| Kang, 2008 | Corea | 38** | 100% | Pancreatobiliar (45%) Urinario (34%) | No especificado | 21% |
| Este estudio | España | 43 | 51% | Urinario (46%) Biliario (21%) Desconocido (14%) | 19% sepsis grave o shock | 21% |

*Incluyó solo casos seleccionados ("sensibles" a ceftazidima)

**Incluyó solo casos de presentación comunitaria

Incidencia, adquisición y características epidemiológicas

En este estudio se ha estimado por primera vez la incidencia poblacional de bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE en 2,50 casos por 100.000 habitantes-año. Es llamativo que, a lo largo del periodo de estudio, la incidencia prácticamente se triplicó (pasando de 1,33 casos por 100.000 habitantes-año a 3,55 en 2004). A pesar de que la detección de microorganismos productores de BLEE es un problema para muchos laboratorios de Microbiología, creemos poco probable que el aumento en la incidencia se haya debido a un aumento en la capacidad de detección de los casos, puesto que en nuestra área se han seguido de manera prospectiva todos los microorganismos productores de BLEE desde el año 1995 (Romero L. 2005).

Aunque el laboratorio de Microbiología de nuestro hospital procesa las muestras de todos los centros de Atención Primaria y de los dos hospitales de nuestra área, cabe la posibilidad de que algún residente en el área haya sido atendido en algún centro privado o en algún centro de otra área sanitaria, por lo que esta incidencia debe considerarse como mínima.

Sin embargo, es posible que refleja de manera adecuada la incidencia del problema en nuestra área durante el periodo de estudio. En un estudio multicéntrico español reciente, se ha estimado la incidencia poblacional de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en 2,7 casos por 100.000 habitantes-año (Rodríguez-Baño J. en prensa) lo que indicaría que el problema actualmente existente con *E. coli* productor de BLEE es, cuanto menos, tan importante en cuanto a

frecuencia de infecciones bacteriémicas como el de SARM. Para proporcionar un dato que muestra cómo ha seguido aumentando la incidencia, durante el año 2008 la incidencia ha sido de 8,4 casos por 100.000 habitantes.

Evidentemente, las bacteriemias sólo son una parte minoritaria (aunque la más visible, por su potencial gravedad) del espectro clínico de *E. coli* productor de BLEE. En estudios realizados en nuestra área en periodos de tiempo similares al de este estudio, *E. coli* productor de BLEE supuso el 1,4% y el 4,1% del total de aislados de *E. coli* obtenidos de muestras clínicas de pacientes no hospitalizados y hospitalizados, respectivamente (Rodríguez-Baño, 2004. Rodríguez-Baño, 2006); en esos estudios, el 12% y el 16% de los pacientes en los que se aisló este microorganismo presentaron bacteriemia. A su vez, los pacientes con infección también representan la parte más visible del espectro de colonización por estos microorganismos;

En un estudio más reciente realizado en nuestra área, se observó que un 7,4% de personas atendidas en el Servicio de Urgencias de nuestro centro presentaban colonización intestinal por cepas de *E. coli* productor de BLEE. La prevalencia de colonización fue más alta en familiares convivientes y no convivientes de pacientes con infección causada por estas cepas (27,4% y 15,5%, respectivamente) (Rodríguez-Baño J. 2008) resultados similares han sido encontrados en Madrid (Valverde A. 2008).

La mitad de los casos incluidos en este estudio fueron de adquisición comunitaria, reflejando la epidemiología global de *E. coli* productor de BLEE en España y otras áreas del mundo (Hernández JR. 2003. Pitout JD. 2005. Rodríguez-Baño J. Arch Intern Med 2008).

Desde el punto de vista clínico, es importante el dato de que el 7% del total de bacteriemias por *E. coli* de presentación comunitaria según los criterios clásicos del CDC, es decir, a las que se enfrentan los médicos que trabajan en las áreas de Urgencias, fueron causadas por cepas productoras de BLEE. Este porcentaje puede parecer bajo, pero es necesario recordar que el primer caso de infección por este tipo de cepas en nuestra área sanitaria se detectó en 1999, de manera que en sólo unos pocos años se ha apreciado un aumento exponencial de estas infecciones. Además, el 7% sería la probabilidad pre-prueba, pero sería muy superior en pacientes con factores de riesgo.

La frecuencia con que las bacteriemias causadas por *E. coli* productor de BLEE son de presentación comunitaria probablemente depende mucho de circunstancias epidemiológicas locales;

Así, en el estudio de Ho et al. realizado en Hong-Kong (China) sólo el 20% de 50 episodios fueron comunitarios (aunque ese estudio se realizó en los años 1996 a 1998, antes de la diseminación del problema en la comunidad) (Ho PL. 2002); Melzer y Petersen, en Essex (Reino Unido) encontraron que el 35% de los episodios que incluyeron eran de presentación comunitaria (Melzer M. 2007).

Los 22 episodios de bacteriemia por *E. coli* productor de enzimas CTX-M estudiados por Bin et al. en Pekín (China) fueron de presentación comunitaria (Bin C. 2006); Y finalmente, en un estudio en el que sólo incluyeron bacteriemias de presentación comunitaria en dos hospitales de Seúl (Corea del Sur), Kang et al encontraron que 1/3 episodios comunitarios tenían relación con los cuidados sanitarios.

En este estudio, el 19% del total de casos ocurrieron en pacientes sin relación significativa con los cuidados sanitarios, recalcando la importancia de estos microorganismos como patógenos comunitarios estrictos, además de cómo patógenos nosocomiales y relacionados con los cuidados sanitarios. Esto sitúa a *E. coli* productor de BLEE, junto a *S. aureus* resistente a meticilina, como los grandes patógenos comunitario resistentes a antimicrobianos de aparición reciente y gran importancia clínica.

Cabe preguntarse si los pacientes que presentaron una bacteriemia de presentación comunitaria pero relacionada con los cuidados sanitarios adquirieron el microorganismo durante el contacto con los mismos o no, en cuyo caso, la relación con los cuidados sanitarios sería simplemente un marcador indirecto de otros factores de riesgo. Dado que hay datos que muestran que incluso muchos casos de infección nosocomial por *E. coli* productor de BLEE probablemente están causados por cepas que ya colonizarían a los pacientes al ingreso hospitalario, y dado que no se ha encontrado relación clonal entre las cepas (Rodríguez-Baño J. 2006. Ben-Ami R. 2006), es posible que esta segunda hipótesis sea más verosímil en muchos de los casos.

Sin embargo, en los últimos años se ha descrito en diversos países (también en España) la aparición de cepas clonales de *E. coli* productor de BLEE (particularmente, de CTX-M-15) en centros sociosanitarios como residencias de ancianos, hospitales de crónicos, etc (Oteo J. 2006) este fenómeno hace que se deba estar atentos a los cambios en la epidemiología de estos microorganismos y a la posibilidad de adquisición de los mismos en los centros sanitarios.

En cuanto a la incidencia de bacteriemia nosocomial por *E. coli* productor de BLEE encontrada, fue baja; la frecuencia de producción de BLEE entre las cepas de *E. coli* causantes de bacteriemia casi dobló la de las comunitarias (13%).

Un hecho de interés es que todas estas bacteriemias excepto una ocurrieron en pacientes ingresados en servicios médicos y quirúrgicos "convencionales" (es decir, no en las unidades de cuidados críticos), lo que supone, por el momento, una excepción en el conjunto de patógenos nosocomiales resistentes a antibióticos. Este hecho refuerza la hipótesis de que muchas de las cepas causantes de infecciones nosocomiales estuvieran colonizando ya a los pacientes al ingreso en el hospital.

Como se discutirá más adelante, parece evidente que la frecuencia con que ocurren estas infecciones en la actualidad y su previsible aumento en el futuro condicionaran los tratamientos empíricos de síndromes infecciosos frecuentes (Helfand Ms. 2006).

Características epidemiológicas y clínicas

En cuanto a los factores predisponentes de los pacientes en función del tipo de adquisición, este estudio es el primero en describirlos con detalle. Es necesario reconocer que algunos subgrupos incluyen un bajo número de pacientes, por lo que es necesario confirmar estos resultados con otros estudios.

En general, los pacientes con bacteriemia de presentación comunitaria pero relacionada con los cuidados sanitarios fueron similares a

los nosocomiales en cuanto a la edad, sexo, o gravedad y tipos de enfermedades de base, como se ha encontrado en series de bacteriemia que incluían todas las etiologías (Friedman ND. 2002);

Como era de esperar, los pacientes con bacteriemias estrictamente comunitarias tenían enfermedades de base menos grave, y particularmente, menor frecuencia de neoplasias, aunque a cambio presentaron mayor frecuencia de infecciones urinarias de repetición. La diabetes mellitus fue frecuente en todos los subgrupos. En el estudio de Kang y cols., que sólo incluyeron pacientes con bacteriemia de presentación comunitaria y los clasificaron en relacionados con los cuidados sanitarios y comunitarios estrictos, también encontraron una elevada frecuencia de diabetes en los últimos (21%), aunque en ese estudio, curiosamente, hasta el 36% de esos pacientes tenían una neoplasia (Kang CI. 2008).

En cuanto a las variables extrínsecas, no es una sorpresa que las bacteriemias nosocomiales se asociaran con mayor frecuencia a determinados procedimientos invasivos, como el catéter venoso o la sonda urinaria; sí lo fue que no fueran más frecuentes otros procedimientos, ni siquiera la cirugía.

Un aspecto de la mayor importancia es el uso previo de antimicrobianos, que habían recibido el 72% del total de casos. En el resto de estudios, este dato sólo se especifica en el trabajo de Kang y cols, que encontraron que sólo el 43% de los pacientes con bacteriemias de presentación comunitaria había recibido antimicrobianos en los 30 días previos (Kang CI. 2008);

Las diferencias pueden deberse a que el periodo considerado en nuestro estudio fue mayor (dos meses), y a que dicho estudio es retrospectivo, y la exposición a antimicrobianos es difícil de recoger adecuadamente si no es con estudios que incorporen prospectivamente los casos, para poder obtener esta información de forma precisa. En nuestro estudio, el uso previo de antimicrobianos fue más frecuente en los casos nosocomiales, aunque incluso en los comunitarios estrictos se encontró en un tercio de los pacientes.

Los antimicrobianos que más frecuentemente habían recibido los pacientes fueron las aminopenicilinas, las quinolonas (en todos los subgrupos) y los oxi-imino- β -lactámicos (en los nosocomiales y relacionados con los cuidados sanitarios), reflejando los antimicrobianos más utilizados en los distintos ámbitos con capacidad de selección o coselección sobre estas cepas.

En cuanto al origen de las bacteriemias, el urinario fue el más frecuente, como era de esperar. Curiosamente, esto sólo ocurrió también en dos de los otros estudios (uno realizado en China y otro en el Reino Unido), mientras que en el resto lo fueron el origen desconocido o el biliar (tabla 3), probablemente reflejando las diferencias en los criterios de inclusión de casos.

Es importante señalar que en todos los estudios, el origen biliar fue importante, por lo que es necesario considerar la posibilidad de cepas productoras de BLEE ante sepsis de origen biliar (y no sólo urinario) en áreas donde estos microorganismos sean endémicos. Es de esperar que, si la incidencia de infecciones por *E. coli* productor de BLEE aumenta, asistamos con frecuencia creciente a bacteriemias de orígenes más diversos

causados por estas cepas. Observaremos una mayor frecuencia de bacteriemias de otros orígenes causados por estos microorganismos.

La gravedad en la presentación clínica también fue la esperada; casi uno de cada 5 pacientes se presentó con datos clínicos de sepsis grave ó *shock* séptico.

Estos datos son similares a los encontrados en hospitales terciarios en el total de bacteriemias por *E. coli* (Cheong HS. 2007) y superiores a los encontrados en hospitales comarcales (Peralta G. 2007) . Esto da una idea de la potencial gravedad de estas infecciones.

Características microbiológicas de las cepas

El perfil de sensibilidad de las cepas también refleja la situación global de *E. coli* productor de BLEE en nuestra área (Rodríguez-Baño J. 2004 y 2006) y en el país (Hernández JR. 2005). Los datos más importantes son la alta frecuencia de resistencia a ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol, y la buena actividad *in vitro* de las carbapenemas, piperacilina/tazobactam y amikacina. Además, dos tercios de las cepas son sensibles a amoxicilina/clavulánico y a cefoxitina.

El patrón fenotípico frente a las cefalosporinas es el esperado en función al tipo de BLEE encontrado, con una mayor frecuencia de cepas con CIM elevadas frente a cefotaxima. Estos patrones de sensibilidad pueden ser diferentes en distintas áreas del mundo, en función del tipo de cepas que predominen y de los mecanismos de resistencia a otros antimicrobianos que se asocien. Por ejemplo, las cepas pertenecientes al recientemente descrito clon internacional de *E. coli* ST 131 portador de

CTX-M-15 suelen llevar también asociadas las β -lactamasas TEM-1 y OXA-1 (ésta última confiere resistencia a amoxicilina/clavulánico), así como determinantes de resistencia a tetraciclinas, sulfamidas, aminoglucósidos y quinolonas, por lo que presentan frecuentemente un patrón de multiresistencia (Nicolas-Chanoine MH. 2008, Coque MT. 2008).

En este estudio, la mitad de las cepas presentaron criterios de multiresistencia, que fue algo menos frecuente (aunque no significativamente, probablemente debido al bajo número de casos) entre los estrictamente comunitarios. Esto da una idea de la dificultad terapéutica que representan estas cepas.

La familia de BLEE más frecuentemente producida por las cepas fue la CTX-M, y dentro de ésta, predominó CTX-M-14; entre las BLEE de la familia SHV, la más frecuente fue la SHV-12. Una vez más esto refleja la situación global de las cepas de *E. coli* productor de BLEE en el área durante el periodo de estudio (Rodríguez-Baño J. 2004 y 2006).

En un estudio multicéntrico realizado en España en el año 2000 que incluyó todos los aislamientos de *E. coli* productores de BLEE durante 4 meses, las BLEE más frecuentes fueron CTX-M-9 y CTX-M-14 (ambas pertenecen al filogrupo de CTX-M-9), y entre las de la familia SHV, la SHV-12 (Hernández JR. 2005).

En otro estudio multicéntrico español más reciente, realizado en 2004 (aunque con menor número de centros participantes), la enzima más frecuente fue CTX-M-14 (46% de todas las BLEE), y de nuevo SHV-12 fue la más frecuente entre las SHV (Diestra, 2008). Curiosamente, no encontramos ninguna cepa productora de BLEE de tipo TEM, de manera similar a lo que

se encontró en el último de los estudios multicéntricos españoles (Diestra K. 2008).

Tampoco encontramos relación clonal entre la mayoría de las cepas. Si bien estas cepas aisladas de hemocultivos, como hemos comentado, representan sólo la punta del iceberg del total de cepas de *E. coli* productor de BLEE circulantes, los resultados son, una vez más, reflejo de la epidemiología del total de las cepas en nuestra área, ya que no encontramos tampoco relación clonal en las cepas causantes de infección en pacientes no hospitalizados (Rodríguez-Baño J. 2004) ni en muchas de las aisladas de pacientes hospitalizados, aunque en estos últimos apreciamos algunos agrupamientos clonales de escaso número (Rodríguez-Baño J. 2006).

De la misma manera, los estudios multicéntricos españoles han mostrado una amplia diversidad clonal en cepas de *E. coli* productor de BLEE (Hernández JR. 2005, Diestra K. 2008). En nuestra área se ha podido comprobar como los distintos aislados de *E. coli* no clonalmente relacionados y aislados de pacientes no hospitalizados presentaban plásmidos relacionados en los que se albergaba CTX-M-14 (Velasco C. 2007).

