

***ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE LAS
INFECCIONES URINARIAS POR
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO
EN UN HOSPITAL COMARCAL. FACTORES
ASOCIADOS A MORTALIDAD.***

Trabajo fin de máster Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional.

M^a Amparo Albert Contell

Curso 2014-2015.

Septiembre 2015.

Tutores: Félix Gutierrez Rodero

Alberto Belda Mira.

Begoña Calvo Boigues.

Indice

Agradecimientos.....	página 3
Resumen/Abstract.....	página 4
Introducción.....	página 6
Objetivos.....	página 8
Material y métodos.....	página 8
Resultados.....	página 11
Discusión.....	página 18
Conclusiones.....	página 21
Bibliografía.....	página 22



Agradecimientos

Mi agradecimiento al Dr Alberto Belda Mira por sus enseñanzas, por su apoyo constante en mi labor asistencial y en la realización de este trabajo, y por ser un ejemplo como

profesional y como persona.

A los profesores del master por despertarnos el entusiasmo para seguir aprendiendo sobre enfermedades infecciosas y animarnos a llevar a cabo trabajos de investigación y publicaciones científicas.

A mi hermana Carmen por su ayuda en la elaboración de este trabajo, y a mi familia y amigos por ayudarme a olvidarme, de vez en cuando, de la medicina y dar sentido a mi vida.



Resumen

Objetivos: Analizar las características de los pacientes con urinocultivo positivo para enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), ingresados en un hospital comarcal durante el periodo de estudio. Valorar si existen diferencias según el microorganismo aislado. Conocer los factores asociados a la

mortalidad durante el ingreso.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, de los pacientes que ingresaron en un hospital comarcal con aislamiento en urinocultivo de una enterobacteria productora de BLEE. Se recogieron datos socioepidemiológicos, clínicos y analíticos, desde el 1 de Julio de 2013 al 30 de Junio de 2015. Se clasificaron en nosocomiales, asociadas a cuidados sanitarios o comunitarias. Se analizaron las diferencias según la bacteria responsable y las variables asociadas a mortalidad. Se utilizaron t de Student, U de Mann Whitney, Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher para comparar variables. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar variables asociadas de forma independiente a mortalidad. Se utilizó el programa SPSS v21.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 62 pacientes, el 77,4% de las infecciones fueron causadas por *Escherichia coli* (*E. coli*) y el 22,6% por *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). El origen nosocomial, los ingresos previos, la cirugía previa y en el ingreso, fueron más frecuentes en *K. pneumoniae*. El origen comunitario fue más frecuente en *E. coli*. La mortalidad intrahospitalaria fue del 16,1%. El principal factor asociado a la mortalidad fue el índice de comorbilidad de Charlson. El tratamiento antibiótico empírico inicial inadecuado no se asoció a una mayor mortalidad.

Conclusiones: Las infecciones urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE tienen una mortalidad elevada. El índice de comorbilidad de Charlson elevado es el principal factor asociado a un mal pronóstico.

PALABRAS CLAVE: betalactamasas de espectro extendido, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, infección nosocomial, infección comunitaria, resistencias antimicrobianas.

Abstract

Objetives: To analyze the characteristics of the patients with extended spectrum beta-lactamases enterobacteriaceae isolated in urine culture that were interned in a local hospital during the study period. To identify the differences between the different microorganisms isolated. To know risk factors associated with mortality.

Methods: A retrospective research was conducted with admitted patient in a local hospital with urinary tract infection caused by extended spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae. Socio-epidemiological, clinical and laboratory data has been collected from July, 1 st 2013 to June, 30 th 2015. They were classified as nosocomial, healthcare-associated or community-acquired data. The following techniques were used to compare variables Student`s t-test, U Mann Whitney test, X2-test and Fisher`s exact test. A logistic-regression analisis was performed to identify variables independently related to mortality, ousing SPSS statistic software v21.

Results: A total of 62 patients were included in the study, 77,4% of the infections were caused by *Escherichia coli* (*E. coli*), and 22,6% by *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Nosocomial origin, previous hospitalization, previous quirurgic interventions and interventions during hospitalization, were more frequent when *K. pneumoniae* was isolated. The community origin were more frequent in *E. coli* infections. The main factor associated to in-hospital mortality was Charlson comorbidity index. Inadequate inicial antibiotic treatment was not associated with increased mortality.

Conclusions: Extended spectrum betalactamases producing *E. coli* and *K. pneumoniae* urinary tract infections are linked to a high mortality. The high Charlson comorbidity index is the main factor associated to a poor prognosis.

Keywords: extended-espectrum beta-lactamases, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, nosocomial infections, community-acquered infections, antimicrobial resistance.

Introducción

Los bacilos gram negativos se aislan en casi el 50% de las muestras clínicas que se remiten a los laboratorios de microbiología de los hospitales. La producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) constituye uno de los principales mecanismos de resistencia a antibióticos de estos microorganismos (1) y se encuentran, principalmente, en *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Las BLEE son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico de los antibióticos, con

producción de un compuesto sin actividad antibacteriana. Son activas frente a penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos, no lo son frente a cefamicinas ni a carbapenemas (2).

Se han descrito más de 500 tipos de BLEE, las más conocidas son la SHV, TEM y CTX-M. Los genes que las codifican pueden ser cromosómicos o encontrarse en elementos extracromosómicos móviles (plásmidos, transposones e integrones), que al transferirse entre bacterias de distintas especies permiten su rápida diseminación (3), lo que supone un importante problema epidemiológico.