Sin embargo, en algunos países se ha encontrado un predominio de determinados grupos clonales productores tanto de CTX-M-14 en Canadá (Pitout JD. 2005) como de CTX-M-15 en el Reino Unido (Woodford N. 2004), entre otros países, que probablemente se agrupan en los grupos clonales de distribución internacional que previamente comentamos. Es necesario continuar realizando estudios que evalúen los posibles cambios epidemiológicos en nuestro medio en este sentido, ya que recientemente estamos asistiendo al aislamiento de cepas clonalmente relacionadas

productoras de CTX-M-15 en nuestro medio con frecuencia creciente (López-Cerero L y Pascual A, datos no publicados).

La técnica utilizada para establecer la existencia de relación clonal (REP-PCR) ha mostrado buenos resultados en nuestra experiencia para el estudio de colecciones de *E. coli* productor de BLEE, con resultados similares a la PFGE (Rodríguez-Baño J. 2004).

Sin embargo, datos como los del estudio multicéntrico español de 2004, (Diestra K. 2008) refuerza la verosimilitud de nuestros resultados. La utilización de otras técnicas, como la *multilocus sequence typing* (MLST), permite evaluar la relación clonal de las cepas con una perspectiva de más largo recorrido. No se consideró su uso en este estudio debido a la poca relación clonal observada con las técnicas empleadas.

Pronóstico e implicaciones del tratamiento antimicrobiano

Un aspecto del mayor interés es el estudio del pronóstico de las bacteriemias causadas por *E. coli* productor de BLEE. Existen numerosos estudios que han evaluado el pronóstico de las bacteriemias causadas por otras enterobacterias (sobre todo *K. pneumoniae*) productoras de BLEE, incluso incluyendo varias de ellas en un mismo estudio (Peña C. 2001, Kim YK. 2002, Lee SO. 2004, Kang CI. 2004, Paterson DL. 2004, Marra AR. 2006, Tumbarello M. 2006, Schwaber MJ. 2006).

Un meta-análisis reciente que incluye muchos de estos estudios (Schwaber MJ. 2007) concluyó que, aunque había pocos estudios realizados con una metodología adecuada (incluyendo análisis

multivariante), las bacteriemias causadas por enterobacterias productoras de BLEE se asociaron con el doble de riesgo de muerte que las causadas por enterobacterias no productoras de BLEE, y que este mayor riesgo se asociaba con la mayor frecuencia de retraso en el tratamiento adecuado (5 veces más riesgo de retraso).

Existía un interés particular en evaluar de manera específica este aspecto exclusivamente en episodios causados por *E. coli*, debido a que la epidemiología de este microorganismo es, como hemos visto, distinta (la mitad de infecciones de presentación comunitaria, frente a la mayoría nosocomiales en el caso de *K. pneumoniae*; mucha menor clonalidad y mayor frecuencia de CTX-M en *E. coli*, mucha mayor frecuencia de bacteriemias originadas en el aparato urinario también en *E. coli*, etc), y sus implicaciones para el tratamiento y en el pronóstico también pueden serlo.

En este estudio no se dispuso de un grupo control de casos producidos por cepas no productoras de BLEE, por lo que no pudimos evaluar si la producción de BLEE se asoció de manera independiente con mayor mortalidad frente a las cepas no productoras de BLEE; la metodología para poder hacer esa comparación hubiera exigido incluir una cohorte completa de pacientes con bacteriemia por *E. coli* (lo que hubiera sido complejo, dado el alto número de bacteriemias por *E. coli* que se producen y que hubiera sido necesario incluir para disponer de un número suficiente de cepas productoras de BLEE), o bien realizar un estudio de cohortes apareadas, lo que no era posible antes de conocer la epidemiología y características clínicas de los episodios causados por *E. coli* productor de BLEE.

El único estudio que ha comparado la mortalidad de las bacteriemias causadas por *E. coli* productor y no productor de BLEE, recientemente publicado, comparó 46 y 306 episodios, respectivamente, encontrando mayor mortalidad en los primeros en el estudio multivariante (Melzer M. 2007)

Por tanto, este estudio se limitó a evaluar las variables asociadas al pronóstico dentro de la cohorte de casos de bacteriemia causada por estas cepas.

La mortalidad a los 14 días fue del 14% y a los 30 días del 21%; ninguno de los 8 pacientes con bacteriemia estrictamente comunitaria falleció (este dato debe interpretarse con precaución, dada la limitación impuesta por el bajo número de casos de este subgrupo). Los datos de mortalidad de otros estudios realizados en *E. coli* se muestran en la tabla 28.

La estancia media posterior a la bacteriemia fue de 11 días, similar en todos los subgrupos. En el análisis crudo de las variables asociadas a la mortalidad en el día 30, se encontró asociación con un índice de Pitt más elevado (reflejando mayor gravedad de los pacientes en el momento de ocurrencia de la bacteriemia) y con la presentación con sepsis grave o *shock séptico*.

Asimismo, el antimicrobiano empírico utilizado mostró asociación con la mortalidad; dado el bajo número de casos con cada grupo de antimicrobianos, codificamos los mismos en dos categorías, los asociados con elevada mortalidad (cefalosporinas o quinolonas) y aquellos con baja mortalidad (β -láctámicos asociados a inhibidores de β -lactamasas ó

carbapenemas); pues bien, el tratamiento empírico con los primeros se asoció con mayor probabilidad cruda de muerte. En el análisis multivariante, el tratamiento con cefalosporinas o quinolonas se mantuvo como asociado de manera independiente a la mortalidad. Asimismo, se asoció de manera independiente con mayor frecuencia de necesidad de cambio de tratamiento por persistencia de la sepsis en el momento en que se disponía del estudio de sensibilidad.

La relación entre el tratamiento con cefalosporinas y quinolonas con la mortalidad había sido ampliamente descrita en series de bacteriemia causadas por un conjunto de enterobacterias o por *K. pneumoniae*, aunque en muchos casos los antimicrobianos muestran una CMI dentro de los límites de lo sensible frente a la cepa causante de la infección (Paterson DL. 2001, Wong-Beringer A. 2002, Endimiani A. 2002, Paterson DL. 2004, Tumbarello M. 2006), lo que ha llevado a que el Clinical Laboratory Standards Institute recomiende a los laboratorios de Microbiología Clínica informar todas las cepas de enterobacterias productoras de BLEE como resistentes a todas las cefalosporinas, independientemente de su CMI.

Sin embargo, la cuestión es probablemente más compleja. Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos (FC/FD) realizados muestran que el parámetro FC/FD que predice la eficacia clínica es el mismo para cepas productoras de BLEE que para cepas no productoras de BLEE (MacGowan AP. 2008), es decir, en el caso de las cefalosporinas, mantener la concentración por encima de la CMI durante más del 60% del tiempo.

En el caso de las quinolonas, el parámetro se refiere al cociente área bajo la curva (ABC)/CMI. Lógicamente, estos parámetros (objetivos

FC/FD) son más difíciles de alcanzar si la CMI del microorganismo es más alta. Pues bien, estos estudios han propuesto unos puntos de corte de resistencia más bajos que los previamente recomendados por el CLSI; de hecho, para las cefalosporinas, se recomienda que se consideren resistentes todas las cepas con CMI $>1 \mu\text{g/mL}$ (Frei CR. 2008, MacGowan A. 2008).

Esto explicaría que en alguna serie, la mortalidad haya sido muy baja cuando se han tratado con cefalosporinas determinados episodios causados por cepas con CMI bajas para las mismas, sobre todo si se usan a dosis altas (Bin C. 2006). Cuando hemos analizado la mortalidad en nuestros casos en función de la CMI hemos podido observar que la CMI para las cefalosporinas utilizadas fue en todos los casos $>2 \mu\text{g/mL}$, lo que explica la alta mortalidad encontrada.

En este estudio se encontró una baja mortalidad en los pacientes que recibieron amoxicilina/clavulánico. Este hecho merece ser estudiado con detalle en el futuro, dado que aunque no es planteable su utilización empírica, porque al menos un tercio de las cepas son resistentes, podría ser una alternativa a las carbapenemas para cepas sensibles.

No disponemos de estudios FC/FD con este antimicrobiano que nos permitan establecer un punto de corte basado en estos criterios, pero parece aconsejable utilizar dosis altas para el tratamiento de estas infecciones, dado que las cepas sensibles suelen tener una CMI de $4 \mu\text{g/mL}$. También encontramos buenos resultados en los 5 pacientes tratados con piperacilina/tazobactam en los que el antimicrobiano presentaba una CMI $<1 \mu\text{g/mL}$; este valor de CMI calificaría a la cepa

como sensible también por la propuesta de puntos de corte FC/FD (Frei CR. 2008).

Por tanto, aunque es cierto que este antimicrobiano presenta un importante efecto inóculo frente a *E. coli* y se ha calificado como no recomendable para el tratamiento de cepas productoras de BLEE en base a estudios realizados principalmente con *K. pneumoniae* (Paterson DL. 2005), nuestros datos apoyan la necesidad de evaluar su eficacia en infecciones urinarias y biliares causadas por cepas de *E. coli* productor de BLEE, como potencial alternativa a las carbapenemas, en casos de cepas con CMI bajas.

En resumen, el antimicrobiano empírico utilizado tiene importancia para el pronóstico, como lo tiene también la CMI específica y la dosis utilizada. Esto puede causar un importante impacto en el tratamiento empírico de determinados síndromes infecciosos potencialmente causados por *E. coli*, algunos de los cuales son extraordinariamente frecuentes (sepsis urinaria o intraabdominal, etc). Dado que las carbapenemas son universalmente recomendadas como el tratamiento de elección para infecciones moderadas o graves causadas por cepas de enterobacterias productoras de BLEE (Paterson DL. 2005), esto podría conducir a un consumo importante de estos antimicrobianos, de consecuencias difíciles de predecir sobre todo en áreas o unidades donde las carbapenemasas emergentes estén presentes.

Es cierto que, cuando no sea necesario cubrir empíricamente *P. aeruginosa* puede utilizarse ertapenem, que muestra buena actividad in vitro frente a cepas productoras de BLEE (Hernández JR. 2006), pero también lo es que la experiencia clínica con este antimicrobiano aún es

escasa, y que se ha descrito la aparición de resistencia en un caso de infección por *K. pneumoniae* tratada con este antimicrobiano (Elliot E. 2006).

Por tanto, se deben buscar estrategias que racionalicen el uso de carbapenemas en estas situaciones, tanto para infecciones comunitarias como nosocomiales, en áreas donde *E. coli* productor de BLEE sea endémico. Una manera es la selección adecuada de pacientes, que discutiremos más adelante. Otra es la utilización, sobre todo a la vista de los resultados de sensibilidad (estrategias de desescalada) de otros antimicrobianos. De ahí la importancia de conocer la posible eficacia de amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, tigeciclina, o determinadas cefalosporinas.

Factores de riesgo. Implicaciones.

Una de los métodos que podemos aplicar para evitar el uso indiscriminado de carbapenemas es la identificación de pacientes con especial riesgo de sufrir una bacteriemia por ECBLEE, en los que el tratamiento con éstos fármacos estaría claramente indicado de manera empírica. Además, la identificación de factores de riesgo puede ser útil para plantear qué medidas de control pueden plantearse con el objetivo de reducir la frecuencia de infecciones invasivas causadas por estas cepas.

Se han publicado diversos estudios que indentifican los factores de riesgo para las bacteriemias por *K. pneumoniae* o, genéricamente, para enterobacterias productoras de BLEE. Con respecto a *K. pneumoniae*, el

uso previo de antimicrobianos (particularmente, cefalosporinas) es un factor de riesgo independiente (Kim BN. 2002, Ling MF. 2003, Paterson DL. 2004, Tumbarello M. 2006).

Un aspecto que merece ser discutido es la elección de los controles en los estudios de casos y controles para la investigación de factores de riesgo de infecciones causadas por microorganismos resistentes. Obviamente, depende de la pregunta de investigación; en cualquier caso, si los controles se eligen entre los pacientes con infección causada por el mismo microorganismo pero sensible (contestando a la pregunta: ¿cuáles son los factores de riesgo para infección por el microorganismo resistente entre los que tienen infección por ese microorganismo?), el uso previo de antimicrobianos puede sobreestimarse, dado que los pacientes que hayan recibido antimicrobianos activos frente a las cepas sensibles probablemente no tendrán infección por éstos, por lo que el uso de antimicrobianos estará infrarepresentado en el grupo control.

Por otra parte, si los controles se eligen entre el total de pacientes expuestos a sufrir una infección por la bacteria resistente (contestando a la pregunta: ¿cuáles son los factores de riesgo para infección por el microorganismo resistente entre todos los que están en riesgo?), algunos factores de riesgo encontrados pueden asociarse a mayor riesgo de tener la infección, independientemente de si es por el microorganismo resistente o sensible (Harris AD. 2001).

En este estudio caso, dada la elevada frecuencia de la bacteriemia por *E. coli*, esto hubiera sido difícil de realizar, y dado el interés específico que se tenía en estudiar adecuadamente la influencia del tratamiento antimicrobiano previo, se optó por utilizar un grupo de casos (bacteriemias

por ECBLEE) y dos grupos control (uno que represente a la población de pacientes con bacteriemia por *E. coli* sensible, y otro a la población en riesgo); de la misma manera, la comparación de los factores encontrados proporcionarán una información más específica de las variables asociadas a ECBLEE.

Los factores de riesgo específicos para la bacteriemia por ECBLEE solo han sido estudiados previamente en un trabajo (Ho PL. 2002). En ese estudio, realizado en China y que incluyó solo un 20% de casos comunitarios, las variables de riesgo encontradas fueron la enfermedad de base grave, la infección nosocomial y el origen urinario.

En este estudio, de la comparación de los dos modelos obtenidos con los dos grupos control, y partiendo de la base de que no se han analizado como potenciales factores de riesgo ni el servicio clínico ni el tipo de adquisición (nosocomial, relacionada con los cuidados sanitarios o comunitaria) por el apareamiento realizado en el diseño, podemos concluir que:

- El índice de Charlson >2 (es decir una enfermedad de base más grave), la enfermedad estructural del tracto urinario y/o biliar y el uso previo de aminopenicilinas, que sólo se seleccionaron en el estudio con el grupo control A (controles "generales"), probablemente son factores de riesgo inespecíficos para bacteriemia por *E. coli* entre los pacientes con sospecha de bacteriemia.
- El seguimiento en consultas externas y el catéter urinario, que sólo se seleccionaron en el estudio con el grupo control B (pacientes con bacteriemia por *E. coli* no productor de BLEE), son factores de riesgo

para bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE sólo entre pacientes con bacteriemia por *E. coli*.

- El uso previo de oxi-imino- β -lactámicos (es decir, básicamente cefalosporinas de tercera generación) y fluorquinolonas, seleccionados en ambos estudios, son factores de riesgo para bacteriemia por *E. coli* BLEE tanto para pacientes con sospecha de bacteriemia como para pacientes con bacteriemia por *E. coli*. La OR para fluorquinolonas fue similar en ambos estudios, y la de oxi-imino- β -lactámicos fue menor en el estudio con el grupo control B, sugiriendo que no se han sobreestimado dichas OR en el estudio con el grupo control B.

En el análisis específico de factores de riesgo para la bacteriemia por ECBLEE productor de enzimas de la familia CTX-M, los resultados fueron similares.

Aunque este estudio de factores de riesgo debe considerarse un estudio piloto, dado el número de casos estudiados, parece necesario, en pacientes con cuadros clínicos sugestivos de sepsis potencialmente causada por *E. coli* tanto de presentación comunitaria como nosocomial (principalmente, sepsis de origen urinario y biliar), es necesario comprobar si han recibido en los últimos meses cefalosporinas y quinolonas, y en ese caso (al menos en áreas con una situación epidemiológica similar a la nuestra), considerar la posibilidad de que la infección esté causada por cepas productoras de BLEE.

Además, los pacientes seguidos en áreas donde estas infecciones sean prevalentes (consultas externas, como es nuestro caso, pero

eventualmente centros geriátricos u otros, en función de la epidemiología local), y aquellos con sonda urinaria, deben también recibir tratamiento activo frente a estas cepas.

Además, en pacientes que se presenten con sepsis grave o shock es necesario plantearse esta posibilidad aún en ausencia de factores de riesgo, dado que su sensibilidad no es muy elevada, y es una situación en la que el tratamiento empírico es de la mayor importancia para el pronóstico.

Por supuesto, en todos los casos se deberá reevaluar el tratamiento a la vista de la evolución y los datos de la sensibilidad a antimicrobianos, de manera que si se usaron carbapenemas empíricamente y la cepa que se aísla es sensible a antimicrobianos de menor espectro es razonable, como se discutió más arriba, cambiar el tratamiento.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en una sola área sanitaria, por lo que los resultados no serían extrapolables a otras áreas con situaciones epidemiológicas o sanitarias distintas. La epidemiología de las BLEE cambia rápidamente, por lo que los resultados encontrados no tienen por qué representar la situación actual.

La potencia estadística del estudio puede haber sido insuficiente para evaluar determinadas variables pronósticas y factores de riesgo.

En el estudio pronóstico, y al tratarse de un estudio observacional en el que los tratamientos no fueron aleatorizados, podrían existir factores de

confusión no analizados, aunque se han incluido todos los que se han encontrado en estudios previos y los habitualmente considerados en estos estudios.

En cuanto a los factores de riesgo, los subgrupos de pacientes con infección comunitaria y nosocomial fueron demasiado pequeños para evaluar los factores de riesgo de manera independiente para ambos.

6. CONCLUSIONES

1. *Escherichia coli* productor de β -lactamasas de espectro extendido (ECBLEE) es, en la actualidad, una causa importante y creciente de bacteriemia.
2. Los pacientes con bacteriemia producida por ECBLEE fueron mayoritariamente hombres de edad avanzada. Las enfermedades de base más frecuentes fueron la diabetes, las neoplasias y las enfermedades estructurales del tracto urinario. Los orígenes más frecuentes de las bacteriemias fueron el urinario y el biliar.
3. Casi 1 de cada 5 casos fueron de presentación comunitaria en pacientes sin relación previa relevante con los cuidados sanitarios, lo que supone la existencia de infecciones potencialmente graves originadas en la comunidad causadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos habitualmente utilizados para estas infecciones. Entre los casos de presentación comunitaria pero relacionados con los cuidados sanitarios, la mayoría habían estado ingresados previamente en el hospital o provenían de centros de ancianos.

4. Las bacteriemias nosocomiales por ECBLEE afectaron principalmente a pacientes ingresados en áreas de hospitalización convencional y no a áreas de cuidados críticos. Las enfermedades de base grave, y en concreto las neoplasias, fueron más frecuentes entre los pacientes con bacteriemia nosocomial que entre aquellos con bacteriemia comunitaria, en los que fue más habitual la infección urinaria recurrente.
5. Los antimicrobianos más frecuentemente activos entre los evaluados fueron meropenem, amikacina y piperacilina/tazobactam. Dos tercios fueron sensibles a amoxicilina/clavulánico. La resistencia a ciprofloxacino fue muy frecuente.
6. Las características microbiológicas de las cepas del estudio son un reflejo de las cepas de ECBLEE circulantes en nuestra área durante el periodo de estudio. La familia de BLEE más frecuentemente producida fue CTX-M (y específicamente, CTX-M-14), seguida de SHV (sobre todo, SHV-12). La mayoría de las cepas no mostraron relación clonal.
7. El tratamiento empírico de las bacteriemias por ECBLEE fue apropiado sólo en la mitad de los casos; fue algo más frecuente en las comunitarias estrictas que en las nosocomiales.
8. Las variables asociadas de manera independiente con mayor mortalidad entre los pacientes con bacteriemia por ECBLEE fueron el tratamiento empírico con cefalosporinas o quinolonas, la presentación grave (sepsis grave ó shock), y el origen no urinario ni biliar. Asimismo, el tratamiento empírico con cefalosporinas o quinolonas se asoció a

mayor necesidad de cambio de tratamiento por persistencia de la sepsis en los supervivientes.

9. La mortalidad fue baja entre los pacientes que recibieron una carbapenema o un β -lactámico con inhibidor de β -lactamasas. Es necesario estudiar de manera adecuada la potencial utilidad de éstos últimos, ya que su eficacia podría ser mayor a la previamente considerada.
10. Los factores de riesgo para la bacteriemia por ECBLEE fueron el haber recibido recientemente cefalosporinas o quinolonas, y entre los pacientes con bacteriemia por *E. coli*, además, el ser seguido en consultas externas de nuestro centro y el tener una sonda urinaria. Consideramos que estos factores de riesgo deben tenerse en cuenta para el tratamiento empírico de pacientes con sepsis comunitarias y nosocomiales, potencialmente causadas por *E. coli*.

7. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Abbot KC, Napier MG, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial septicemia in patients with end stage renal disease due to diabetes on the renal transplant Waiting list. *J Nephrol.* 2002;15:248.
2. Ahmad M, Urban C, Mariano M, Bradford PA, Calcagni E, Projan SJ, et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 1999;29: 352-5.
3. Alcántar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, Carlos A, Daza C, Pérez-Prado MC, Salcido L, Santos JI, Puche –Aranda CM. Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* with plasmids carrying both SHV-5 and TLA genes. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1067-1074.
4. Álvarez-Lerma F, Gasulla GM, Abad P, Pueyo Pont MJ, Tarrago EE. Efectividad del aislamiento de contacto en el control de bacterias multirresistentes en un servicio de

- medicina intensiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:57-63.
5. American College of Chest Physicians/Society of critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-874.
 6. Arlet G, Rouveau M, Casin I, Bouvet PJ, Lagrange PH, Philippon A. Molecular epidemiology of *Klebsiella Pneumoniae* strain that produce SHV-4 beta- lactamase and which were isolated in 14 French hospitals. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2553-2558.
 7. Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Ros P, Cobo J, Palacios M, Lasheras D, Cantón R. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis*. 2000;30:55-60.
 8. Astiz ME, Rackow EC, Septic shock. *Lancet* 1998;351:1501-1505.
 9. Babini GS, Livermore DM Are SHV beta-lactamases universal in *Klebsiella pneumoniae*? *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Aug;44(8):2230.
 10. Baine WB, Yu W, Summe JP. The epidemiology of elderly Americans for septicemia or bacteremia in 1991-1998.

- Application of Medicare claims data. *An Epidemiol.* 2001;11:118.
11. Baquero F, Reguera JA, Ojeda M, Cantón R, Martínez JL, Martínez- Beltrán J, Martínez-Ferrer M. *Escherichia coli* con resistencia a cefalosporina de tercera generación codificada por beta-lactamasas de tipo plasmídico: primer brote en España. *Rev Esp. Microbiol Clin.* 1988;581-582.
 12. Batchelor M, Hopkins K, Threlfall EJ, Clifton-Hadley FA, Stallwood AD, Davies RH, Liebana E. *bla* (CTX-M) genes in clinical *Salmonella* isolates recovered from humans in England and Wales from 1992 to 2003. *Antimicrobial Agents and Chemother.* 2005;49:1319-1322.
 13. Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection.* 1990;18:294-298.
 14. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis.* 2006;42:925-34.
 15. Ben-Amouda T, Foulon T, Ben-Mahrez K. Involvement of SHV-12 and SHV-2a encoding plasmids in outbreaks of extended-spectrum beta-lactamases -producing *Klebsiella pneumoniae* in a Tunisian neonatal ward. *Microb. Drug Resist.* 2004;10:132-138.

16. Bergogne-Bérézin E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. *Drugs*. 1999;58:51-67.
17. Bertrand X, Hocquet D, Boisson K, Siebor E, Plésiat P, Talon D. Molecular epidemiology of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in a French university-affiliated hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Aug;22(2):128-33.
18. 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.
19. Bin C, Hui W, Renyuan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yingchun X, Yuanjue Z, Minjun C. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Dec;56(4):351-7.
20. Bjorneboe M, Prytz H, Orskov F. Antibodies to intestinal microbes in serum of patients with cirrhosis of the liver. *Lancet*. 1972 Jan 8;1(7741):58-60.
21. Blanco M, Alonso MP, Nicolas-Chanoine MH, Dahbi G, Mora A, Blanco JE, López C, Cortés P, Llagostera M, Leflon-Guibout V, Puentes B, Mamani R, Herrera A, Coira MA, García-Garrote F, Pita JM, Blanco J. Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing extended-spectrum {beta}-lactamases in Lugo (Spain): dissemination of clone O25b:H4-ST131 producing CTX-

- M-15. J Antimicrob Chemother. 2009 Apr 7. (Epub ahead of print).
22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992;101:1644-1655.
 23. Bone RC, Girodzin CJ, Balk RA. Sepsis a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1997;112:235-243.
 24. Bonnet R, Dutour C, Sampaio JL, Chanal C, Sirot D, Labia R, De CC, Sirot J. Novel cefotaximase (CTX-M-16) with increased catalytic efficiency due to substitution Asp 240- ->Gly. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001;45: 2269-2275.
 25. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamase: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:1-14.
 26. Borer A, Gilad J, Menashe G, Peled N, Riesenber K, Schlaeffer F. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in community-acquired bacteremia in Southern Israel. Med Sci Monit. 2002;8: CR44-47.
 27. Bou G, Cartelle M, Tomás M, Canle D, Molina F, Moure R, Eiros JM, Guerrero A. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14 beta-lactamase in different *Escherichia coli* strains in the northwest area of Spain. J. Clin. Microbiol. 2002;40:4030-4036.

28. Boyd DA, Tyler S, Christianson S, McGeeer A, Muller MP, Willey BM, Bryce E, Gardam M, Nordmann P, Mulvey MR. Complete nucleotide sequence of a 92-kilobase plasmid harboring the CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase involved in an outbreak in long-term-care facilities in Toronto, Canada. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48:3758-3764.
29. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microb Rev*. 2001;14:933-51.
30. Briñas L, Moreno MA, Teshager T, Sáenz Y, Porrero MC, Dominguez L, Torres C. Monitoring and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* strains from healthy and sick animals in Spain in 2003. *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. 2005;49:1262-1264.
31. Briñas L, Lantero M, Zarazaga M, Pérez F, Torres C. Outbreak of SHV-5 beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal-pediatric intensive care unit in Spain. *Microb. Drug Resist*. 2004;10:354-358.
32. Briñas L, Moreno MA, Teshager T, Sáenz Y, Porrero MC, Dominguez L, Torres C. Monitoring and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* strains from healthy and sick animals in Spain in 2003. *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. 2005;49:1262-1264.
33. Briñas L, Moreno MA, Zarazaga M, Porrero C, Sáenz Y, García M, Domínguez L, Torres C. Detection of CMY-2, CTX-M-14, and

- SHV-12 beta-lactamases in *Escherichia coli* fecal-sample isolates from healthy chickens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47:2056-2058.
34. Brun-Bruissson C, Doyon F, Carlet J, and de French. Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:617-624.
 35. Brun-Bruissson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000; 26 (Suppl1):64-74.
 36. Brun-Buissson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Asquer M, Dural J: Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet*. 1987; ii 302-6.
 37. Bush K, Singer SB. Effective cooling allows sonication to be used for liberation of beta-lactamases from gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 1989;24:82-84.
 38. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas maltophilia*) as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10 year surveillance study. *Infection*. 2003;31:155.
 39. Cantón R, Oliver A, Coque TM, Varela MC, Pérez-Díaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a 12 year period. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1237-1243.

40. Centers for Disease Control. National nosocomial infection study report. Annual summary of 1979-1982.NMWR.
41. Chanal C, Bonnet R, De Champs C, Sirot D, Labia R, Sirot J. Prevalence of beta-lactamases among 1,072 clinical strains of *Proteus mirabilis*: a 2-year survey in a French hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Jul;44(7):1930-5.
42. Chanawong A, M'Zali FH, Heritage J, Lulitanond A, Hawkey PM. SHV-12, SHV-5, SHV-2a and VEB-1 extended-spectrum beta-lactamases in Gram-negative bacteria isolated in a university hospital in Thailand. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:839-852.
43. Chanawong A, M'Zali FH, Heritage J, Xiong JH, Hawkey PM. Three cefotaximases, CTX-M-9, CTX-M-13, and CTX-M-14, among *enterobacteriaceae* in the People's Republic of China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:630-637.
44. Chanawong A, M'Zali FH, Heritage J, Lulitanond A, Hawkey PM. SHV-12, SHV-5, SHV-2a and VEB-1 extended-spectrum beta-lactamases in Gram-negative bacteria isolated in a university hospital in Thailand. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Dec;48(6):839-52.
45. Charlson ME, Pompei P, Alex KNL, Mackencie CR. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.

46. Chaves J, Ladona MG, Segura C, Coira A, Reig R, Ampurdanes C. SHV-1 beta-lactamase is mainly a chromosomally encoded species-specific enzyme in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45:2856-2861.
47. 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.
48. Cisneros JM, Sánchez-Gonzalez M, Prados MT, Llanos C, Vigil E, Soto-Espinosa B, et al. Hemocultivos en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:135-39.
49. Cisneros Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, y Salavert-Lletí M. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteriemia. Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007 Feb;25(2):111-30.
50. Cisterna Cáncer R. Estudio multicéntrico de bacteriemias. Análisis de 5000 episodios. *Rev Clin Esp* 1997;197:3-21.
51. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Method for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A5 and international supplement M100-S10.2006.

52. Cobo AM, Sáenz A, Poza JJ, Urtasun M, Indakoetxea B, Urtizbera JA, López de Muncain A, Calafell F. A common haplotype associated with the Basque 2362AG --> TCATCT mutation in the muscular calpain-3 gene. *Hum Biol.* 2004 Oct;76(5):731-41.
53. Conçeição T, Brizio A, Duarte A, Lito LM, Cristino JM, Salgado MJ. First description of CTX-M-15- producing *klebsiella pneumoniae* in Portugal. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2005;49:477-478.
54. Coque MT, Novais A, Carattoli A, Poirel L, et al. Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strain expressing extended-spectrum beta-lactamases CTX-M-15. *Emerg Infect Dis* 2008;14:195-200.
55. Costa D, Poeta P, Briñas L, Sáenz Y, Rodrigues J, Torres C. Detection of CTX-M-1 and TEM₅₂ beta-lactamases in *Escherichia coli* strains from healthy pets in Portugal. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:960-961.
56. Critofaro P, Opal SM. The Toll-like receptors and their role in septic shock. *Expert Opin Ther Targets.* 2003;7:603.
57. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase syntesis controlled by infectious R factors in *enterobacteriaceae*. *Nature.* 1965;208:239-241.
58. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T. et al. Surviving sepsis campaing guidelines for manangement of severe sepsis and septic shock. *Crit Care. Med* 2004; 32; 858-

73. Erratum in :Crit Care Med. 2004;32; 1448. Correction of dosage error in tex. Crit Care Med 2004;32:2169-70.
59. Diestra K, Coque TM, Miró E, Oteo J, Nicolau CJ, Campos J, et al. Caracterización y epidemiología molecular de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en once hospitales españoles (2004). Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26: 404-410.
60. Drusano GL. Infection in the intensive care unit: beta-lactamase-mediated resistance among *Enterobacteriaceae* and optimal antimicrobial dosing. Clin Infect Dis. 1998;27 Suppl 1:S111-S116.
61. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, Xie X. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. Intensive Care Med. 2002;28:1718-17-23.
62. 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.
63. Dutour C, Bonnet R, Marchandin H, Boyer M, Chanal C, Sirot D, Sirot J. CTX-M-1, CTX-M3, and CTX-M-14 beta-lactamases from *Enterobacteriaceae* isolated in France. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002;46:534-537.
64. Elliot E, Brink AJ, Van Greune J, et al. In vivo development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by

- Klebsiella pneumoniae* with an extended-spectrum β -lactamase. Clin Infect Dis 2006; 42: e95-98.
65. Endimiani A, Tamborini A, Luzzaro F, Lombardi G, Toniolo A. Epidemiology of bloodstream infections and time to detection of positive blood cultures: an evaluation of the automated BacT/Alert and BACTEC 9240 systems. New Microbiol. 2002 Jan;25(1):9-16.
66. Fernández-Rodríguez A, Reguera JA, Pérez-Díaz JC, Picazo JJ, Baquero F. Primera epidemia española de resistencia plasmídica a cefalosporinas de tercera generación : implicación de SHV-2. Enferm Infec Microbiol Clín. 1992;10:456-461.
67. Frei CR, Wiederhold N, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo simulations. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 621-628.
68. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med. 2002;137:791-97.
69. Gangoue-Pieboji J, Miriagou V, Vourli S, Tzelepi E, Ngassam P, Tzouveleki LS. Emergence of CTX-M-15-producing enterobacteria in Cameroon and characterization of a bla CTX-M-15-carrying element. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49:441-443.

70. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, and Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *An Infect Control*. 1988;16:128-140.
71. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Huges JM. CDC Definitions for nosocomial infections: An *J Infect Control*. 1998;16:128-40.
72. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41:848.
73. Gleckman R, Hibert D. Afebrile bacteriemia: a phenomenon in geriatric patients. *JAMA*. 1982;248:1478-1481.
74. Gniadkouwski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:597-608.
75. Gniadkowski M, Schneider I, Jungwirth R, Hryniewicz W, Bauernfeind A. Ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from three Polish hospitals: identification of three novel TEM-and SHV-5-type extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998;42:514-520.
76. Graff LR, Franklin KK, Witt L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *Am J Med*. 2002;112:204.

77. Gransden WR, Eykyn SE, Phill I, Rowe B. Bacteremia due to *Escherichia coli*: a study of 861 episodes. Rev Infect Dis 1990;12:1008-18.
78. Greenberg BM, Atmar RL, Stager CE, Greenberg SB. Bacteraemia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital. J Infect. 2005;50:288.
79. Grieco MH. Resistencia a los antibióticos. Clin Med Nort 1982;1:25-38.
80. Grupo de trabajo EPINE. Proyecto EPINE 10 años. En Vaqué J, Roselló J, editores. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Barcelona 2001.
81. Gutmann L, Ferre B, Goldstein FW, Rizk N, Pinto-Schuster E, Acar JF, Collatz E. SHV-5, a novel SHV-type beta-lactamase that hydrolyzes broad-spectrum cephalosporins and monobactams. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1989;33:951-956.
82. Harris AD, Kachmer TB, Carmeli Y, Samore SH. Methodological principles of case-control studies that analysed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. Clin Infect Dis. 2001; 32:1055-61.
83. Helfand MS, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases in multidrug-resistant *Escherichia coli*: changing the therapy for

- hospital-acquired and community-acquired infections. Clin Infect Dis 2006; 43:1415-6.
84. Heritage J, M'Zali FH, Gascoyne-Binzi D, Hawkey PM. Evolution and spread of SHV extended-spectrum beta-lactamases in gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 1999;44:309-318.
 85. Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A, 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: 2122-2125.
 86. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de beta lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH 2000). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:77-82.
 87. Hernández JR, Velasco C, Romero L, Martínez-Martínez L, Pascual A. Comparative in vitro activity of ertapenem against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated in Spain. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 457-459.
 88. Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Wong SS, Young K. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. Scand J Infect Dis. 2002;34(8):567-73.

89. Hyle EP, Adam DL, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautembach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Arch Intern Med*. 2005;165:1375-80.
90. Ideses D, Gophna U, Paitan Y, et al. A degenerate type III secretion system from septicemia *Escherichia coli* contribuyes to pathgenesis. *J Bacteriol*. 2005;187:8164.
91. Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*. 2005;352:380-391.
92. Jacoby GA, Vacheva-Dobrevsky R. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases in Sofia, Bulgaria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Jun;22(6):385-8.
93. Javaloyas M, García-Somoza D, Gudiol F. [Bacteremia due to *Escherichia coli*: epidemiological analysis and sensitivity to antibiotics in a county hospital] *Med Clin (Barc)*. 2003 Feb 8;120(4):125-7.
94. Javaloyas M, Garcia-Somoza D, Gudiol F. Epidemiology and prognosis of bacteremia: a 10-y study in a community hospital. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(6):436-41.
95. Jeong SH, Bae IK, Lee JH, Sohn SG, Kang GH, Jeon GJ, Kim YH, Jeong BC, Lee SH. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases produced by clinical

- isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* from a Korean nationwide survey. J Clin Microbiol. 2004;42 (7):2902-6.
96. Johnson DM, Biendbach DJ, Jones RN. Potency and antimicrobial spectrum update for piperacilin/tazobactam (2000): Emphasis on its activity against resistant organisms populations and generally untested species causing community-acquired respiratory tract infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002;43:49-60.
 97. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of acinetobacter. Clin Microbiol Infect. 2005;11:868.
 98. Kallman O, Lundberg C, Wretlind B, Ortqvist A. Gram-negative bacteria from patients seeking medical advice in Stockholm after the tsunami catastrophe. Scand J Infect Dis. 2006;38:448.
 99. Kang CI, 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.
 100. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:760.
 101. Kang CI, Song JH, Oh WS, Ko KS, Chung DR, Peck KR; Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study Group. Clinical outcomes and risk factors of

- community-acquired pneumonia caused by gram-negative bacilli. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Aug;27(8):657-61.
102. Karchmer TB, Carmeli Y, Samore SH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1055–1061.
103. Karim A, Poirel L, Nagarajan S, Nordmann P. Plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-3 like) from India and gene association with insertion sequence ISEcp1. *FEMS Microbiol Lett*. 2001;201:237-241.
104. Karisik E, Ellington MJ, Pike R, Livermore DM, Woodford N. Development of high-level ceftazidime resistance via single-base substitutions of bla in hyper-mutable *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:803-806.
105. Karisik E, Ellington MJ, Pike R, Warren RE, Livermore DM, Woodford N. Molecular characterization of plasmid encoding CTX-M-15 beta-lactamases from *Escherichia coli* strains in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:665-8.
106. Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS. Clinical implications of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Hosp Infect*. 2002 Oct;52(2):99-106.
107. Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS. Clinical implications of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella*

- pneumoniae bacteraemia*. J Hosp Infect. 2002 Oct;52(2):99-106.
108. Kim J, Kwon Y, Pai H, Kim JW, Cho DT. Survey of *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases: prevalence of SHV-12 and SHV-2a in Korea. J Clin Microbiol. 1998;36:1446-1449.
109. Kim J, Lim YM, Jeong YS, Seol SY. Occurrence of CTX-M-3, CTX-M-15, CTX-M-14, and CTX-M-9 extended-spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* clinical isolates in Korea. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005; 49:1572-1575.
110. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: Epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemoter. 2002;46:1481-1495.
111. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1985;28:302-307.
112. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34:1589.
113. Laskai Y, Severino M, Perilli M, Amicosante G, Bonfiglio G, Stefani S. First identification of an SHV-12 extended-spectrum

- beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Italy. J Antimicrob Chemother. 2000;45:349-351.
114. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis. 2001;32:1162-71.
115. Lawlor MS, Hsu J, Rick PD, Miller VL. Identification of *Klebsiella pneumoniae* virulence determinants using an intranasal infection model. Mol Microbiol. 2005;58:1054.
116. Lee SH, Kim J, Shin SH, An YJ, Choi YW, Jung YC, Jung HI, Sohn ES, Jeong SH, Lee KJ. Dissemination of SHV-12 and characterization of new AmpC-type beta-lactamase genes among clinical isolates of *enterobacter* species in Korea. J Clin Microbiol. 2003;41:2477-2482.
117. Lee SO, Lee ES, Park SY, Kim SY, Seo YH, Cho YK. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004 Oct;25(10):832-7.
118. Leflon-Guibout V, Jurand C, Bonacorsi S, Espinasse F, Guelfi MC, Duportail F, Heym B, Bingen E, Nicolas-Chanoine MH. Emergence and spread of three clonally related virulent isolates of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* with variable resistance to aminoglycosides and tetracycline in a French

- geriatric hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48:3736-3742.
119. Levi M, Cate HT, Poll T, Deventer SJH. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA*. 1993;270:975-979.
120. Lin WJ, Yeh WC. Implication of Toll-like receptor and tumor necrosis factor alpha signaling in septic shock. *Shock* 2005;24:206.
121. Ling MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect* 2003; 53: 39-45.
122. Lipsky AB, Berend AR, Deery G, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39:885-910.
123. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol. Rev*. 1995;8:557-584.
124. Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:849.
125. Lyerly DM, Kreger AS. Importance of *serratia* protease in the pathogenesis of experimental *Serratia marcescens* pneumonia. *Infect Immun*. 1983;40:113.

126. M'Zali FH, Heritage J, Gascoine-Binzi DM, Denton M, Todd NJ, Hawkey PM. Transcontinental importation into the UK of *Escherichia coli* expressing a plasmid-mediated AmpC-type beta-lactamase exposed during an outbreak of SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in Leeds hospital. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:823-831.
127. Ma L, Ishii Y, Chang FY, Yamaguchi K, Ho M, Siu LK. CTX-M-14, a plasmid-mediated CTX-M type extended-spectrum beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Cherotherapy.* 2002;46:1985-1988.
128. Ma L, Matsuo H, Ishii Y, Yamaguchi K. Characterization of cefotaxime-resistant *Escherichia coli* isolates from a nosocomial outbreak at three geriatric hospitals. *J Infect Chemother.* 2002;8:155-162.
129. MacGowan A. Breakpoints for extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1): 166-168.
130. Macgowan AP; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov;62 Suppl 2:ii105-14.
131. Marchandin H, Carriere C, Sirot D, Pierre HJ, Darbas H. TEM-24 produced by four different species of *Enterobacteriaceae*, including *Providencia rettgeri* in a single patient. *Antimicrobial Agents and Cherotherapy.* 1999;43:2069-2073.

132. Marchese A, Arlet G, Schito GC, Lagrange PH, Philippon A. Detection of SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:245-248.
133. Marra AR, Bearman GM, Wenzel RP, Edmond MB. Comparison of severity of illness scoring systems for patients with nosocomial bloodstream infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Infect Dis*. 2006 Aug 17;6:132.
134. Martínez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, López F, et al. Prior use of carbapenem may be a significant risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella spp.* In patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1082-5.
135. Matthew M, Harris AM, Marshall MJ, Ross GW. The use of analytical isoelectric focusing for detection and identification of beta-lactamases. *J Gen Microbiol*. 1975;88:169-178.
136. May AK, Gleason TG, Sawyer RG, Pruett TL. Contribution of *Escherichia coli* alpha-hemolysin to bacterial virulence and intraperitoneal alterations in peritonitis. *Infect Immun*. 2000;68:176.
137. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med*. 1962;110:847-55.

138. McCue JD. gram-negative bacillary bacteremia in the elderly: incidence, ecology, etiology, and mortality. *J Am Geriatr Soc.* 1987;35:213.
139. 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 Sep;55(3):254-9. Epub 2007 Jun 14.
140. Metan G, Zarakolu P, Cakir B, Hascelik G, Uzun O. Clinical outcomes and therapeutic options of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Sep;26(3):254-7.
141. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ: Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to late-generation cephalosporins. *Annals Intern Med.* 1993;119:353-8.
142. Miranda G, Castro N, Leanos B, Valenzuela A, Garza-Ramos U, Rojas T, Solorzano F, Chihu L, Silva J. Clonal and horizontal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* expressing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in a Mexican pediatric hospital. *Clin Microbiol.* 2004;42:30-35.
143. Mock CN, Jurkovich GJ, Dries DJ, Maier RV. Clinical significance of antibiotic endotoxin-releasing properties in trauma patients. *Arch Surg.* 1995;130:1234-1241.

144. Moubareck C, Daoud Z, Hakime NI, Hamze M, Mangeney N, Matta H, Mkhbat JE, Rohban R, Sarkis DK, Doucet-Populaire F. Countrywide spread of community-and hospital- acquired extended-spectrum TEM-type beta-lactamase CTX-M-15-producing *Enterobacteriaceae* in Lebanon. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3309-3313.
145. Mulgrave L, Attwood PV. Characterization of an SHV-5 related extended broad-spectrum beta-lactamase in *Enterobacteriaceae* from Western Australia. *Pathology*. 1993;25:71-75.
146. Mulvey MR, Bryce E, Boyd D, Ofner-Agostini M, Christianson S, Simor AE, Paton S. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* in Canadian hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48:1204-1214.
147. Munday CJ, Xiong J, Li C, Shen D, Hawkey PM. Dissemination of CTX-M type beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* isolates in the People's Republic of China. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23:175-180.
148. Mylotte JM, Pisano MA, Ram S, Nakasato S, Rotella D. Validation of a bacteremia prediction model. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995 Apr;16(4):203-9.
149. Mylotte JM, Tayra A, Goodnough S. Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents: evaluation in a large cohort from multiple homes. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1489.

150. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med.* 1989;169:823.
151. Nauvmoski L, Quinn JP, Miyashiro D et al. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum beta-lactamase in isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemoter.* 1992;36:1991-1996.
152. Neonakis IK, Scoulica EV, Dimitriou SK, Gikas AI, Tselentis YJ. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases produced by clinical isolates in a university hospital in Greece: detection of SHV-5 in *Pseudomonas aeruginosas* and prevalence of SHV-12. *Microb Drug Resist.* 2003;9:161-165.
153. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Caniça MM, Park YJ, Lavigne JP, Pitout J, Johnson JR Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Feb;61(2):273-81.
154. Nuesch-Inderbinen MT, Kayser FH, Hachler H. Survey and molecular genetics of SHV beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* in Switzerland: two novel enzymes, SHV-11 and SHV-12. *Antimicrobial Agents and Chemother.* 1997;41:943-949.

155. Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi I, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2359–2366.
156. Pai H, Lyu S, Lee JH, Kim J, Kwon Y, Kim JW, Choe KW. Survey of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: prevalence of TEM-52 in Korea. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1758-1763.
157. Palasubramaniam S, Subramaniam G, Muniandy S, Parasakthi N. SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase from *Klebsiella pneumoniae* associated with a nosocomial outbreak in a paediatric oncology unit in Malaysia. *Int J Infect Dis*. 2005 May;9(3):170-2.
158. Palucha A, Mikiewicz B, Gniadkowski M. Diversification of *Escherichia coli* expressing an SHV-type extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) during a hospital outbreak: emergence of an ESBL-hyperproducing strain resistant to extended-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents and Chemother*. 1999;43:393-396.
159. Paterson D, Singh N, Rihs J, Squier Ch, Rihs B. Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit. *Clin Infect Dis*. 2001;33:126-128.

160. Paterson D.L, Yu VL. Extended –spectrum β -lactamases: a call for improved detection and control. Clin Infect Dis. 1999;29:1419-22.
161. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005;18:657-86.
162. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol. 2001;39:2206-12.
163. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia : implications of production of extended-spectrum-beta-lactamases. Clin Infect Dis. 2004;39:31-7.
164. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Wen-Chien Ko, Goossens H, Gottberg AV et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum β -lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. Clin Infect Dis. 2000;30:473-8.
165. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J, Ariza J, Gudiol F. Epidemiology and successful control of large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:53-8.

166. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J, Ariza J, Gudiol F. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect.* 2001 Jan;47(1):53-9.
167. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, Roiz MP Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Oct;60(4):855-63.
168. Perilli M, Dell'Amico E, Segatore B, de Massis MR, Bianchi C, Luzzaro F, Rossolini GM, Toniolo A, Nicoletti G, Amicosante G. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases produced by nosocomial isolates of *enterobacteriaceae* from an Italian nationwide survey. *J Clin Microbiol.* 2002;40:611-614.
169. Pillary T, Pillary DG, Adhikari M, Sturm AW. Piperacillin/tazobactam in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections in neonates. *Am J Perinatol.* 1998;15:47-51.
170. Pitout J, Nanson N, Church D, Laupland K. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli* producing extended-espectrum beta-lactamases: importance of community isolates with *bla_{CTX-M}* genes. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1736-1741.