Las cepas productoras de BLEE presentan con frecuencia resistencia a otros antibióticos, como las fluorquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol y aminoglucósidos. Esto es debido a que los genes que transmiten la resistencia a estos antibióticos están junto a los genes que codifican las BLEE, lo que permite su transferencia de forma conjunta (3). Esta multirresistencia dificulta de forma importante el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos.

Hace unas décadas, las infecciones por bacterias productoras de BLEE eran sobre todo intrahospitalarias, especialmente asociadas a brotes en unidades de cuidados intensivos, en donde se describieron epidemias importantes producidas por *K. pneumoniae*, que poseía enzimas de las familias SHV y TEM. En el momento actual, asistimos a un cambio en la distribución de estas infecciones, con un aumento cada vez mayor de las producidas por *E. coli*, con enzimas CTX-M, que no se deben a una diseminación clonal y que son con frecuencia de origen comunitario y asociadas a cuidados sociosanitarios (3).

Además, estas cepas productoras de BLEE se distribuyen por todo el mundo, y aunque la frecuencia es distinta según los países, se observa un incremento constante de la incidencia de forma global (4). En España, se han llevado a cabo diversos estudios para conocer la diseminación de estos microorganismos. Los resultados muestran un aumento considerable de los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE. En el segundo estudio multicéntrico realizado en 2006, en España, se compararon los datos con los obtenidos en el estudio previo del año 2000. Se observó que en solo 6 años se multiplicaron por 8 los aislamientos de *E. coli*, pasando de un 0,5% a un 4,04%, y por 2 los de *K. pneumoniae*, pasando de 2,5% a un 5,04% (5).

Algo similar se observa a nivel europeo, de un 2,8% de BLEE en 2006 se pasó a un 4,3%

en solo un año (6). En algunas áreas de Asia la situación es todavía más alarmante, en China, en la provincia de Zhejiang un 34% de los aislamientos de *E. coli*, y más de un 38% de los de *K. pneumoniae* fueron por cepas productoras de BLEE (2), llegando en otros países asiáticos hasta un 50% (2). El aumento de la incidencia en los últimos años se ha convertido en problema de salud pública a nivel internacional (3-5).

La gran expansión de estas infecciones, junto con la dificultad para su tratamiento por la multiresistencia a antibióticos, conlleva un aumento de los fracasos terapéuticos. El retraso en el inicio de un tratamiento antibiótico efectivo, produce un aumento considerable del gasto sanitario, tanto por el consumo de antibióticos, como por la prolongación de la estancia hospitalaria, y supone un incremento de la morbilidad y mortalidad (3).

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las más frecuentes en la comunidad, y es la infección nosocomial más frecuente. En España en el estudio multicéntrico realizado en 2006, enterobacterias productoras de BLEE se aislaron más frecuentemente de muestras de orina (5).

El conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de estas infecciones, y de los factores asociados a la mortalidad, permitirá identificar a los pacientes con alto riesgo, e iniciar de forma más precoz un tratamiento efectivo, lo que puede mejorar el pronóstico y reducir los costes sanitarios. De igual forma, el conocimiento de las resistencias a los antimicrobianos de las cepas productoras de BLEE en nuestro centro, nos ayudará a adecuar el uso de los antibióticos, con la consecuente disminución de las resistencias a medio plazo.

Objetivos

Principal: Examinar los factores asociados a mortalidad durante el ingreso, en los pacientes con ITUS por bacterias productoras de BLEE.

Secundarios:

Conocer el número de casos que ingresan en nuestro centro durante el periodo del estudio.

Describir las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes con estas infecciones.

Identificar si existen diferencias en las características de los pacientes en función de si el microorganismo aislado es *E. coli* o *K. pneumoniae*.

Determinar la frecuencia de la resistencia a antibióticos de los microorganismos aislados.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo y analítico, en el que se recogieron las infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE, que ingresaron, en el Hospital de Sagunto, en el periodo de reclutamiento. Se incluyeron los pacientes que ingresaron desde el 1 de Julio de 2013 hasta el 30 de Junio de 2015. Cada paciente fue incluido en el estudio solo una vez..

Los urinocultivos se procesaron según la metodología estandar. La sensibilidad a los antibióticos de las cepas aisladas y la presencia de BLEE, se determinaron mediante el método de difusión en disco de acuerdo con las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standars Institute (7).

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes, de donde se extrajeron los datos epidemiológicos (lugar de residencia, edad, sexo, comorbilidades), clínicos y analíticos, así como si fueron dados de alta o fallecieron durante el ingreso. Los datos se recogieron en un cuestionario diseñado para la realización del estudio (anexo 1). Los datos clínicos y analíticos se recopilaron del día en que se solicitó el urinocultivo.

Se calculó el índice de comorbilidad Charlson, ajustado por edad, a partir de los antecedentes que figuraban en la historia clínica.

Se clasificarón como infecciones nosocomiales aquellas diagnosticadas tras un periodo superior a 72 horas desde el ingreso hospitalario. Aquellos pacientes con infección urinaria al ingreso, que procedían de residencias de la tercera edad o de centros de enfermos crónicos, se clasificaron como asociadas a cuidados sanitarios, también aquellos pacientes con ingresos en centros sociosanitarios en los tres meses previos. El resto de pacientes que no cumplían ninguna de estas condiciones, se consideraron infecciones de la comunidad.