171. Pitout JD, Gregson DB, Church DL, Elsayed S, Laupland KB. Community-wide outbreaks of clonally related CTX-M-14 beta-lactamase producing *Escherichia coli* strains in the Calgary health region. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2844-9.
172. Pitout JD, Hossain A, Hanson ND. Phenotypic and molecular detection of CTX-M-beta-lactamases produced by *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* *J Clin Microbiol*. 2004;42:5715-5721.
173. Pitout JD, Normann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in the community. *J Antimicrob Chemoter*. 2005;56:52-9.
174. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med*. 1995 Jun 12; 155(11):1177-84.
175. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella spp.* nosocomial pathogens epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:589-603.
176. Pujol M, Peña C. El significado clínico de las beta-lactamasas de espectro extendido. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2003;21(2):69-71.
177. Quelle LS, Catalano M. Efficacy of two DNA finger printing methods for typing *Acinetobacter baumannii* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001;39:215-223.

178. Rex JH, Walksh TJ, Sobel JD, et cols. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. CID. 2000;30:662-678.
179. Rice LB, Eckstein EC, De Vente J, Sales DM: Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center Clin Infect Dis. 1996;23:118-24.
180. Roantree, R. J. , and Rantz, L. A. , Effect of the peritoneal fluid of the guinea pig on strains of enteric bacilli. J. Clin. Invest., 39, 72 (1960).
181. Rodríguez-Baño J, Domínguez MA, Millán AB, Borraz C, González MP, Almirante B, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, health care-associated and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain. Clin Microbiol Infect (en prensa).
182. Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, Díaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1142-1149.
183. Rodriguez-Baño J, Navarro MD, Romero L et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. Clin Infect Dis. 2006;42:37-45.

184. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in non hospitalized patients J Clin Microbiol 2004; 42:1089-94.
185. Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care:a clinical perspective. Clin Microbiol Infect 2008;(supl.1):104-110.
186. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008; 6:671-683.
187. Rodríguez-Baño J, Paterson DL. A change in the epidemiology of infections Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organisms.Clin Infect Dis. 2006;42:935-7.
188. Rodríguez-Baño J,Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tórtola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Peña C, Llanos AC, Cantón R, Pascual A.Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Arch Intern Med 2008 sep 22; 168 (17):1897-902.
189. Romero L, López L, Martínez-Martínez L, Guerra B, Hernández JR, Pascual A. Characterization of the first C TX-M-14-producing *Salmonella enterica* serotype Enteritidis isolate. JAntimicrob Chemother. 2004; 53:1113-114.
190. Romero L, López L, Rodríguez Baño J, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Pascual A. Long- term study of the frequency of

- ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. Clin Microbiol Infect 2005; 11:625-31.
191. Romero Pérez L, López L, Rodríguez baño J, Pascual A. Effect of inoculum size on the activity of betalactams and betalactams and betalactam-inhibitors against SHV,TEM, and CTX-M producing *Enterobacteriaceae* (abstract P473). European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Copenhagen, Denmark). Clin Microbiol Infect 2005;11 (Suppl 2):122.
192. Rozalski A, Sidorczyk Z, Kotelko K. Potencial virulence factors of proteus bacilli. Microbiol Mol Biol Rev 1997;61:65.
193. Sabaté M, Tarrago R, Navarro F, Miró E, Verges C, Barbe J, Prats G. Cloning and sequense of the gene encoding a novel cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamase (CTX-M-9) from *Escherichia coli* in Spain. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000; 44:1970-1973.
194. Saladin M, Cao VT, Lambert T, Donay JL, hermann JL, Ould-Hocine Z, Verdet C, Delisle F, Philippon A, Arlet G. Diversity of CTX-M beta-lactamases and their promoter regions from *Enterobacteriaceae* isolated in three Parisian hospitals. FEMS Microbiol. Lett.2002;209:161-168.
195. Salso S, Culebras E, Andrade R, Picazo JJ. Outbreak of TEM-24-producing *Enterobacter aerogenes* in a Spanish hospital. Microb Drug Resist. 2003 Fall;9(3):299-305.

196. Sandrea-Toledo L, Paz-Montes A, Piña-Reyes E, Perozo-Mena A. Extended-spectrum β -lactamase producers isolated from hemocultures at the University Hospital in Venezuela. *Kasmera* v. 35 n.1 Maracaibo jun. 2007.
197. 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: 913-920.
198. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Apr;50(4):1257-62.
199. Shiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiology investigation. *Clin Infect Dis*. 1996;174: 529-536.
200. Shmueli H, Pitlik S, Yahav J, et al. Seven-year study of bacteremia in hospitalized patients on chronic hemodialysis in a single tertiary hospital. *Ren Fail*. 2003;25:579.
201. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, Giladi M. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the

- spectrum of acquisition of bacteremia. Clin Infect Dis. 2002;34:1431-39.
202. Siu LK, Lu PL, Hsueh PR, Lin FM, Chang SC, Luh KT, Ho M, Lee CY. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric oncology ward: clinical features and identification of different plasmids carrying both SHV-5 and TEM-1 genes. J Clin Microbiol. 1999;37:4020-4027.
203. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gramnegative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. Int J Infect Dis. 2006;10: 320.
204. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases 5th edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA. 2000;773-805.
205. Soge OO, Adeniyi BA, Roberts MC. New antibiotic resistance genes associated with CTX-M plasmids from uropathogenic Nigerian *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2006 Nov;58(5):1048-53.
206. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis. 2003;37:997-1005.
207. Sparwasser T, Miethke T, Lipford G, et al. Bacterial DNA causes septic shock. Nature. 1997;386:336.

208. Sternm MJ, Ames, GF, Smith NH, Robinson EC, and Higgings CF. Repetitive extragenic palindromic sequences: a major component of the bacterial genome, *Cell*. 37. 1015-1026. 1984.
209. Stürenburg E, Lang M, Horstkotte MA, Laufs R, Mack D. Evaluation of the MicroScan ESBL plus confirmation panel for detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of oxyimino-cephalosporin-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Nov;54(5):870-5.
210. Szabó D, Filetóth Z, Szentandrassy J, Némedi M, Tóth E, Jeney C, Kispál G, Rozgonyi F. Molecular epidemiology of a cluster of cases due to *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in the premature intensive care unit of a Hungarian hospital. *J Clin Microbiol*. 1999 Dec;37(12):4167-9.
211. Telenti Asensio A, Telenti Rodriguez WR. Septicemia y shock séptico. *Enfer Inf y Microbiolog Clínica*. 1992;1:279-284.
212. Tenover, F.C., Arbeit, R.D., Goering, R.V., Mickelsen, P.A., Murray, B.E., Persing, D.H. and Swaminathan, B. Interpreting chromosomal DNA restriction pattern produced by pulse-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol*. 44. 2233-2239. 1995.
213. Teshager T, Domínguez L, Moreno MA, Saénz Y, Torres C, Cardeñosa S. Isolation of an SHV-12 beta-lactamase-

- producing *Escherichia coli* strain from a dog with recurrent urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Dec;44(12):3483-4.
214. Thomsen RW, Hundborg HH, et al. Diabetes mellitus as risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to *enterobacteria*: a year, population-based study among adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:628.
215. Tong MC, Yue V, Lee KY, Wong TK, Cheung DM, Leung EK, Hasselt CA. Teenage implantees: experience in Hong Kong Chinese. *Cochlear Implants Int.* 2004 Sep;5 Suppl 1:162-5.
216. Torradadella de Reynoso P, Gimenez Pérez M. Diagnóstico y tratamiento de los grandes Síndromes en Patología Infecciosa. *Medicina Interna.* 2000;2:2885-2892.
217. Torradadella de Reynoso P, Salgado Remigio A. Nuevos tratamientos de la sepsis grave. Una encrucijada científica, económica y ética. *Med Clinic (Barc)* 1999; 113: 18-19.
218. Torradadella de Reynoso P. Bacteriemias y Shock séptico. *Farreras 15ª edición* 2004;(2) 2285-2289.
219. Tumbarello M, Spanu T, Sanguineti M, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factor, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:498-504.

220. Vahaboglu H, Oztürk R, Aygün G, Coşkun F, Yaman A, Kaygusuz A, Leblebicioglu H, Balik I, Aydın K, Otkun M. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Oct;41(10):2265-9.
221. Valenzuela de Silva EM, Mantilla Anaya JR, Reguero Reza MT, González Mejía EB, Pulido Manrique IY, Darío Llerena I, Velandia D. Detection of CTX-M-1, CTX-M-15, and CTX-M-2 in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Bogota, Colombia. *J Clin Microbiol.* 2006 May;44(5):1919-20.
222. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, Serrate G, Freixas N, Morera MA, Font B, Segura F, Garau J. Bloodstream infections in adults: Importance of healthcare-associated infections. *J. Infect.* 2008;56:27-34.
223. Valverde A, Grill F, Coque TM, Pintado V, Baquero F, Cantón R, Cobo J. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum- β -lactamase-producing organisms in household contacts of infected community Patients. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2796–2799.
224. Vatopoulos AC, Philippon A, Tzouvelekis LS, Komninou Z, Legakis NJ. Prevalence of a transferable SHV-5 type beta-lactamase in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Greece. *J Antimicrob Chemother.* 1990 Nov;26(5):635-48.

225. Vázquez J, Mendoza MC, Viejo G, Méndez JF. Survey of *Escherichia coli* septicemia over a six-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:110-7.
226. Velasco C, Romero L, Martínez JM, Rodríguez Baño J, Pascual A. Análisis of plasmoids encoding extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) from *Escherichia coli* isolated from non-hospitalised patients in Seville. *Int J Antimicrob Agents* 2007 Jan;29(1):89-92.
227. Velasco E, Byington R, Martins CA, Schirmer M, Dias LM, Gonçalves VM. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Mar;22(3):137-43.
228. Versalovic, J. Koeuth, T. and Lupsiki, J.R. Distribution of repetitive DNA sequences in eubacteria and application of fingerprint of bacterial genomes. *Nucleic Acids Res*. 19. 6823-6831. 1991.
229. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gramnegative bacilli other *P.aeruginosa* .*QJM*. 2003;96:227.
230. Waisbren BA, Brown I.A factor in the serum of patients with persisting infection that inhibits the bactericidal activity of normal serum against the organism that is causing the infection. *J Immunol*. 1966 Sep;97(3):431-7

231. Weeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med.* 1999;340:207-214.
232. Weill FX, Lailier R, Praud K, Kérouanton A, Fabre L, Brisabois A, Grimont PA, Cloeckaert A. Emergence of extended-spectrum-beta-lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *J Clin Microbiol.* 2004 Dec;42(12):5767-73.
233. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteriemia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24: 584-602.
234. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Natathan C, Bush K et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA.* 1999;281:517-23.
235. Winocur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N, Variations in the prevalence of strain expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the America, and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis.* 2001;32(suppl 2):S94-S103.
236. Wisplinghoff H, Bischoff T, Talent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide study. *Clin Infect Dis.* 2004;39:309-17.

237. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Weenan AM, Lee N, Pegues DA, et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. Clin Infect Dis. 2002;34:135-46.
238. Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME, Turton J, Fagan EJ, James Johnson AP, et al. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. J Antimicrob Chemother. 2004;54:735-43.
239. Yan JJ, Ko WC, Tsai SH, Wu HM, Jin YT, Wu JJ. Dissemination of CTX-M-3 and CMY-2 beta-lactamases among clinical isolates of *Escherichia coli* in southern Taiwan. J Clin Microbiol. 2000 Dec;38(12):4320-5.
240. Yates C, Amyes S. Extended-spectrum beta-lactamases in non-typhoidal *Salmonella* spp. isolated in the UK are now a reality: why the late arrival? J Antimicrob Chemother. 2005 Aug;56(2):262-4.
241. Young LS, Armstrong D. Human immunity to *Pseudomonas aeruginosa*. I. In-vitro interaction of bacteria, polymorphonuclear leukocytes, and serum factors. J Infect Dis. 1972 Sep;126(3):257-76.

8. PUBLICACIONES

Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli* in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge

Jesús Rodríguez-Baño,^{1,3} María D. Navarro,¹ Luisa Romero,² Miguel A. Muniain,^{1,3} Marina de Cueto,² María J. Ríos,¹ José R. Hernández,² and Alvaro Pascual^{2,4}

¹Sección de Enfermedades Infecciosas and ²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, and ³Departamento de Medicina and ⁴Departamento de Microbiología, Universidad de Sevilla, Seville, Spain

(See the editorial commentary by Helfand and Bonomo on pages 1415–6)

Background. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)–producing *Escherichia coli*, particularly those producing CTX-M types of ESBL, are emerging pathogens. Bacteremia caused by these organisms represents a clinical challenge, because the organisms are frequently resistant to the antimicrobials recommended for treatment of patients with suspected *E. coli* sepsis.

Methods. A cohort study was performed that included all episodes of bloodstream infection due to ESBL-producing *E. coli* during the period from January 2001 through March 2005. Data on predisposing factors, clinical presentation, and outcome were collected. ESBLs were characterized using isoelectric focusing, polymerase chain reaction, and sequencing.

Results. Forty-three episodes (8.8% of cases of bacteremia due to *E. coli*) were included; 70% of the isolates produced a CTX-M type of ESBL. The most frequent origins of infection were the urinary (46%) and biliary tracts (21%). Acquisition was nosocomial in 21 cases (49%), health care associated in 14 cases (32%), and strictly community acquired in 8 cases (19%). Thirty-eight percent and 25% of patients had obstructive diseases of the urinary and biliary tracts, respectively, and 38% had recently received antimicrobials. Nine patients (21%) died. Compared with β -lactam/ β -lactamase–inhibitor and carbapenem-based regimens, empirical therapy with cephalosporins or fluoroquinolones was associated with a higher mortality rate (9% vs. 35%; $P = .05$) and needed to be changed more frequently (24% vs. 78%; $P = .001$).

Conclusions. ESBL-producing *E. coli* is a significant cause of bloodstream infection in hospitalized and non-hospitalized patients in the context of the emergence of CTX-M enzymes. Empirical treatment of sepsis potentially caused by *E. coli* may need to be reconsidered in areas where such ESBL-producing isolates are present.

Extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) are plasmid-encoded β -lactamases that confer resistance to penicillins, cephalosporins, and aztreonam. They are frequently found in *Klebsiella* species, *Escherichia coli*, and other enterobacteria [1]. Antimicrobial therapy for infections caused by ESBL-producing organisms presents an additional challenge, because these organisms are also often resistant to other antimicrobials, such as trimethoprim-sulfamethoxazole, aminoglycosides, and fluoro-

quinolones. Until recently, the major problems posed by ESBL-producing organisms were related to nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae*, which produced mainly the TEM and SHV types of ESBL [1]. However, in recent years and throughout most of the world, ESBL-producing *E. coli*—particularly strains producing CTX-M types of ESBL—have dramatically increased as a cause of infection [1, 2]. In contrast with infection caused by ESBL-producing *K. pneumoniae*, approximately one-half of infections caused by ESBL-producing *E. coli* affect nonhospitalized patients [3–7]. In addition, the epidemiology of infections caused by CTX-M–producing isolates has been shown to be different from infections due to TEM- or SHV-producing types of ESBLs: genes encoding CTX-M enzymes are associated with mobile genetic elements that favor the ease with which these enzymes spread through the community [7];

Received 2 June 2006; accepted 31 July 2006; electronically published 25 October 2006.

Reprints or correspondence: Dr. Jesús Rodríguez-Baño, Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Avda. Dr Fedriani, 3, 41071 Sevilla, Spain (jrb@nacom.es).

Clinical Infectious Diseases 2006;43:1407–14

© 2006 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2006/4311-0005\$15.00

also, organisms producing CTX-M enzymes have been less frequently associated with clonal spread than those producing SHV or TEM ESBLs [8, 9].

Cephalosporins and fluoroquinolones are recommended as first-line empirical therapies for the treatment of community-acquired and nosocomially acquired sepsis originating in the urinary tract, polymicrobial soft-tissue infections, and intra-abdominal infections [10–12]. These recommendations would be challenged if a significant proportion of such infections turned out to be caused by ESBL-producing *E. coli*. In fact, recent data from our area indicate that 12%–16% of patients with infections due to ESBL-producing *E. coli* are bacteremic [8, 9]. However, little is known about the frequency of, risk factors for, and clinical features of bloodstream infection due to ESBL-producing *E. coli* in the context of the emergence of CTX-M enzymes. Therefore, we performed this study with the objective of analyzing the clinical and molecular epidemiology, predisposing factors, clinical features, and outcomes of bloodstream infections due to ESBL-producing *E. coli*.

METHODS

Site

The study was conducted in the Hospital Universitario Virgen Macarena, a 950-bed teaching hospital providing acute care for a population of 550,000 persons in Seville, Spain.

Study Design and Patients

A prospective cohort study was designed to include all episodes of bacteremia due to ESBL-producing *E. coli* that occurred during the period from January 2001 through March 2005. Cases were detected through the daily review of blood culture results. Demographic features and predisposing factors were obtained by reviewing the hospital and primary care clinical charts and interviewing, in all cases, the patient or their closest relatives, using a previously tested, structured questionnaire [8]. The outcome was assessed prospectively. The following data were collected: age, sex, admission to any hospital during the previous year, nursing home residency, receipt of hemodialysis, home care, other types of health care contact, comorbidities, severity of underlying diseases [13, 14], surgery during the previous year, use of a vascular or urinary catheter, other invasive procedures performed during the previous 2 weeks, receipt of antimicrobial agents in the previous 2 months, source of bacteremia (determined using the Centers for Disease Control and Prevention [CDC] criteria [15]), acute severity of disease at presentation (according to the Pitt score [16]), presence of severe sepsis or septic shock [17], antimicrobial treatment received, and outcome.

The study was observational; however, all episodes of bacteremia in our hospital are notified and followed up by a clinical microbiologist or infectious diseases physician. Changes in an-

timicrobial treatment and general management were advised if considered necessary. The study was approved by the local ethics committee.

Definitions

Bloodstream infections were primarily classified as nosocomially or community acquired, in accordance with the classic CDC criteria [15]. Episodes of community-acquired bacteremia, in accordance with CDC criteria, were further classified as health care associated if any of the following criteria were present [18]: >48-h hospital admission during the previous 90 days, receipt of hemodialysis, receipt of intravenous medication or home wound care in the previous 30 days, and residence in a nursing home or long-term care facility. Otherwise, cases were considered to be strictly community acquired. Underlying diseases were defined on the basis of standard criteria. Antimicrobial treatment was considered to be empirical if it was administered before susceptibility data were available. Empirical treatment was defined as inappropriate when an active antimicrobial agent (as determined by in vitro susceptibility testing) prescribed at the usual recommended dose had not been administered during the first 48 h. Oxyimino- β -lactams (cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, and aztreonam) were considered to be inappropriate regardless of the MIC. A change in empirical therapy was considered to be necessary and was recommended when the 2 following criteria were met: the patient had persistent signs of sepsis by the date when susceptibility data became available, and the organism demonstrated in vitro resistance to the administered antimicrobial. Crude mortality included all causes of death during admission; 14-day mortality included all deaths within 14 days after the date of the first positive blood culture result.

Microbiologic Studies

Bacterial strains and susceptibility assays. The first isolate obtained during each episode was studied. Identification was determined by the Vitek 2 system and API 20E strips (bioMérieux). ESBL production was screened and confirmed in accordance with CLSI standards [19]. The in vitro activity of antimicrobial agents was determined using a microdilution assay [19]. ESBL-producing organisms were considered to be multidrug resistant if they demonstrated in vitro resistance to ≥ 3 of the following agents: amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin, gentamicin, amikacin, and trimethoprim-sulfamethoxazole.

Molecular typing. The clonal relationship between the isolates was determined by repetitive extragenic palindromic (REP)-PCR, as described elsewhere [20]. Isolates were considered to be clonally related when band patterns differed by < 3 bands. Isolates that were determined to be clonally related by REP-PCR were also studied by PFGE [21] using *Xba*I endo-

nuclease (Roche Applied Sciences), and the findings were interpreted in the manner described by Tenover et al. [22].

β -Lactamase characterization. Isoelectric focusing [23–25] and PCR were used for the preliminary characterization of β -lactamases and β -lactamase genes, respectively. The presence of bla_{TEM} , bla_{SHV} , and bla_{CTX-M} in each organism was studied by PCR, as described elsewhere [26]. Oligonucleotide primers designed to amplify the genes that encode the most-common subgroups in the ESBL families were used [26–28]. *E. coli* J53 Rif-R was used as a negative control. Amplicons were sequenced in an external center (DNA Automatic Sequencing Service, Consejo Superior de Investigaciones Científicas; Madrid, Spain), which is equipped with an ABI PRISM 377 sequencer (Applied Biosystems). Sequences were analyzed using the Chromas application, the Basic Local Alignment Search Tool [29], and the Traduction Multiple program [30].

Statistical Analysis

Continuous variables were compared using the Mann Whitney *U* test. Categorical variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate. Relative risks for mortality and 95% CIs were calculated. Adjusted ORs were calculated using logistic regression analysis. The data were analyzed using the SPSS software package (SPSS).

RESULTS

Epidemiology of bacteremia due to ESBL-producing *E. coli*.

During the study period, there were 43 cases of bloodstream infection caused by ESBL-producing *E. coli*, and all cases were included in our study. One patient experienced 2 episodes separated by a 3-month interval. The distribution of the cases throughout the study period is shown in figure 1. The number of cases per year increased from 6 cases in 2001 to 16 cases in 2004. Twenty-two cases (51%) were community acquired, as defined using CDC criteria. During the study period, 8.8% of the episodes of bacteremia due to *E. coli* were caused by ESBL-producing isolates (12.9% and 6.5% of nosocomially and community-acquired episodes of *E. coli* bacteremia, respectively).

Of the 21 nosocomially acquired cases, 11 (52%) were in a medical service, 9 (43%) were in a surgical service, and 1 (5%) was in the intensive care unit (ICU). The median duration of the previous hospital stay was 26 days (range, 4–58 days). Of the 22 community-acquired cases, 14 were considered to be health care associated (32% of the total series), and 8 (19%) were considered to be strictly community acquired. Among the 14 patients with health care-associated episodes, 13 had been previously admitted to the hospital, 3 were nursing home residents, and 1 received hemodialysis.

Features of the case patients, according to acquisition category, are shown in table 1. In brief, patients with strictly community- and health care-associated episodes of infection

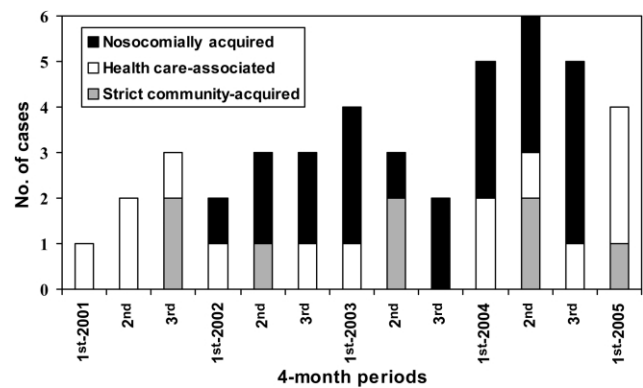


Figure 1. Distribution of episodes of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* during the study period, according to acquisition.

had very similar characteristics, but some differences were found between patients with nosocomial episodes and those with strictly community-acquired episodes: severe underlying disease, neoplasia, and previous use of antimicrobials (particularly oxyimino- β -lactams) were more common among patients with nosocomial episodes of infection, whereas recurrent urinary tract infections were more common among patients with strictly community-acquired episodes.

Types of ESBL and molecular epidemiology. Susceptibility results and types of ESBL produced by the isolates are shown in table 2. ESBLs and their molecular relationships were studied in 37 isolates; 25 (70%) produced a CTX-M enzyme (24 of which were CTX-M-14 and 1 of which was CTX-M-9), and 12 (32%) produced an SHV enzyme (10 of which were SHV-12 and 2 of which were SHV-4). One isolate produced both CTX-14 and SHV-12. TEM-1 was present in 23 isolates, and TEM-2 was present in 1, but no TEM-type ESBLs were found. Although the differences were not statistically significant, isolates recovered from patients with strictly community-acquired episodes had the highest frequency of CTX-M enzymes and the lowest frequency of SHV enzymes (table 2). We found no other significant differences among the patients with regard to the type of ESBL produced. As determined using REP-PCR, all isolates were found to be genetically unrelated, except for the 2 strains isolated during different episodes in the same patient that had the same genetic profile, as well as for 3 other nosocomial isolates that were also found to be genetically related. Isolates that were considered to be clonally related by REP-PCR were also studied by PFGE, with identical results.

Clinical features and outcome. Clinical features and outcomes of the case patients are presented in table 2. The clinical presentation was somewhat less severe in patients with strictly community-acquired cases. The crude and 14-day mortality rates were 21% and 19%, respectively. Mortality occurred only in nosocomial and health care-associated cases. The mortality

Table 1. Features and predisposing factors of 43 patients with bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* according to acquisition.

| Characteristic | All patients (n = 43) | Patients with nosocomial episodes (n = 21) | Patients with health care-related episodes (n = 14) | Patients with community-acquired episodes (n = 8) |
|-----------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Age, median years (range) | 71 (28–89) | 72 (32–82) | 72 (52–89) | 68 (28–84) |
| Male sex | 30 (70) | 16 (76) | 9 (64) | 5 (63) |
| Nonfatal underlying disease | 10 (23) | 2 (9) | 3 (21) | 5 (63) ^a |
| Median Charlson index score (range) | 4 (0–11) | 6 (0–9) | 4 (0–11) | 1.5 (0–9) |
| Diabetes mellitus | 14 (33) | 6 (29) | 6 (43) | 2 (25) |
| Neoplasia | 19 (44) | 12 (57) | 6 (42) | 1 (13) ^b |
| Chronic renal insufficiency | 6 (14) | 1 (5) | 3 (21) | 2 (25) |
| Chronic liver disease | 7 (16) | 4 (19) | 3 (21) | 0 |
| >2 previous urinary tract infections | 8 (19) | 1 (5) | 4 (29) | 3 (38) ^c |
| Obstructive disease | | | | |
| Urinary tract | 17 (40) | 7 (33) | 7 (50) | 3 (38) |
| Biliary tract | 6 (14) | 2 (9) | 2 (14) | 2 (25) |
| Neutropenia | 6 (14) | 5 (24) | 1 (7) | 0 |
| Catheter | | | | |
| Urinary | 14 (33) | 12 (57) | 2 (14) ^d | 0 ^a |
| Venous | 20 (47) | 20 (95) | 0 ^d | 0 ^a |
| Mechanical ventilation | 1 (2) | 1 (5) | 0 | 0 |
| Surgery | 18 (42) | 10 (48) | 6 (43) | 2 (25) |
| Previous antimicrobials | 31 (72) | 19 (91) | 9 (64) | 3 (38) ^a |
| Aminopenicillins | 11 (26) | 7 (33) | 2 (14) | 2 (25) |
| Oxyimino- β -lactams ^e | 11 (26) | 8 (38) | 3 (21) | 0 ^f |
| Fluoroquinolones | 14 (33) | 7 (33) | 5 (36) | 2 (25) |

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated.

^a For comparison with nosocomial episodes, $P \leq .01$ (by Fisher's exact test).

^b For comparison with nosocomial episodes, $P = .04$ (by Fisher's exact test).

^c For comparison with nosocomial episodes, $P = .05$ (by Fisher's exact test).

^d For comparison with nosocomial episodes, $P \leq .01$ (by Fisher's exact test).

^e Eight patients received cefotaxime.

^f For comparison with nosocomial episodes, $P = .06$ (by Fisher's exact test).

rate was 14% (4 of 29 patients) for episodes in which the origin was the urinary or biliary tract, and it was 36% (5 of 14 patients) for episodes with other origins.

Although, in all cases, empirical antimicrobial treatment was determined to be adequate on the basis of local guidelines, it was considered appropriate for only 51% of the patients according to in vitro susceptibility test results. Appropriate empirical therapy was administered more frequently to patients with strictly community-acquired episodes than for those with nosocomial episodes (table 2). Monotherapy was empirically administered to 31 patients, as follows: cephalosporins, 10 patients (4 of whom died); β -lactam/ β -lactamase-inhibitors, 14 patients (2 of whom died); ciprofloxacin, 4 patients (2 of whom died); imipenem, 3 patients (all of whom survived); and combination therapy, 12 patients (1 of whom died). The outcomes of patients who received empirical treatment with cephalosporins or β -lactam/ β -lactamase-inhibitors, according to the MIC

of the specific drug for the isolate, are shown in table 3. The crude mortality rate was 35% (7 of 20 patients) among patients who received empirical treatment with a cephalosporin or fluoroquinolone-based regimen, and it was 9% (2 of 23) among those treated with a β -lactam/ β -lactamase-inhibitor or carbapenem (relative risk, 4.0; 95% CI, 0.9–17.2; $P = .05$). After controlling for source and severity at presentation, the adjusted OR was 9.2 (95% CI, 1.2–70.2; $P = .03$).

If we consider patients who were alive when the susceptibility results were available, empirical antimicrobial treatment required changes more frequently among patients who had received a ciprofloxacin- or cephalosporin-based regimen than among those treated with β -lactam/ β -lactamase-inhibitors or carbapenem (14 [78%] of 18 patients vs. 5 [24%] of 21 patients; relative risk, 3.6; 95% CI, 1.4–9.1; $P = .001$), even after adjusting for source of infection and severe sepsis or shock at presentation (adjusted OR, 10.7; 95% CI, 2.3–49.9; $P = .002$).

Table 2. Microbiological data, clinical features, and outcome of 43 patients with bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*.

| Characteristic | All patients (n = 43) | Patients with nosocomial episodes (n = 21) | Patients with health care-related episodes (n = 14) | Patients with community-acquired episodes (n = 8) |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Type of ESBL ^a | | | | |
| CTX-M | 25 (70) | 13 (68) | 6 (60) ^b | 6 (86) |
| SHV | 12 (33) | 6 (32) | 5 (50) ^b | 1 (14) |
| In vitro susceptibility | | | | |
| Amoxicillin-clavulanate | 29 (67) | 16 (76) | 7 (50) | 6 (75) |
| Piperacillin-tazobactam | 41 (95) | 19 (91) | 14 (100) | 8 (100) |
| Meropenem | 43 (100) | 21 (100) | 14 (100) | 8 (100) |
| Ciprofloxacin | 11 (26) | 4 (19) | 3 (21) | 4 (50) |
| Gentamicin | 39 (91) | 19 (91) | 12 (86) | 8 (100) |
| TMP-SMX | 16 (37) | 8 (30) | 4 (29) | 4 (50) |
| Multidrug resistant | 22 (51) | 13 (61) | 7 (50) | 2 (25) |
| Source of infection | | | | |
| Primary | 6 (14) | 4 (19) | 1 (17) | 1 (13) |
| Urinary tract | 20 (46) | 8 (38) | 8 (57) | 4 (50) |
| Biliary tract | 9 (21) | 4 (19) | 3 (21) | 2 (25) |
| Intra-abdominal infection | 4 (9) | 1 (5) | 2 (14) | 1 (13) |
| Respiratory tract | 2 (5) | 2 (9.5) | 0 | 0 |
| Skin and soft tissue | 2 (5) | 2 (9.5) | 0 | 0 |
| Mean Pitt score \pm SD | 2.4 \pm 2.2 | 3.0 \pm 2.7 | 2.2 \pm 1.6 ^c | 1.1 \pm 0.8 |
| Severe sepsis or septic shock | 8 (19) | 4 (19) | 3 (21) | 1 (13) |
| Appropriate empirical treatment | 22 (51) | 8 (38) | 7 (59) ^d | 7 (88) |
| Mortality | | | | |
| Crude | 9 (21) | 5 (24) | 4 (29) | 0 |
| 14-day | 8 (19) | 5 (24) | 3 (21) | 0 |

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

^a The type of ESBL was studied in 37 isolates (19 from patients with nosocomial episodes, 10 from those with health care-associated episodes, and 8 from those with community-acquired episodes).