Se describen las características epidemiológicas, clínicas, analíticas del total de los casos

y de cada grupo según la bacteria aislada en el urinocultivo.

Para la toma previa de antibióticos se tuvieron en cuenta los tratamientos administrados en los dos meses previos al ingreso. Igualmente para la cirugía previa y los ingresos hospitalarios previos, se consideraron los dos meses previos al ingreso por ITU.

Se clasificaron como diabéticos los que llevaban tratamiento con insulina o antidiabéticos orales.

Los pacientes que en los tres meses previos habían sido tratados con quimioterapia, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, inhibidores de la interleucina o de la calcineurina y aquellos en tratamiento con metotrexato o azatioprina, se clasificaron como inmunodeprimidos.

Los que tomaban más de 15 mg/día de prednisona, o una dosis equivalente de otro corticoide, durante más de 15 días previos al diagnóstico de la ITU se clasificaron como en tratamiento crónico con corticoides.

Los que habían sido diagnosticados de una neoplasia en los últimos 2 años, estuvieran o no recibiendo tratamiento con quimioterapia, radioterapia o tratamientos paliativos, en el momento del diagnóstico de la ITU, se incluyeron en el grupo de enfermedad neoplásica.

Los que tenían algún tipo de valvulopatía, insuficiencia cardíaca congestiva o cardiopatía en estadio funcional II o superior de la NYHA, se incluyeron como cardiópatas. Se excluyeron los trastornos del ritmo cardíaco.

A los que llevaban tratamiento con broncodilatadores y/o corticoides inhalados de forma continuada, y estaban diagnosticados de enfermedades pulmonar obstructiva crónica se incluyeron como enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se calculó el filtrado glomerular a partir de la edad, las cifras de urea y de creatinina; si el filtrado glomerular era inferior a 59 ml/min/1,72 m² se incluían como insuficiencia renal crónica.

Los que estaban diagnosticados de cirrosis hepática, aunque no hubieran tenido ingresos

por causa de su patología hepática se incluyeron como hepatópatas.

Aquellos con hipertrofia benigna de próstata, tumores de vías urinarias, estenosis de vías urinarias o cálculos con ureterohidronefrosis, se clasificaron como con uropatías obstructivas.

Los pacientes con una cifra de neutrófilos en el día de la toma del urinocultivo inferior a 1000 células/mm³ se clasificaron como neutropénicos.

A los que tenían limitada la movilidad, con incapacidad para deambular, por secuelas de enfermedades cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson, enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, demencia senil avanzada o traumatismos con sección medular se incluyeron como enfermos con deterioro neurológico.

Los que llevaban sonda vesical durante al menos, dos meses antes de su ingreso por ITU se clasificaron como portadores de sondaje vesical permanente.

Los que fueron sometidos a intervención quirúrgica en el ingreso en el que se diagnosticó y aisló la enterobacteria productora de BLEE se incluyeron en el grupo de cirugía en ingreso.

Se recogieron las resistencias a aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas, nitrofurantoína y fosfomicina de las bacterias aisladas.

A partir de las fechas de ingreso y alta, o exitus, de los pacientes se calcularon los días de estancia hospitalaria.

El tratamiento antibiótico empírico, (pautado previamente a recibir los resultados del antibiograma), se consideró adecuado si la bacteria era sensible in vitro a dicho fármaco.

Se analizaron las variables asociadas a mortalidad intrahospitalaria.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 21.0. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media y desviación estándar, y como mediana e intervalo intercuartil las que no tienen una distribución normal. Para

describir los resultados de las variables cualitativas se emplean frecuencias absolutas y relativas. Se utilizó la prueba Chi cuadrado para comparar proporciones, con la prueba exacta de Fisher si la frecuencia esperada era inferior a 5 en las tablas de contingencia. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizaron el test de t de Student, si se comparaban medias, y el test de U de Mann Whitey para muestras independientes, para la comparación de medianas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. En el análisis de regresión logística de las variables asociadas a mortalidad intrahospitalaria, se incluyeron aquellas variables con $p < 0,05$ en el análisis univariante entre los grupos, y aquellas que se consideraron importantes para el estudio. Se estimaron la magnitud y precisión de las asociaciones mediante la odds ratio y los intervalos de confianza al 95%.

Resultados:

Se incluyeron 62 pacientes con aislamiento en el urinocultivo de una enterobacteria productora de BLEE, durante el periodo de reclutamiento. El número de casos durante el primer año fue de 24 (38,7%), en el segundo año fue de 38 (61,3%), hubo un aumento del número de casos en el segundo año del estudio.

En la mayor parte de los urinocultivos se aisló *E. coli* (77,4%), y en el resto *K. pneumoniae* (22,6%).

La edad media fue elevada, de 80,0 (14,25) años. No hubo diferencias en la edad entre los dos grupos. (Tabla 1).

Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (58%) que en los hombres (42%). *E. coli* fue más frecuente en las mujeres y *K. pneumoniae* en los hombres, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

La mayoría de los pacientes residían en domicilio particular (77%). Todos los pacientes en los que se aisló *K. pneumoniae* vivían en domicilios particulares, mientras que casi un 30% de los que se aisló *E. coli* venían de residencias sociosanitarias, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,03$).

Respecto a la adquisición de la infección, las infecciones comunitarias fueron las más frecuentes (46,8%), en segundo lugar las nosocomiales (31% de los casos), y las de

residencias de la 3ª edad fueron las menos frecuentes (22,6%). De las infecciones por *K. pneumoniae* el 57% fueron nosocomiales, frente a un 23% de las producidas por *E. coli*, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$). Destaca el elevado porcentaje de infecciones comunitarias por *K. pneumoniae* (44%) con respecto a otros estudios. Las variables epidemiológicas se describen en la tabla 1.

Tabla 1
Variables socioepidemiológicas según la bacteria responsable

VARIABLE	TOTAL (N=62)	<i>E. COLI</i> (N=48)	<i>K. PNEUMONIAE</i> (N=14)	p
Edad	80,0 (14,25)	80,0 (15,75)	81,1 (11,75)	0,81
Sexo				0,19
Varón	26/62 (41,9)	26/62 (41,9)	18/48 (37,5)	
Mujer	36/62 (58,1)	36/62 (58,1)	30/48 (62,5)	
Residencia				0,03
Domicilio	48/62 (77,4)	34/48 (70,8)	14/14 (100)	
Residencia	14/62 (22,6)	14/48 (29,2)	0/14 (0)	
Adquisición				
Comunitaria	29/62 (46,8)	23/48 (47,9)	6/14 (43,9)	0,74
Nosocomial	19/62 (30,6)	11/48 (22,9)	8/14 (57,1)	0,02
Cuidados sanitarios	14/62 (22,6)	14/48 (29,2)	0/14 (0)	0,03

Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto (porcentaje). Las variables cuantitativas se expresan como mediana (intervalo intercuartil).

La estancia media hospitalaria fue de 10 días, 7 días para *E. coli* y 20 para *K. pneumoniae*, no siendo las diferencias significativas. (Tabla 2)

La población del estudio era de edad avanzada con importantes patologías de base por lo que el índice de Charlson fue elevado, 6,84 (DE 3,8) puntos.

Entre las comorbilidades más frecuentes destacaban: la diabetes mellitus, casi la mitad eran diabéticos (46,8%), y el deterioro neurológico, el 45,2% tenían algún grado de afectación neurológica. Un elevado porcentaje tenían insuficiencia renal crónica (38,7%)

o algún tipo de uropatía obstructiva (33,9%). Más de un tercio eran cardiopatas (35,5%), y una cuarta parte estaban diagnosticados de broncopatías crónicas (24,2%).

Las principales comorbilidades y factores de riesgo para infecciones por enterobacterias productoras de BLEE, de los pacientes del estudio, se describen en la tabla 2.

Tabla 2 Antecedentes y factores de riesgo según la bacteria responsable

Variable	Total N=62	<i>E. coli</i> n=48	<i>K. pneumoniae</i> n=14	p
Estancia en días	10 (15)	7 (6)	20 (29)	0,24
Índice de Charlson	6,84 (3,8)	6,8 (4,3)	7,0 (1,9)	0,83
Ingreso previo	22/62 (35,5)	13/48 (27,1)	9/14 (64,3)	0,02
Antibiótico previo	36/62 (58,1)	26/48 (54,2)	10/14 (71,4)	0,25
Cirugía previa	9/62 (14,5)	4/48 (8,3)	5/14 (35,7)	0,02
Diabetes	29/62 (46,8)	20/48 (41,7)	9/14 (64,3)	0,14
Inmunodepresores	6/62 (9,7)	6/48 (12,5)	0/14 (0)	0,32
Corticoides	7/62 (11,3)	5/48 (10,4)	2/14 (14,3)	0,65
Neoplasia	12/62 (19,4)	11/48 (22,9)	1/14 (7,1)	0,27
Cardiopatía	22/62 (35,5)	17/48 (35,4)	5/14 (35,7)	0,98
EPOC	15/62 (24,2)	11/48 (22,9)	4/14 (28,6)	0,73
Insuficiencia renal	24/62 (38,7)	19/48 (39,6)	5/14 (35,7)	0,79
Insuficiencia hepática	5/62 (8,1)	3/48 (6,3)	2/14 (14,3)	0,31
Uropatía	21/62 (33,9)	15/48 (31,3)	6/14 (42,9)	0,52
Neutropenia	1/62 (1,6)	1/48 (2,1)	0/14 (0)	0,98
Det. Neurológico	28/62 (45,2)	24/48 (50,0)	4/14 (28,6)	0,16
Sondaje permanente	11/62 (17,7)	7/48 (14,6)	4/14 (28,6)	0,25
Sondaje en ingreso	37/62 (59,7)	27/48 (56,3)	10/14 (71,4)	0,13
Cirugía en ingreso	7/62 (11,3)	3/48 (6,3)	4/14 (28,6)	0,04

Fallece en hospital	10/62 (16,1)	9/48 (18,8)	1/14 (7,1)	0,43
---------------------	--------------	-------------	------------	------

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto (porcentaje). Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar).

Entre los factores de riesgo para infecciones por bacterias productoras de BLEE se recogieron datos de la toma previa de antibióticos, los ingresos previos, cirugía previa o durante el ingreso, y el sondaje vesical permanente o transitorio.