^b One isolate produced both CTX-M and SHV types of ESBL.

^c For comparison with nosocomial episodes, $P = .05$ (by Mann Whitney U test).

^d For comparison with nosocomial episodes, $P = .03$ (by Fisher's exact test).

DISCUSSION

The clinical relevance of infections caused by ESBL-producing organisms has been outlined in several studies [1, 31, 32]. These studies exclusively or predominantly included infections caused by ESBL-producing *K. pneumoniae*. However, the recent emergence of ESBL-producing *E. coli*, related to the dissemination of genetic elements harboring CTX-M types of ESBL, is a new and distinct epidemiologic phenomenon [2, 7, 33].

Our study is, to our knowledge, the first to investigate the clinical and molecular epidemiology of bloodstream infections due to ESBL-producing *E. coli* and to characterize such organisms as a cause of community-acquired bacteremia in the present epidemiologic context. Association with health care, ESBL characterization, and clonality had not been investigated in the only 2 previous studies of bacteremia due to ESBL-producing *E. coli*. [34, 35]. Other studies have included both ESBL-pro-

ducing *E. coli* and *K. pneumoniae* [36], but our data support the idea that the epidemiology of ESBL-producing *E. coli* is significantly different from that of *K. pneumoniae* [3]. In fact, bacteremia due to ESBL-producing *K. pneumoniae* is typically nosocomially acquired [1, 16, 37] and caused by isolates producing SHV or TEM types of ESBL [37, 38], whereas only one-half of the episodes caused by ESBL-producing *E. coli* included in our study were nosocomially acquired, and 70% of the isolates produced CTX-M types of ESBL. These features, added to the fact that most isolates were clonally unrelated and that ciprofloxacin resistance was common, reflect the general epidemiologic situation of ESBL-producing *E. coli* in many areas [3, 6–9]. However, because clonal spread has been reported in other areas [4, 5], and because of the ease with which these enzymes are spreading [7], there is general concern that the situation may get worse in the future.

Table 3. Outcome of patients treated empirically with cephalosporins or β -lactam/ β -lactamase-inhibitors.

| Antimicrobial used | No. of patients who died/no. of patients treated, by MIC in mg/L | | | | | | | All |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|------|
| | ≤ 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | ≥ 64 | |
| Cephalosporins ^a | ... | 1/5 | 2/4 | 0/3 | ... | 0/4 | 1/3 | 4/19 |
| Amoxicillin-clavulanate | ... | ... | 1/7 | 0/2 | ... | 0/2 | ... | 1/11 |
| Piperacillin/tazobactam ^b | 0/5 | ... | ... | 1/1 | ... | ... | ... | 1/6 |

^a Cephalosporins were cefotaxime in 11 cases, ceftazidime in 2, and cefepime in 6. MICs refer to the specific cephalosporin used. Two patients also received amikacin (none died). Seven patients also received ciprofloxacin (MIC, 4 mg/L in 1 patient, 8 mg/L in 3 patients, 16 mg/L in 2 patients, and 64 mg/L in 1 patient). In all of these cases, the MIC of ciprofloxacin was ≥ 4 mg/L. Only the patient whose isolate had an MIC of 64 mg/L died.

^b Three patients also received amikacin (none died).

Our data indicate that, in this situation, ESBL-producing *E. coli* is a significant cause of nosocomial, health care-associated, and strictly community-acquired bloodstream infections. It is noteworthy that, contrary to most drug-resistant organisms, ESBL-producing *E. coli* is not yet frequently affecting ICU patients [9, 34, 35]. One of the main findings of our study is the fact that 19% of episodes were strictly community acquired, meaning that a multidrug-resistant pathogen may be the cause of serious community-acquired infections. Also, two-thirds of the so-called community-acquired cases, as defined according to classic CDC criteria, occurred in patients in association with health care, but these cases were similar to community-acquired cases with regard to other predisposing factors. It is possible that patients with health care-related cases acquired ESBL-producing *E. coli* during health care contact, but because CTX-M-producing *E. coli* is frequently a true community pathogen [2, 4, 5, 7, 8], the health care relation may have simply revealed patients who are at a higher risk of bacteremia among those who had previously been colonized with such strains [9, 39].

Previous antimicrobial use was common. Cefotaxime was the most commonly used oxyimino- β -lactam, a fact that may have favored the selection of CTX-M-producing isolates, because such types of ESBL are mainly cefotaximases [1, 2]. Fluoroquinolone use, which was also frequent, has been identified as a risk factor for other infections caused by ESBL-producing *E. coli* [8, 9], probably through the action of coselection [7].

The clinical importance of cephalosporin resistance posed by ESBL-producing organisms (even for apparently susceptible isolates) is now well established [1, 31]. Our data suggest this is also true for bacteremia caused by ESBL-producing *E. coli* in the setting of CTX-M enzymes: 4 of 10 patients who received empirical monotherapy with a cephalosporin died. Patients were treated with the recommended doses of cephalosporins, and although these data should be considered with caution because of the low number of patients, we could not find a trend for better survival among patients whose isolates had

lower MICs. Also, ciprofloxacin therapy is associated with a worse prognosis for bacteremia due to ESBL-producing *K. pneumoniae* [38]. We found that empirical therapy with cephalosporins or fluoroquinolones was associated both with a higher mortality rate and with a greater probability that a change in antimicrobial therapy would be required. Whether β -lactam/ β -lactamase-inhibitor combinations are a good option is controversial, because these combinations are subject to the inoculum effect and may be affected by other resistance mechanisms [1]. However, only 1 of 11 patients treated with intravenous amoxicillin-clavulanic acid died. We have previously reported that amoxicillin-clavulanic acid is much less affected by the inoculum effect than is piperacillin/tazobactam [40]. However, the empirical use of this combination is hampered, because a significant proportion of ESBL-producing *E. coli* strains are resistant in vitro.

Inappropriate empirical therapy has been associated with increased mortality among patients with non-urinary tract infections caused by ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* species [32], but appropriate empirical therapy may also be relevant for bacteremic urinary tract infections: 3 of 9 patients in our study who died had an infection of urinary tract origin, and empirical treatment was inappropriate in each case. Thus, carbapenems are probably the best options for treating bacteremia caused by ESBL-producing *E. coli*. As long as the emergence of carbapenem resistance is a concern [41], and bearing in mind that *E. coli* is the most common and fifth-most common cause of community- and nosocomially acquired bacteremia, respectively [18, 42], any recommendation regarding the empirical treatment of such infections must be made with caution. We believe that the percentage of ESBL-producing strains among the *E. coli* strains found in our study (nearly 9%) is not yet enough to recommend the use of carbapenems for all serious infections caused by *E. coli*. However, until more data are available, we think that these drugs should be recommended in the empirical treatment of sepsis in patients with predisposing factors for bacteremia caused by ESBL-producing *E. coli*, as occurred in our study, in areas where the latter has been determined to be a relevant pathogen on the basis of local surveillance data. For some patients with urinary tract sepsis, addition of an aminoglycoside to a cephalosporin or fluoroquinolone, to broaden the empirical coverage until susceptibility data are available, may also be an option; however, more data are needed before this approach can be recommended.

The results of our study must be interpreted in light of its limitations. It is possible that some differences between subgroups may not have been detected as a result of the low number of patients involved. This is not a randomized, controlled study; thus, comparisons of outcomes among the different antimicrobials might be biased. We did not compare the outcome of episodes caused by ESBL-producing *E. coli* with the outcome of

episodes caused by non-ESBL-producing isolates, because this was beyond our objectives. Finally, our study was performed in a specific geographical location, and the results may not be applicable to areas with different epidemiologic situations.

In conclusion, ESBL-producing *E. coli* (particularly those isolates that produce CTX-M enzymes) is an emergent cause of nosocomial, health care-associated, and community-acquired bacteremia in areas where such organisms are present. In these areas, the protocols for empirical treatment of *E. coli* sepsis should be revised.

Acknowledgments

Financial support. REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Diseases), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Salud y Consumo (C03/14), FIS PI051019, and Junta de Andalucía (75/04). M.D.N. was the recipient of a fellowship from the Asociación Sanitaria Virgen Macarena.

Potential conflicts of interest. J.R.-B. has been a consultant for Chiron, Wyeth, Merck, and Pfizer and has served as speaker for Wyeth, Merck, Pfizer, and GlaxoSmithKline. A.P. has been a consultant for Merck and Pfizer; has served as speaker for Wyeth, Astra-Zeneca, Merck, and Pfizer; and has received research support from Merck and Pfizer. All other authors: no conflicts.

References

1. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* **2005**; *18*:657–86.
2. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamase: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; *48*:1–14.
3. Romero L, López L, Rodríguez-Baño J, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Pascual A. Long-term study of the frequency of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Clin Microbiol Infect* **2005**; *11*:625–31.
4. Pitout JD, Gregson DB, Church DL, Elsayed S, Laupland KB. Community-wide outbreaks of clonally related CTX-M-14 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains in the Calgary health region. *J Clin Microbiol* **2005**; *43*:2844–9.
5. Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME, et al. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* **2004**; *54*:735–43.
6. 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.
7. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* **2005**; *56*:52–9.
8. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* **2004**; *42*:1089–94.
9. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis* **2006**; *42*:37–45.
10. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2000**:773–805.
11. Lipsky AB, Berendt AR, Deery G, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* **2004**; *39*:885–910.
12. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* **2003**; *37*:997–1005.
13. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* **1962**; *110*:847–55.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* **1987**; *40*:373–83.
15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* **1988**; *16*:128–40.
16. Paterson DL, Wen-Chien K, Von Gottberg A, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* **2004**; *140*:26–32.
17. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* **1992**; *20*:864–74.
18. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definitions of community-acquired bacteremia. *Ann Intern Med* **2002**; *137*:791–7.
19. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 15th informational supplement. Approved standard M100-S15. Wayne, PA: CLSI, **2005**.
20. Vila J, Marcos MA, Jiménez de Anta MT. A comparative study of different PCR-based DNA fingerprinting techniques for typing of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex. *J Med Microbiol* **1996**; *44*:482–9.
21. Barret TJ, Lior H, Green JH, et al. Laboratory investigation of a multistate food-borne outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 by using pulsed-field gel electrophoresis and phage typing. *J Clin Microbiol* **1994**; *33*:3013–7.
22. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* **1995**; *33*:2233–9.
23. Matthew M, Harris AM, Marshall MJ, Ross GW. The use of analytical isoelectric focusing for detection and identification of β -lactamases. *J Gen Microbiol* **1975**; *88*:169–78.
24. Bush K, Singer SB. Effective cooling allows sonication to be used for liberation of β -lactamases from gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* **1989**; *24*:82–4.
25. Jacoby J, Bush K. Amino acid sequences for TEM, SHV, and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant β -lactamases. Available at: <http://www.lahey.org/studies/webt.htm>. Accessed 15 May 2006.
26. Coque TM, Oliver A, Perez-Diaz JC, Baquero F, Cantón R. Genes encoding TEM-4, SHV-2, and CTX-M-10 extended-spectrum β -lactamases are carried by multiple *Klebsiella pneumoniae* clones in a single hospital (Madrid, 1989 to 2000). *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; *46*:500–10.
27. Rasheed JK, Jay C, Metchock B, et al. Evolution of extended-spectrum beta-lactam resistance (SHV-8) in a strain of *Escherichia coli* during multiple episodes of bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**; *41*:647–53.
28. Simarro E, Navarro F, Ruiz J, Miro E, Gomez J, Mirellis B. *Salmonella enterica* serovar Virchow with CTX-M-like beta-lactamase in Spain. *J Clin Microbiol* **2000**; *38*:4676–8.
29. National Institute of Health. Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>. Accessed 15 May 2006.
30. Infobiogen. Traduction multiple. Available at: <http://www.infobiogen.fr/services/analyseq/cgi-bin>. Accessed 15 May 2006.
31. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* **2001**; *39*:2206–12.
32. Hyle EP, Adam DL, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in

- infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Arch Intern Med **2005**; 165:1375–80.
33. Rodríguez-Baño J, Paterson DL. A change in the epidemiology of infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. Clin Infect Dis **2006**; 42:935–7.
 34. Pak-Leung H, Wai-Ming C, Tsang KWT, Wong SSY, Yuong K. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. Scand J Infect Dis **2002**; 34:567–73.
 35. Metan G, Zarakolu P, Cakir B, Hascelik C, Uzun O. Clinical outcomes and therapeutic options of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Int J Antimicrob Agents **2005**; 26:254–7.
 36. Du B, Long Y, Liu H, 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.
 37. Tumbarello M, Spanu T, Sanguineti M, 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.
 38. Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum- β -lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. Clin Infect Dis **2004**; 38:243–51.
 39. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. Clin Infect Dis **2006**; 42:925–34.
 40. Romero Perez L, Lopez L, Rodríguez-Bano J, Pascual A. Effect of inoculum size on the activity of betalactams and betalactam-inhibitors against SHV-, TEM-, and CTX-M-producing Enterobacteriaceae [abstract P473]. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Copenhagen, Denmark). Clin Microbiol Infect **2005**; 11(Suppl 2):122.
 41. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antimicrobial armamentarium. Arch Intern Med **2005**; 165:1430–5.
 42. Wisplinghoff H, Bischoff T, Talent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide study. Clin Infect Dis **2004**; 39:309–17.

- hospitalization and hospital charges. *J Clin Microbiol* 2003; **41**: 3119–3125.
2. Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2004; **4**: 751–760.
 3. de Cueto M, Ceballos E, Martinez-Martinez L, Perea EJ, Pascual A. Use of positive blood cultures for direct identification and susceptibility testing with the Vitek 2 system. *J Clin Microbiol* 2004; **42**: 3734–3738.
 4. Kilian M, Bulow P. Identification of Enterobacteriaceae. II. Use of a beta-glucuronidase detecting agar medium (PGUA agar) for the identification of *E. coli* in primary cultures of urine samples. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1979; **87**: 271–276.
 5. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*, 8th edn. Washington, DC: ASM Press, 2003.
 6. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA *et al.* Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 1724–1730.

RESEARCH NOTE

Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*

J. Rodríguez-Baño^{1,3}, M. D. Navarro¹, L. Romero², M. A. Muniain^{1,3}, M. de Cueto^{2,4}, J. Gálvez^{1,3}, E. J. Perea^{2,4} and A. Pascual^{2,4}

¹Sección de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, ³Departamento de Medicina and ⁴Departamento de Microbiología, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain

ABSTRACT

Risk-factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* were investigated using an exploratory case-double control study in which 43 cases (70% producing CTX-M enzymes) were

compared with: (i) 86 patients with bacteraemia caused by non-ESBL-producing *E. coli*; and (ii) 86 hospitalised patients. Previous follow-up as an outpatient, urinary catheterisation and use of oxyimino- β -lactams or fluoroquinolones were independent risk-factors for ESBL-producing *E. coli* among patients with *E. coli* bacteraemia, and previous use of oxyimino- β -lactams or fluoroquinolones were also independent risk-factors among hospitalised patients. These findings may help in identifying patients at greater risk for bloodstream infection caused by ESBL-producing *E. coli* in endemic areas.