De estos, uno de los más frecuentes en nuestra serie fue el tratamiento previo con antibióticos. Más de la mitad de los pacientes había recibido antibióticos en los dos meses anteriores al diagnóstico de la infección urinaria (58,1%). Un 25% habían sido tratados con beta lactámicos, un 24% con fluorquinolonas, cerca del 10% inhibidores de las beta lactamasas y un 31% habían recibido otros antibióticos o varios consecutivamente.

En los dos meses previos un 35,5% de los pacientes habían estado ingresados en algún centro hospitalario. Fue significativamente superior el porcentaje de pacientes con ingreso previo en el grupo de *K. pneumoniae* ($p=0,02$) respecto a *E. coli*.

El sondaje vesical favorece las infecciones de orina, con aumento del riesgo a más días de sondaje. En nuestro estudio un 17,7% eran portadores de sonda vesical permanente, y cerca de un 60% se sondaron durante el ingreso.

Más de la cuarta parte de los pacientes se habían sometido a una intervención quirúrgica, bien en los dos meses previos (14,5%) o durante el ingreso actual (11,3%). Fue superior en el grupo de *K. pneumoniae* el porcentaje de pacientes intervenidos en los meses previos ($p=0,02$), y durante el ingreso ($p=0,04$).

Destacar que en el momento de la recogida del urinocultivo, la mayoría de los pacientes tenían anemia, insuficiencia renal y una elevación notable de la proteína C reactiva, leucocitosis y neutrofilia. Las variables clínicas y analíticas se recogen en la tabla 3.

Tabla 3 Variables clínicas y analíticas según la bacteria responsable

Variable	Total n=62	<i>E. coli</i> n=48	<i>K. pneumoniae</i> n=14	p
Temperatura	37,6 (1,3)	37,4 (1,8)	37,8 (1,0)	0,96
PAS	132,1 (28,6)	131,3 (31,0)	135 (19)	0,69
PAD	71,2 (15,1)	72,1 (16,6)	68 (8,0)	0,4
Leucocitos	13.016 (7.129)	12.427 (6.006)	15.035 (10.118)	0,37
Neutrófilos	10.269 (6.603)	9.796 (5.361)	11.893 (9.852)	0,46
Hemoglobina	11,1 (1,9)	11,2 (1,8)	10,8 (2,1)	0,48
PCR	98,7 (90,5)	96,1 (85,9)	107,5 (108,5)	0,69
Creatinina	1,54 (1,0)	1,4 (0,7)	1,9 (1,6)	0,75

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PCR: Proteína C reactiva. Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar) y como mediana (intervalo intercuartil)

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos respecto a las constantes clínicas: temperatura, presión arterial sistólica y diastólica; ni en las variables analíticas (proteína C reactiva, leucocitos, neutrófilos, hemoglobina y creatinina).

Respecto a la resistencia a antibióticos, *E. coli* fue resistente a quinolonas en un 88% de los aislamientos, en un 52% a trimetoprim-sulfametoxazol, y en un 25% a aminoglucósidos. Las resistencias a fosfomicina y nitrofurantoína fueron inferiores al 20% (13% para fosfomicina y 17% para nitrofurantoína).

El porcentaje de aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a los diferentes antibióticos fue superior, tanto para quinolonas (93%), para trimetoprim-sulfametoxazol (71%), para

aminoglucósidos (29%), para fosfomicina (36%) y para nitrofurantoína (79%). La diferencia en cuanto a las resistencias fue estadísticamente significativa para nitrofurantoína ($p < 0,001$), y próxima a la significación para fosfomicina ($p = 0,05$) (Tabla 4).

Tabla 4
Resistencia a antibióticos

Resistencia a antibióticos	<i>E. coli</i> n=48	<i>K. Pneumoniae</i> n=14	p
Cotrimoxazol	25/48 (52)	10/14 (71)	0,12
Aminoglucósidos	12/48 (25)	4/14 (29)	0,74
Quinolonas	42/48 (88)	13/14 (93)	0,98
Fosfomicina	6/48 (13)	5/14 (36)	0,05
Nitrofurantoína	8/48 (17)	11/14 (79)	<0,001

Las variables se expresan como valor absoluto (porcentaje).

De los 62 pacientes incluidos en el estudio, fallecieron 10 (16%), sin apreciarse diferencias entre los grupos según los resultados microbiológicos ($p = 0,43$).

No hubo diferencias en la edad entre los fallecidos y los dados de alta (Tabla 4). Tampoco en los días de estancia hospitalaria. Tuvieron mayor mortalidad los que adquirieron la infección en el hospital, que los que la adquirieron en la comunidad o venían de residencia, pero la diferencia no fue significativa ($p = 0,06$).

Respecto a los factores que se asociaron a la mortalidad intrahospitalaria destacar, que los que fallecieron tuvieron un índice de Charlson superior a los que fueron dados de alta ($p < 0,001$); (OR 8,2; IC 95% 6,869-2,047) ; hubo más inmunodeprimidos entre los que fallecieron ($p = 0,005$); (OR 16,67; IC 95% 0,063-0,413), tenían cardiopatías el 70% de los fallecidos frente a un 29% de los que sobrevivieron ($p = 0,03$) (OR 5,756; IC 95% 0,068-0,821), y tuvieron con mayor frecuencia insuficiencia renal ($p = 0,01$) (OR 9; IC 95% 0,037-0,682). No hubo diferencias en el resto de comorbilidades, ni en las variables clínicas.

Los que fallecieron tuvieron niveles de hemoglobina inferiores a los que no fallecieron ($p = 0,02$) (OR 3,5; IC 95% 0,313-2,820). Ni el tratamiento empírico inicial inadecuado, ni la

toma de antibióticos antes del ingreso se asociaron a mayor mortalidad, aunque la toma de antibióticos previa al ingreso estaba próxima a la significación ($p=0,06$). Los factores asociados a la mortalidad se recogen en la tabla 5.

Tabla 5 Variables asociadas a la mortalidad intrahospitalaria.

Variable	Fallecen n=10	Alta n=52	p
Edad	82,8 (8,39)	72,9 (19,12)	0,16
Estancia en días	6,8 (6,18)	10,44 (16,32)	0,49
Comunitaria	3/10 (30)	26/52 (50)	0,31
Nosocomial	6/10 (60)	13/52 (25)	0,06
Cuidados sanitarios	1/10 (10)	13/52 (25)	0,43
Índice de Charlson	10,58 (2,57)	6,12 (3,63)	<0,001
Ingreso previo	5/10 (50)	17/52 (32,69)	0,31
Antibiótico previo	4/10 (40)	32/52 (61,54)	0,06
Cirugía previa	1/10 (10)	8/52 (15,38)	0,98
Diabetes	5/10 (50)	24/52 (46,2)	0,98
Inmunosupresión	4/10 (40)	2/52 (3,8)	<0,001
Corticoides crónicos	3/10 (30)	4/52 (7,7)	0,76
Neoplasia	4/10 (40)	8/52 (15,4)	0,09
Cardiopatía	7/10 (70)	5/52 (28,8)	0,03
EPOC	1/10 (10)	14/52 (26,9)	0,43
Insuficiencia renal crónica	8/10 (80)	16/52 (30,8)	0,01
Insuficiencia hepática	2/10 (20)	3/52 (5,8)	0,18
Uropatía	2/10 (20)	19/52 (36,5)	0,47
Neutropenia	0/10 (0)	1/52 (1,9)	0,84
Det. Neurológico	4/10 (40)	24/52 (46,2)	0,98
Sondaje permanente	2/10 (20)	9/52 (17,3)	0,98
Sondaje en ingreso	8/10 (80)	30/52 (57,7)	0,29
Cirugía en ingreso	0/10 (0)	7/52 (13,5)	0,59
Leucocitosis	12.810 (8.845)	13.056 (6.853)	0,92
PCR elevada	76,0 (101,86)	102,28 (89,1)	0,45

Hemoglobina	9,81 (1,73)	11,38 (1,83)	0,02
Antibiótico inicial adecuado	6/10 (60)	21/52 (40,4)	0,31

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PCR: Proteína C reactiva. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto (porcentaje). Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar) y como mediana (intervalo intercuartil).

En el análisis multivariante de regresión logística se asociaron de forma independiente y significativa a mayor mortalidad el índice de Charlson (OR 0,016; IC 95% 1,117-2,889), el tratamiento con antibióticos previo al ingreso (OR 9,540; IC 95% 1,101-82,646) y los niveles más bajos de hemoglobina (OR 0,484; IC 95% 0,256-0,915).

Aunque el 60% de los pacientes que fallecieron no se trataron al inicio con un antibiótico adecuado, no se ha encontrado asociación entre el tratamiento antibiótico empírico inicial inadecuado y la mortalidad.

Discusión

Se observó un aumento importante del número de casos en el segundo año respecto al primero, tanto para *E. coli* como para *K. pneumoniae*, lo que coincide con el incremento de la incidencia de estas infecciones encontrada a nivel nacional. En el estudio GEIH-BLEE, del año 2000 al 2006, se incrementaron los aislamientos de *E. coli* en todos los centros participantes, y los de *K. pneumoniae* en la mayoría de ellos (5).

Del total de casos, los producidos por *E. coli* superaban de forma importante a los de *Klebsiella* (77,42% frente a un 22,58%). En otra serie de ITUS por enterobacterias productoras de BLEE, realizado en España en 2013, los aislamientos de *E. coli* fueron también más frecuentes, cuatro veces superiores a los de *Klebsiella*, (81,8% de *E. coli* y un 18,2% de *K. pneumoniae*) (8). Los resultados observados en el estudio GEIH-BLEE de 2006 coinciden con los de este estudio (5).

Hubo diferencias socioepidemiológicas entre *E. coli* y *K. pneumoniae*. *E. coli* fue más frecuente en mujeres y *K. pneumoniae* en varones. Mientras que los casos de *K. pneumoniae* vivían todos en sus domicilios, los de *E. coli* procedían en un porcentaje importante de residencias de la tercera edad. Se cree que los residentes en estos centros, que están colonizados a nivel intestinal por *E. coli* productor de BLEE, actúan como reservorios, produciendo la diseminación entre los residentes. La relación entre colonización e infección, especialmente infecciones urinarias y bacteriemias, se ha

confirmado en varios estudios (4). Otros en cambio han obtenido tasas de colonización similares en residentes de centros sociosanitarios y los que viven en sus domicilios (9).