Keywords Bacteraemia, *Escherichia coli*, extended-spectrum β -lactamases, hospitalised patients, risk-factors

Original Submission: 7 July 2007; **Revised Submission:** 5 August 2007; **Accepted:** 31 August 2007

Clin Microbiol Infect 2008; **14**: 180–183
10.1111/j.1469-0691.2007.01884.x

Escherichia coli producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) are an emerging cause of community and nosocomial infection, and are associated particularly with the worldwide spread of CTX-M types of ESBL [1,2]. The treatment options for patients with infections caused by these organisms are limited. As is the case with ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* [3], treatment with cephalosporins or fluoroquinolones of bloodstream infections caused by ESBL-producing *E. coli* is associated with a poorer prognosis than is carbapenem therapy [4]. As bacteraemia caused by *E. coli* is frequent, this could result in a significant increase in the use of carbapenems, which might contribute to further spread of carbapenem resistance. Knowledge of risk-factors for bacteraemia caused by ESBL-producing *E. coli* might help to identify patients at higher risk, who should therefore receive empirical coverage against these organisms, and could also permit the identification of potential intervention strategies. The objective of this study was therefore to investigate the risk-factors for bacteraemia caused by ESBL-producing *E. coli* in a non-epidemic situation.

A case-double control study with prospective recruitment was carried out in the Hospital Universitario Virgen Macarena, a 950-bed hospital in Sevilla, Spain that provides care for a population of 550 000. The case-patient group included all 43

Corresponding author and reprint requests: J. Rodríguez-Baño, Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Avda Dr Fedriani 3, 41071 Sevilla, Spain
E-mail: jrb@nacom.es

episodes of bloodstream infections caused by ESBL-producing *E. coli* that were diagnosed in this hospital between January 2001 and March 2005. Microbiological characterisation of the isolates and outcome of the case-patients have been described previously [4]; all isolates were clonally unrelated, and of 37 isolates that were characterised, 24 produced CTX-M-14, one CTX-M-9, ten SHV-12 and two SHV-4 [4].

In case-control studies that investigate the risk-factors for infections caused by resistant bacteria, the selection of controls among patients infected with the susceptible organism tends to overestimate the ORs for previous antimicrobial use [5]. Thus, the present study compared cases with two groups of controls (with two controls for each case in each group): (i) control group 1 included randomly chosen patients with bacteraemia caused by non-ESBL-producing *E. coli* who had been admitted to the same specialty as the corresponding case-patient; and (ii) control group 2 included randomly chosen patients who had been admitted to the same specialty and who had a length of a hospital stay that was at least as long as that of the corresponding case-patient before the onset of bacteraemia.

Variable data collected were age, gender, previous healthcare, type and severity of co-morbidities (using the Charlson index) [6], invasive procedures, use of antimicrobial agents in the preceding 2 months, source of bacteraemia

(using CDC criteria) [7], and the presence of severe sepsis or septic shock [8]. Bloodstream infections were primarily defined as nosocomial or community-acquired [7]; community-acquired episodes were further classified as healthcare-associated or strictly community-acquired [9]. The study was approved by the local Ethical Committee.

The Mann-Whitney *U*-test and the chi-square test (or Fisher's exact test when appropriate) were used to compare continuous and categorical variables, respectively. Multivariate conditional logistic regression (STAT v.8.0; Stata Corp., College Station, TX, USA) for datasets 1:2 was used to identify independent risk-factors associated with bacteraemia caused by ESBL-producing *E. coli*. Variables that were significantly associated in the univariate analysis, and those with an epidemiological rationale, were included in the initial models, and were selected through a stepwise backward process.

In total, there were 43 cases and 86 patients in each control group. Univariate and multivariate analyses of variables associated with bacteraemia caused by ESBL-producing *E. coli* are shown in Tables 1 and 2. Considering the risk-factors identified using control group 1, six cases (14%) had none of the four risk-factors, 15 (35%) had one, and 22 (51%) had two or more. There were no differences in the presumed origin of bacteraemia among cases and controls: urinary tract in

Table 1. Univariate analysis of risk-factors for bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*

| | Cases (<i>n</i> = 43) | Control group 1 (<i>n</i> = 86) | OR (95% CI) | <i>p</i> | Control group 2 (<i>n</i> = 86) | OR (95% CI) | <i>p</i> |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|----------------|----------|-------------------------------------|------------------|----------|
| Male gender | 30 (70%) | 47 (55%) | 1.9 (0.8–4.1) | 0.09 | 50 (58%) | 1.6 (0.7–3.6) | 0.2 |
| Age >65 years | 27 (63%) | 57 (66%) | 0.8 (0.4–1.8) | 0.6 | 44 (51%) | 1.6 (0.7–3.4) | 0.2 |
| Previous follow-up as an outpatient | 25 (58%) | 28 (33%) | 2.8 (1.3–6.1) | 0.005 | 40 (47%) | 1.5 (0.7–3.3) | 0.2 |
| Charlson index >2 | 27 (63%) | 42 (49%) | 1.7 (0.8–3.7) | 0.1 | 31 (36%) | 2.4 (1.4–6.3) | 0.004 |
| Diabetes mellitus | 14 (33%) | 32 (37%) | 0.8 (0.3–1.7) | 0.6 | 16 (19%) | 2.1 (0.9–4.8) | 0.07 |
| Chronic renal insufficiency | 6 (14%) | 3 (4%) | 4.4 (1.0–18.9) | 0.05 | 3 (4%) | 4.4 (1.0–18.9) | 0.05 |
| Chronic liver disease | 7 (16%) | 11 (13%) | 1.3 (0.4–3.7) | 0.5 | 6 (7%) | 2.5 (0.8–8.2) | 0.1 |
| Neoplasia | 19 (44%) | 23 (27%) | 2.1 (1.0–4.6) | 0.04 | 23 (27%) | 2.1 (1.0–4.6) | 0.04 |
| More than two previous UTIs | 8 (19%) | 13 (15%) | 1.2 (0.4–3.3) | 0.6 | 5 (6%) | 3.7 (1.1–12.1) | 0.03 |
| Structural disease of the urinary or biliary tract | 22 (51%) | 53 (62%) | 0.6 (0.3–1.3) | 0.2 | 11 (13%) | 7.1 (2.9–17.0) | <0.001 |
| Immunosuppressive drugs | 6 (14%) | 6 (7%) | 2.1 (0.6–7.1) | 0.2 | 1 (1%) | 13.7 (1.6–118.5) | 0.006 |
| Neutropenia (<1000 WBC/mm ³) | 6 (14%) | 9 (11%) | 1.3 (0.4–4.1) | 0.5 | 3 (4%) | 4.4 (1.0–18.9) | 0.05 |
| Urinary catheter | 14 (33%) | 15 (17%) | 2.2 (0.9–5.3) | 0.05 | 11 (13%) | 3.2 (1.3–8.0) | 0.007 |
| Venous catheter | 20 (47%) | 37 (43%) | 1.1 (0.5–2.4) | 0.7 | 23 (27%) | 2.3 (1.1–5.1) | 0.02 |
| Endoscopic procedure | 3 (7%) | 3 (4%) | 2.0 (0.4–10.7) | 0.4 | 0 | – | 0.03 |
| Surgery | 18 (42%) | 25 (29%) | 1.7 (0.8–3.7) | 0.1 | 13 (15%) | 4.0 (1.7–9.4) | 0.001 |
| Previous use of any antimicrobial agent | 31 (72%) | 24 (28%) | 6.6 (2.9–15.0) | <0.001 | 19 (22%) | 9.1 (3.9–21.0) | <0.001 |
| Previous use of aminopenicillins | 11 (26%) | 12 (14%) | 2.1 (0.8–5.3) | 0.1 | 8 (9%) | 3.3 (1.2–9.1) | 0.01 |
| Previous use of oxyimino- β -lactams ^a | 11 (26%) | 8 (9%) | 3.3 (1.2–9.1) | 0.01 | 3 (4%) | 9.5 (2.4–36.3) | <0.001 |
| Previous use of fluoroquinolones | 14 (33%) | 6 (7%) | 6.4 (2.2–18.3) | <0.001 | 6 (7%) | 6.4 (2.2–18.3) | <0.001 |

^aOxyimino- β -lactams used were: cefuroxime (two case-patients, one patient in control group 1, no patients in control group 2); cefotaxime or ceftriaxone (8, 4 and 3); ceftazidime (1, 2 and 0); and aztreonam (0, 1 and 0). UTI, urinary tract infection; WBC, white blood cells.

| | Control group 1 | | Control group 2 | |
|----------------------------------------------------|-----------------|-------|-----------------|--------|
| | OR (95% CI) | P | OR (95% CI) | p |
| Previous follow-up as an outpatient | 2.7 (1.1–6.7) | 0.02 | – | – |
| Charlson index >2 | – | – | 3.2 (1.2–8.7) | 0.01 |
| Structural disease of the urinary or biliary tract | – | – | 6.7 (2.4–18.7) | <0.001 |
| Urinary catheter | 3.9 (1.1–13.7) | 0.03 | – | – |
| Previous use of aminopenicillins | – | – | 3.7 (1.0–12.7) | 0.03 |
| Previous use of oxyimino- β -lactams | 3.9 (1.1–14.1) | 0.03 | 12.3 (2.6–56.7) | 0.001 |
| Previous use of fluoroquinolones | 6.2 (1.8–20.7) | 0.002 | 5.4 (1.6–18.4) | 0.006 |

^aDuration of previous hospital stay was also included in the multivariate models (for community-acquired episodes, it was considered to be 0).

Table 2. Multivariate analysis of risk-factors for bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*^a

46% and 44%, intra-abdominal infection in 30% and 31%, respiratory tract in 5% and 8%, soft-tissue infection in 5% and 6%, and unknown in 14% and 11%, respectively (p 0.8). Similarly, there were no significant differences in the degree of clinical severity, with nine (21%) cases and 15 (17%) controls presenting with severe sepsis or septic shock (OR 1.2, 95% CI 0.4–3.1, p 0.6). Crude mortality was 21% (11 patients) among cases and 23% (21 patients) among controls (p 0.7).

Variables of interest were analysed in specific patient subgroups. Median (range) length of previous hospital stay in the 21 cases and 42 controls with nosocomial bacteraemia was 26 (4–58) and 12 (3–56) days, respectively (p 0.03). Bacteraemia was considered to be healthcare-associated in 14 (64%) of 22 cases and 20 (45%) of 44 controls with community-acquired bacteraemia (OR 1.4, 95% CI 0.5–3.5, p 0.4). In addition, three (14%) cases and one (2%) control were residents in nursing homes (OR 6.6, 95% CI 0.6–67.9, p 0.1).

Previous studies of risk-factors for bacteraemia caused by ESBL-producing organisms mostly concern nosocomial episodes caused by *K. pneumoniae* [10–14], but the clinical and molecular epidemiology, sources and predisposing factors for bacteraemia caused by ESBL-producing *E. coli* are completely different [1,2,4]. The present study revealed that follow-up as an outpatient, urinary catheterisation and previous use of oxyimino- β -lactams or fluoroquinolones were risk-factors for ESBL-producing isolates in patients with bacteraemia caused by *E. coli*. Furthermore, a previous extended hospital stay was associated with ESBL-producing isolates in patients with nosocomial bacteraemia. The fact that previous use of oxyimino- β -lactams or fluoroquinolones was also selected in multivariate analysis using randomly chosen hospitalised patients indicates that previous exposure to these antimicrobial

agents are real risk-factors for bloodstream infections caused by ESBL-producing *E. coli* [5].

This investigation was a pilot study and thus has several limitations. Since the study was carried out in a single centre, the results may not be applicable in settings with a different epidemiological context. Also, the small number of cases did not allow the evaluation of risk-factors for some subgroups of patients, and might have been insufficient to detect other relevant risk-factors; this, in turn, would explain why 14% of the cases were not exposed to any of the risk-factors identified. Alternatively, as rectal colonisation with ESBL-producing *E. coli* is increasing among healthy individuals [15], it can be hypothesised that infections caused by these organisms may occur in patients without any specific risk-factors. A multicentre Spanish study is in progress with the aim of resolving these questions, but until more data are available, use of a carbapenem can be recommended for empirical treatment of sepsis potentially caused by *E. coli* in patients with the identified risk-factors in areas where ESBL-producing *E. coli* pose a particular problem.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III-FEDER, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI C03/14) and Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008), and by Junta de Andalucía (75/04). MDN was the recipient of a fellowship from the Asociación Sanitaria Virgen Macarena. J. Rodríguez-Baño has been a consultant for Chiron, Wyeth, Merck and Pfizer, and has served as a speaker for Wyeth, Merck, Pfizer and GlaxoSmithKline. A. Pascual has been a consultant for Merck and Pfizer, has served as speaker for Wyeth, Astra-Zeneca, Merck and Pfizer, and has also received research support from Merck and Pfizer. MDN, LR, MAM, JG, MdeC and EJP declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB *et al.* Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005; **56**: 52–59.
2. Rodríguez-Baño J, Paterson DL. A change in the epidemiology of infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 2006; **42**: 935–937.
3. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A *et al.* Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Infect Dis* 2003; **39**: 31–37.
4. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L *et al.* Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 1407–1414.
5. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore SH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 1055–1061.
6. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**: 373–383.
7. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; **16**: 128–140.
8. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; **20**: 864–874.
9. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE *et al.* Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definitions of community-acquired bacteremia. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 791–797.
10. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A *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.
11. Du B, Long Y, Liu H *et al.* Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intens Care Med* 2002; **28**: 1718–1723.
12. Kang CI, Kim SH, Kim DM *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**: 860–867.
13. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M *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.
14. Martínez JA, Aguilar J, Almela M *et al.* Prior use of carbapenem 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**: 1082–1085.
15. Valverde A, Coque MT, Sánchez-Moreno MP *et al.* Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situation in Spain. *J Clin Microbiol* 2004; **42**: 4769–4775.

RESEARCH NOTE

Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)- α antagonist therapy: safe re-initiation of TNF- α blockers after appropriate anti-tuberculous treatment

B. Denis¹, A. Lefort², R. M. Flipo³, F. Tubach⁴, M. Lemann⁵, P. Ravaud⁴, D. Salmon⁶, X. Mariette⁷ and O. Lortholary¹ on behalf of the RATIO Group

¹Université Paris V, Hôpital Necker-Enfants Malades, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, Paris, ²Université Paris VII, Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon, Clichy, ³Service de Rhumatologie, CHU, Lille, ⁴Université Paris 7, Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, Département d'Epidémiologie, Biostatistique et Recherche Clinique, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U738, ⁵Université Paris 7, Hôpital Saint Louis, Service de Gastro-Entérologie, ⁶Université Paris V, Hôpital Cochin, Service de Médecine Interne, Paris and ⁷Université Paris XI, Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Service de Rhumatologie, Le Kremlin-Bicêtre, France

ABSTRACT

This study investigated the long-term outcome of patients with tuberculosis (TB) as a complication of tumour necrosis factor (TNF)- α blocker therapy. All TB cases ($n = 21$) complicating TNF- α blocker therapy from French university hospitals were collated between January 2000 and September 2002. Outcome was assessed via a postal questionnaire during September 2005. The mortality rate after 4 years was 4.8%, and one patient had relapsed and six (29%) patients had recommenced TNF- α antagonist treatment, after appropriate anti-TB therapy, without reactivation. These data support the concept that TNF- α antagonists can be restarted in TB patients provided that adequate anti-TB treatment has been completed.

7. COMUNICACIONES A CONGRESOS

1. Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Ríos MJ, Hernández JR, Pascual A. Epidemiología y relevancia clínica de la bacteriemia comunitaria y nosocomial por *Escherichia coli* productor de beta-lactamasas de espectro extendido (ECBLEE). XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Valencia, 2006. Abstract 195.
2. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Martínez-Martínez L, Pérez-Cano R, Perea EJ, Pascual A. Epidemiology and clinical features of bacteraemia due to extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli*. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Praga (República Checa), Mayo 2004.
3. Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Domínguez A, de Cueto M, Perea EJ, Pascual E. Bacteremia due to extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli*: a case-

- control study. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington DC (Estados Unidos), Noviembre 2004.
4. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Ríos MJ, Perea EJ, Pascual A. Community-acquired bacteraemia due to extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli*: an emerging clinical challenge. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Copenhagen (Dinamarca), Abril 2005.