Respecto a la adquisición de las infecciones, en *K. pneumoniae* predominaron las nosocomiales, pero destaca el número significativo de las de origen comunitario. Aunque en décadas pasadas *K. pneumoniae* se asociaba a brotes epidémicos en hospitales, y más frecuentemente en unidades de cuidados intensivos, en los últimos años hay un incremento de las comunitarias (10). Este aumento, puede estar en relación con la falta de información acerca del contacto con los servicios hospitalarios de los participantes en el estudio, que son clasificados como comunitarios cuando en realidad son nosocomiales. Esto ocurrió en el estudio del grupo GEIH-BLEE, en el que del 28,4% de las infecciones por *K. pneumoniae* de origen comunitario, el 63% habían tenido alguna relación con el medio hospitalario, con lo que se redujeron a solo un 10,5% las puramente comunitarias. Este, es un estudio retrospectivo, no se dispone de datos sobre el contacto previo con los servicios sanitarios, por lo que se pueden haberse sobreestimado las ITUs por *K. pneumoniae* de origen comunitario.

En este estudio las infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE, fueron principalmente en personas de avanzada edad, con enfermedades de base graves, con diabetes, deterioro neurológico e insuficiencia renal o uropatía obstructiva. Habían recibido tratamiento previo con antibióticos, tenían ingresos en los dos meses previos y llevaron sonda vesical durante el ingreso o eran portadores de sonda vesical permanente. A los que se les aisló *K. pneumoniae* en el urinocultivo, habían sido ingresados con anterioridad, se habían intervenido en los meses previos o durante el ingreso. Aunque el tratamiento con antibióticos en los dos meses previos se ha descrito como un factor predisponente para infecciones por *E. coli* productor de BLEE (11), en este estudio se asoció tanto a las ITUs por *E. coli* como a las producidas por *K. pneumoniae*. La toma previa de antibióticos debe investigarse en todo paciente con ITU, especialmente en ITUs graves, en pacientes sépticos y con importante patología de base.

Las resistencias a antibióticos fueron superiores en *K. pneumoniae*, que fue resistente a todos los antibióticos testados, excepto a carbapenemes, en un elevado porcentaje de los aislamientos, por lo que en caso de ITUs nosocomiales en pacientes con ingresos previos, intervenidos o sometidos a procedimientos invasivos, se deberá sospechar *K. pneumoniae* e iniciar tratamiento empírico con carbapenemes.

E. coli fue resistente a quinolonas en un 87,5% de los aislamientos y a amonoglucósidos en un 25%. La resistencia a estos dos grupos de fármacos fue superior a las encontradas en otras series, como la de García Hernández, sin embargo fue similar la resistencia trimetoprim-sulfimetoxazol (12). *E. coli* fue resistente a fosfomicina y nitrofurantoína en un porcentaje bajo de los casos, por lo que estos son tratamientos válidos en ITUS no complicadas y de baja gravedad.

En general, por el elevado nivel de resistencias no se deben tratar las ITUS en pacientes con factores de riesgo para bacterias productoras de BLEE, con aminoglucósidos, trimetoprim-sulfimetoxazol, y especialmente, se evitarán las quinolonas.

Los variables que se asociaron a una mayor mortalidad durante el ingreso, en el análisis univariante fueron, la insuficiencia renal, la inmunodepresión, las cardiopatías, el elevado índice de Charlson y los niveles de hemoglobina. Aunque, tanto los que fallecieron como los dados de alta tenían anemia, la hemoglobina fue sensiblemente más baja en los que fallecieron. El mayor grado de anemia puede ser secundario a la existencia de insuficiencia renal más avanzada, o ser secundaria al proceso infeccioso, y ser un indicador de una mayor gravedad, para analizar estas cuestiones serán necesarios otros estudios.

En el análisis multivariante, se asociaron de forma independiente y significativa a la mortalidad, el índice de Charlson y el tratamiento con antibióticos en los meses previos al ingreso, por lo que debemos realizar una vigilancia más intensa de estos pacientes por un posible peor pronóstico a corto plazo. Las ITUS, aunque suelen ser enfermedades de escasa gravedad, podrían descompensar a los pacientes con otras comorbilidades como cardiopatías o insuficiencia renal crónica y llevar a un pronóstico infausto.

El uso inadecuado de los antibióticos en infecciones urinarias de escasa gravedad ha ocasionado un aumento de las resistencias, con mayor riesgo de infecciones graves por bacterias multirresistentes. En este estudio, más de la mitad de los pacientes había consumido antibióticos previamente, este factor se asoció a una mayor mortalidad por lo que debemos considerar el uso racional de los antibióticos para intentar reducir las infecciones por microorganismos multirresistentes.

En las patologías infecciosas, y sobre todo en las sepsis, el inicio precoz de un tratamiento antibiótico eficaz, mejora significativamente el pronóstico. Sin embargo, no se encontró asociación entre el tratamiento adecuado de inicio y la mortalidad. Resultados similares se han encontrado en otros estudios, atribuyendo esto a que al tratarse de pacientes graves, el tratamiento inadecuado al final influye poco en la evolución (13). Otros autores si han encontrado una asociación entre la tratamiento antibiótico inadecuado y la mortalidad, pero en infecciones de otras localizaciones, no en las del tracto urinario (14).

Una de las principales limitaciones de este estudio es que al ser un estudio retrospectivo hay datos que no se han podido recoger por no constar en las historia clínicas de los pacientes. Por otro lado, un estudio de casos y controles, con pacientes con ITUS por enterobacterias no productoras de BLEE como controles, sería el tipo de estudio más adecuado para responder a los objetivos planteados, pero también es un estudio más caro, por lo que resulta más complicada su realización. A pesar de estas limitaciones, los resultados reflejan, en parte la situación de las ITUS por bacterias productoras de BLEE en nuestro centro.

Conclusiones

Los resultados obtenidos permiten sugerir que, en nuestro medio, las infecciones urinarias por *K. pneumoniae* productores de BLEE son predominantemente de origen nosocomial, y las de *E. coli* se asocian a los cuidados socio-sanitarios. De los factores de riesgo que predisponen a las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE, en nuestra serie los más frecuentes fueron, el uso previo de antibióticos y el sondaje vesical para infecciones por ambos tipos de microorganismos, mientras que los ingresos previos y las intervenciones quirúrgicas fueron más frecuentes en las infecciones por *K. pneumoniae*. El tratamiento antibiótico en los dos meses previos y la gravedad de la enfermedad de base se asociaron a una mayor mortalidad, por lo que es importante un uso adecuado de estos fármacos, especialmente en pacientes con elevada comorbilidad.

Bibilografía

1. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352 (4): 380-91.
2. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (4): 657-686.
3. Pitout JDD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae. Changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010;70(3): 313-333.
4. Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B, Cornely OA, Vehreschild MJGT. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae in high-risk patients. Review of the literature from a clinical perspective. *Crit Rev Microbiol* 2014; early online: 1-16.
5. Díaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Bañó J, Pascual A y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicentrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(9):503-510.
6. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveillance*. 2008; 13(47):1-11.

7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility testing for bacteria that grew aerobically. Approved Standard M7-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
8. Jarne Beltrán V, Arteaga Mazuelas M, Barrado Blanco L, Fernández Ladrón V, Etxebarría Lekuona D, Abínzano Guillén M, González Rodríguez C, Lameiro Couso F. Infecciones del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE en un servicio de medicina interna durante un año. *Rev Clin Esp.* 2014;214 (Espec Congr):291.
9. Plattel TN, Leverstein-van Hall MA, Cohen Stuart JW, Thijsen SF, Mascina EM, van Hees BC, Scharringa J, Fluit AC, Bonten MJ. Predicting carriage with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria at hospital admission: a cross-sectorial study. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(2):141-146.
10. Valverde A, Coque TM, García-San Miguel L, Baquero F, Cantón R. Complex molecular epidemiology of extended-spectrum-lactamases in *Klebsiella pneumoniae*: A long-term perspective from a single institution in Madrid. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:64-72.
11. Ben-Ami R, Rodríguez-Bañó J, Arslan H, Pitout JDD, Quintin C, Calbo, ES, Azap OK, Arpin C, Pascual A, Livermore DM, Garau J, Carmeli Y. A multinational survey of risk factors for infection with extended-expectrum beta-lactamasa-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49:682-690.
12. García Hernández A, García-Vázquez E, Gómez Gómez J, Canteras M, Hernandez-Torres A, Ruiz Gómez J. Bacteriemia por *Escherichia coli*: factores predictivos de presencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido e influencia de la resistencia en la mortalidad de los pacientes. *Med Clin (Barc).* 2011;136:56-60.
13. Ferrández O, Grau S, Saballs P, Luque S, Terradas R, Salas E. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Clin Esp.* 2011;211:(3):119-126.
14. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et

al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. Clin Infect Dis. 2006; 42:925-934.

ANEXO 1

CUESTIONARIO RECOGIDA DE DATOS

ITUs por enterobacterias productoras de BLEE:

Nº hist: **sexo:** H / M **Fec nac:** **Fecha ingreso:**

Rcia/ Domicilio. Localid: Fecha Cultivo:

Adquisición: Nosocomial / Comunitaria / Cuidados sanit

Ingresos 2 meses previos: si / no Fecha ingreso-alta

AB 2 m previos: Si / No

Tipo: Quinolonas / betalactámicos / inhib beta lactam / Otros o varios

IQ en 2 m previos: si / no Fecha:

Comorbilidad: Det cog. / Enf CV Hemiplejia (imposibilidad para deambular): SI /NO

EPOC: SI / NO

Diabetes mellitus: SI / NO

Cardiopatía: IMA / ICC / valvulopatias: SI / NO

Insuf Renal Crónica Mod grave (FG<59 ml/min/1,72 m2): SI / NO

Hepatop. mod-grave (C. Hepática): SI / NO

Neop / MeT sólida: SI / NO

HBP / Cálculos/colicos renales / Alt tracto urinario: SI / NO

Alérgias AB: SI / No

Indice CHARLSON (Esp vida):

Fact riesgo: Sonda vesical: ingreso-permanente / Drenajes percut / corticoides (>15mg/d dt>15d) / Quimiot (<3m) / Inmunodepresores (<3m) / Otros:

Intervenciones durante el ingreso: SI / NO

MO aislado:

Hemocultivos positivos: Si / No

AB inicial: Dosis Vía Duración: Fecha inicio:

Indicación adecuada: SI / NO

A la toma muestra: PAs: PAd: T^a

Analítica: Leu: Neu: Hb: PCR:

 creat urea Na K

Cambio TTO AB tras cultivo: si / no. **Duración TTO tras cultivo:**

Resistencia a AB: Cotrimoxaz / Aminogluc / Quinolonas / Fosfomic / Nitrofurant

Evolución: alta / exitus

Fecha alta:

Diagnostico al alta:

