

# Bacteriemia por *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino: factores de riesgo para resistencia a ciprofloxacino e impacto de recibir tratamiento empírico con este antibiótico

A. Blázquez Abellán<sup>1</sup>, E. Blázquez Abellán<sup>2</sup>, L. García de Guadiana Romualdo<sup>3</sup>, M. González Morales<sup>4</sup>, L. Hernández Soto<sup>5</sup>, S. Ortiz Reina<sup>6</sup>

*Sanid. mil.* 2007; 63 (4): 282-286

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** La incidencia de *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino (CIP-R) ha aumentado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) durante la última década. CIP continua siendo utilizado como tratamiento empírico de elección en muchas complicaciones sépticas. Nuestro objetivo es analizar los factores que favorecen la adquisición de resistencia a CIP, y en segundo lugar estudiar las consecuencias de administrar empíricamente este antibiótico en casos de bacteriemia por una cepa CIP-R.

**Material y Métodos:** El estudio se ha realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Se revisaron las historias de 224 pacientes con bacteriemia por *E. Coli*, diagnosticadas en 2001 y 2002. De ellas, 112 eran CIP-R y 112 CIP-S (sensible a ciprofloxacino). Se han estudiado los factores de riesgo posibles para adquirir resistencia a CIP mediante un estudio de "casos y controles". En una segunda parte hemos estudiado el impacto de recibir empíricamente esta quinolona en aquellos pacientes que tenían una bacteriemia por una cepa resistente.

**Resultados:** De las 224 bacteriemias por *E. coli*, 161 (23%) fueron cepas CIP-R; de éstas 161 cepas, el 62,5% habían recibido quinolonas en los seis meses previos. Para el segundo objetivo se dividieron los pacientes en aquellos tratados inadecuadamente con quinolonas al menos 48 horas durante los primeros cuatro días de tratamiento: 28 pacientes (25%), y aquellos tratados adecuadamente: 84 pacientes (75%). Los datos obtenidos fueron los siguientes respectivamente: media de días de tratamiento antibiótico global: 15,6 vs 13,2; media de días de estancia hospitalaria: 21,1 vs 18,9; porcentaje de mortalidad: 28,6 vs 6,0; y porcentaje de mala evolución: 50,0 vs 7,1.

**Conclusiones:** El uso previo de quinolonas constituye un factor de riesgo para desarrollar resistencia. Ciprofloxacino podría dejar de ser una elección idónea como tratamiento empírico de episodios de bacteriemia potencialmente atribuible a *E.coli*, al menos en aquellos pacientes con riesgo de tener una infección por una cepa resistente. La elección equivocada de antimicrobiano no influye en el alargamiento de estancia hospitalaria, pero sí aumenta la morbimortalidad.

**PALABRAS CLAVE:** Bacteriemia. *Escherichia coli*. Ciprofloxacino. Tratamiento empírico.

## INTRODUCCIÓN

El consumo extrahospitalario de quinolonas ha aumentado mucho en los últimos años, siendo la más consumida ciprofloxacino que casi duplica el consumo de norfloxacino<sup>1</sup>. Este frecuente uso de las fluorquinolonas para determinadas patologías, principalmen-

te en infecciones del tracto urinario, y como profilaxis en pacientes con enfermedad hematológica<sup>2,3</sup> y cirróticos<sup>4</sup>, se ha asociado a la aparición de cepas resistentes a estos antibióticos<sup>1-3,5,6</sup>. En particular, la resistencia a quinolonas en *Escherichia coli* se ha convertido en un importante y creciente problema en algunos países como España. De igual manera ocurre en aislamientos invasores de *E.coli*, en los que también se ha observado un aumento significativo de resistencia a fluorquinolonas en los últimos años. Las bacteriemias son infecciones graves, que a menudo ponen en peligro la vida de los pacientes, por lo que la terapia empírica inicial adecuada es importante en la evolución de estos pacientes.

Los objetivos de este estudio son: en primer lugar, analizar los factores de riesgo para presentar resistencia a ciprofloxacino en pacientes con bacteriemia por *E.coli* y, en segundo lugar evaluar el impacto del tratamiento empírico inicial con quinolonas en pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino, tanto desde el punto de vista de duración total del tratamiento y estancia hospitalaria, como de evolución del paciente.

<sup>1</sup> Cap. Médico. Servicio de Microbiología Clínica. Hospital General Básico de la Defensa. Cartagena.

<sup>2</sup> D.U.E. civil. Hospital General Universitario de Albacete.

<sup>3</sup> Cap. Farmacéutico. Servicio de Farmacia.

<sup>4</sup> Médico civil. Servicio de Laboratorio.

<sup>5</sup> Cap. Médico. Servicio de Rehabilitación.

<sup>6</sup> Cte. Médico. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Básico de la Defensa. Cartagena.

**Dirección para correspondencia:** Ana Blázquez Abellán. Servicio de Microbiología Clínica. Hospital General Básico de la Defensa. Carretera de Tentegorra, s/n. 30202 Cartagena. Tfn: 968. 327401; Fax: 968. 327456.

Recibido: 18 de mayo de 2007.

Aceptado: 19 de octubre de 2007.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Localización del estudio y pacientes

Se han estudiado de manera retrospectiva, 224 bacteriemias por *E. coli* documentadas microbiológicamente durante los años 2001 y 2002, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Se trata de un hospital de tercer nivel (1.750 camas), localizado en un área urbana, que atiende a una población de 650.000 habitantes.

### Identificación y sensibilidad

La identificación y sensibilidad se llevaron a cabo con el sistema automatizado Microscan Dade Behring. De acuerdo con las indicaciones del NCCLS, se consideraron como resistentes todas las cepas aisladas de *Escherichia coli* en los que la CMI de ciprofloxacino era mayor de 2 mcg/ml.

### Criterios de inclusión / exclusión

Seleccionamos todos los cultivos de sangre con aislamiento de *E. coli* registrados durante el periodo de estudio y eliminamos aquellos casos en los que se aisló más de un microorganismo.

Para el primer objetivo del trabajo, los pacientes se distribuyeron en dos grupos en función a la sensibilidad a ciprofloxacino. Todos los aislados de *E. coli* con resistencia demostrada a ciprofloxacino, obtenidos de la base de datos del laboratorio, se consideraron "casos". Todas las cepas de *E. coli* sensibles a ciprofloxacino obtenidos durante el mismo periodo de tiempo y de la misma base de datos, se consideraron "controles". De los posibles controles, un número igual al de los casos, fue seleccionado randomizadamente. Tras la selección, se revisaron las historias clínicas de los pacientes de acuerdo con un protocolo establecido y fueron finalmente incluidos en el estudio aquellos pacientes cuya historia registraba todos los datos necesarios para realizar el estudio. Cada paciente fue considerado como caso, o como control, solamente una vez. Se han eliminado del estudio aquellos pacientes que han recibido tratamiento parcialmente incorrecto: aquel que precisa ajustes, o cambios.

Para estudiar el segundo objetivo del estudio, la población incluye sólo a aquellos pacientes con bacteriemia por *E. coli* resistente a ciprofloxacino, considerando dos grupos: los pacientes que recibieron tratamiento inicial con quinolonas (tratamiento incorrecto), y aquellos que recibieron un tratamiento distinto de quinolonas.

### Definiciones

Definimos "episodio de bacteriemia" al aislamiento del microorganismo en al menos una tanda de hemocultivos.

Hemos considerado potenciales factores de riesgo para desarrollar resistencia a ciprofloxacino: la edad en años, el género, y el servicio donde estaba ingresado el paciente. También se recogieron los días de estancia hospitalaria en los tres meses anteriores a la infección en el caso de que el paciente tuviese ingresos previos, y si la adquisición fue nosocomial o comunitaria siguiendo los criterios del CDC<sup>7</sup>. Se consideró episodio adquirido en la comunidad si apareció

antes del ingreso en el hospital o en las primeras 48 horas del ingreso. La infección aguda fue calculada por el índice APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score) diseñado por Kaus et al<sup>8</sup>. Otros datos que se registraron fueron la presencia de catéter intravenoso, catéter urinario (sonda vesical, nefrostomía, ureterostomía), y procedimientos invasivos en la semana previa a la bacteriemia. También tuvimos en cuenta la presencia de enfermedad crónica de base del paciente (Mac Cabe e Índice de comorbilidad de Charlson): Diabetes mellitus, trasplante de órgano sólido, cirrosis, enfermedad maligna, insuficiencia renal, neutropenia (un recuento absoluto de neutrófilos <1000/mL en el momento de la infección), tratamiento con corticoides (>20 mg/d de prednisona o equivalente durante al menos 2 semanas y 1 mes antes de la bacteriemia), tratamiento inmunosupresor un mes previo, infección por VIH, esplenectomía, malnutrición, cirugía previa, heridas, prótesis valvular o articular, obstrucción del tracto urinario orgánica o funcional.

La fuente de la infección se clasificó como: tracto urinario, abdominal (biliar e intraabdominal), respiratoria, lesión cutánea, catéter intravenoso, herida quirúrgica y para los casos en los que no se encontró foco se consideró origen desconocido.

Se documentaron los antecedentes de tratamiento antimicrobiano el mes previo al episodio (durante al menos 48 horas), y los antecedentes de tratamiento con quinolonas los seis meses previos a la infección.

Para analizar el segundo objetivo de este trabajo, la población de estudio incluye sólo a aquellos pacientes con bacteriemia por *E. coli* resistente a ciprofloxacino. Se valoró el tipo de tratamiento antibiótico recibido durante el episodio de bacteriemia, así como los días totales de tratamiento antibiótico. También analizamos el tipo de tratamiento empírico recibido durante los primeros días de la infección. Concretamente nos limitamos a los cuatro primeros días de terapia tras el pico febril. De esta forma distribuimos a los pacientes en dos grupos:

- Aquellos que habían recibido quinolonas (inadecuadamente) durante al menos dos de los cuatro primeros días.
- Aquellos que no habían recibido quinolonas, incluyendo en este grupo: a los que recibieron antibióticos que cubrían al microorganismo responsable a la dosis y cantidad adecuada; a los que habían sufrido retraso en la prescripción; o bien a los que se había administrado un antibiótico inadecuado distinto de quinolonas.

Fueron eliminados del estudio aquellos pacientes recibieron tratamiento mixto (quinolonas y otro antibiótico).

Además de valorar el tipo de terapia antibiótica, se estudiaron los días de estancia en el hospital, y la evolución del paciente (curación o mala evolución relacionada con el episodio de bacteriemia). Cada episodio fue clasificado en cuatro categorías:

- pacientes con mala evolución relacionada con el episodio de bacteriemia, que recibieron tratamiento inadecuado.
- pacientes con mala evolución relacionada con el episodio de bacteriemia, tras haber recibido tratamiento antimicrobiano correcto
- pacientes con buena evolución, tras haber recibido tratamiento inadecuado
- pacientes con buena evolución, tras haber recibido tratamiento adecuado.

(Mala evolución relacionada: persistencia de la infección, shock séptico y muerte.)

**Métodos estadísticos****1. PRIMER OBJETIVO**

**Tipo de estudio:** Estudio de casos y controles (relación 1:1). El emparejamiento se realizó seleccionando al azar los controles.

**Tamaño poblacional:** 112 casos y 112 controles.

**2. SEGUNDO OBJETIVO**

**Tipo de estudio:** Estudio de cohortes retrospectivo.

**Factores evaluadores de impacto:**

Días de tratamiento global.

Días de hospitalización a partir del episodio.

Mala evolución relacionada con el episodio.

Muerte relacionada con el episodio.

**Factor de estudio:** Tratamiento con quinolonas durante al menos dos de los cuatro primeros días de la terapia (a efectos prácticos, los definimos a partir de ahora, como pacientes mal tratados o erróneamente tratados).

**Tamaño poblacional:** 112 pacientes.

**Análisis de los datos:** Se realizó un análisis multivariable, en el que la variable dependiente fue cualquiera de las variables evaluadoras del impacto del tratamiento y como variables independientes la variable tratamiento erróneo (con quinolonas) y ciertas variables de control para evaluar fenómenos de interacción y de confusión. El análisis se realizó mediante regresión múltiple o logística mediante el programa estadístico SPSS 11.5 para Windows.

**RESULTADOS**

En el periodo de estudio se registraron un total de 747 pacientes en los que se había aislado *E. coli* en el hemocultivo de los cuales, en 161 la cepa de *E. coli* fue resistente a ciprofloxacino y en 586 fue sensible a ese antibiótico. De esos 161 pacientes con la cepa de *E. coli* resistente a ciprofloxacino, se revisaron las historias clínicas de 112 pacientes de acuerdo con un protocolo establecido, y fueron excluidos aquellos pacientes cuya historia no registraba todos los datos necesarios para realizar el estudio (ver material y métodos).

La edad media de todos los pacientes fue 65 años (IC95%: 62-68), siendo varones 124 (55.4%). La mayoría de los pacientes se clasifican sobre todo en los grupos II y III de Mac Cabe&Jackson. De ellos 86 (38.4 %) fueron nosocomiales, frente a 138 (61.6%) de adquisición comunitaria. La causa más frecuente de infección fue la infección del tracto urinario, 121(54%); seguida del foco abdominal, 45 (20.1%), en particular de la vía biliar, 32 (14.3%); 45 (20.1%) fueron de origen desconocido; y el resto corresponden a otras causas: respiratoria, 7 (3.1%); cutánea, 3 (1.3%); herida quirúrgica, 2 (0.9%); y catéter intravenoso, 1 (0.4%).

Al comparar el grupo de pacientes con infección debida a cepas resistentes a ciprofloxacino ("casos"), frente a aquellos con infección debida a cepas sensibles a ciprofloxacino ("controles") (tabla I), encontramos que los "casos" son en su mayoría varones (62.5%, IC95%: 52.9-71.5), el índice APACHE medio es 11.9 (IC95%: 11.1-12.7), con un Mac Cabe entre I y II.

Se encontró asociación significativa entre resistencia a quinolonas y el número de días de hospitalización en los tres meses previos (19.4 días, IC95%:15.1-23.8), sin embargo no hay asociación significativa con la adquisición (nosocomial o comunitaria).

**Tabla I.** Factores de riesgo para adquirir resistencia a fluorquinolonas. Análisis bivariable.

Variable	Controles	Casos	p
Días hospitalización (3 meses)	7.0 (4.5-9.5)	19.4 (15.1-23.8)	<0.0001
Mc Cabe	2.3 (2.2-2.4)	2.0 (1.8-2.1)	0.0007
Apache	8.9 (8.1-9.7)	11.9 (11.1-12.7)	<0.0001
Hombre %	48.2 (38.7-57.9)	62.5 (52.9-71.5)	0.04
AREA %			
Médica	71.4 (62.1-79.6)	75.0 (65.9-82.7)	
Quirúrgica	23.2 (15.8-32.1)	14.3 (8.4-22.2)	
UVI	4.5 (1.5-10.1)	10.7 (5.7-18.0)	
UVI pediátrica	0.9 (0.02-4.9)	0 (0.0-3.4)	0.072
Neutropenia	3.6 (1.0-8.9)	13.4 (7.7-21.1)	0.015
Quimioterapia	7.1 (3.1-13.6)	31.3 (22.8-40.7)	<0.0001
Prótesis	8.0 (3.7-14.7)	17.0 (10.5-25.2)	0.068
Sonda	11.6 (6.3-19.0)	30.4 (22.0-39.8)	0.0009
Heridas	7.1 (3.1-13.6)	14.3 (8.4-22.2)	0.129
Antibioterapia previa (1 mes)	25.0 (17.3-34.1)	46.4 (37.0-56.1)	0.013
Quinolonas previas (6 meses)	4.5 (1.5-10.1)	62.5 (52.9-71.5)	<0.0001

Al comparar las comorbilidades de los casos y de los controles, se encontró asociación significativa entre neutropenia (13.4%, IC95%: 7.7-21.1) y haber recibido quimioterapia (31.3%, IC95%:22.8-40.7) con la resistencia a quinolonas; no hubo asociación con padecer enfermedad maligna, cirrosis, insuficiencia renal, diabetes mellitus y trasplante de órgano sólido.

También se encontró que los "casos" en su mayoría eran portadores de sonda vesical (30.4%, IC 95%: 22.0-39.8), y habían recibido tratamiento con quinolonas en los seis meses previos al episodio de bacteriemia (62.5%, IC95%: 52.9-71.5).

Atendiendo al valor estadístico "p" del análisis bivariable, se seleccionaron una serie de factores de riesgo para hacer el análisis multivariable (días de hospitalización, Mac Cabe, Apache, género, área de ingreso, neutropenia, quimioterapia, prótesis, sonda vesical, herida, haber recibido antibioterapia el mes previo al episodio, y haber recibido quinolonas los 6 meses previos al episodio). De este último análisis, finalmente podemos concluir que el único factor de riesgo para la adquisición de bacteriemia por una cepa de *E. coli* resistente a ciprofloxacino fue la antibioterapia previa con quinolonas durante los 6 meses previos. La Odds Ratio de esta variable fue de 35,7% (IC95%: 13,5-94,6).

En cuanto al segundo objetivo, evaluar el impacto de un tratamiento empírico inicial con quinolonas en 112 pacientes con bacteriemia por cepas de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino, los resultados son los que a continuación se exponen. De los 112 pacientes con bacteriemia por *E. coli* resistente a ciprofloxacino, 84 recibieron tratamiento empírico adecuado. Por tanto, un 25% (28/112) de los pacientes del estudio fueron tratados inadecuadamente con quinolonas durante los primeros días del tratamiento.

Al comparar el grupo de pacientes que fue tratado con quinolonas frente al que se trató con un antibiótico distinto (tabla II), observamos que hay una tendencia a una mayor duración del tratamiento antibiótico tras el episodio de bacteriemia en cada uno de los grupos y a un mayor número de días de hospitalización, pero sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Al analizar las variables mala evolución y muerte relacionadas con

**Tabla II.** *Análisis bivariante de los factores de impacto (y otras relacionadas) en los dos grupos de pacientes, se obtuvieron los siguientes resultados:*

Variable de evolución o factor de impacto	Bien tratados	Mal tratados	p
Días de tratamiento global (media)	12.8	14.5	0.318
Días de tratamiento, excluyendo pacientes con muerte relacionada (media)	13.2	15.6	0.131
Días de hospitalización tras episodio, global (media)	18.1	17.9	0.949
Días de hospitalización tras episodio, excluyendo pacientes con muerte relacionada(media)	18.9	21.1	0.539
Mala evolución relacionada (%)	7.1	50.0	<0.0001
Muerte relacionada (%)	6.0	28.6	0.003

el episodio, se evidenció que un mal tratamiento inicial estaba relacionado estadísticamente con una peor evolución y, lo más importante, con una mayor mortalidad.

Para comprobar el verdadero efecto del tipo de tratamiento empírico sobre cada una de las variables de evolución o impacto, se realizó un análisis multivariante incluyendo además, aquellas variables relacionadas ( $P < 0.01$  en el análisis bivariante) y otras clínicamente relevantes por ser estimadoras del estado del paciente, como "neutropenia" o Mac Cabe, además de las variables edad y sexo. Para evitar el sesgo, se repitió el análisis para todas y cada una de las variables de evolución, excluyendo a los pacientes que fallecieron a consecuencia de la bacteriemia, ya que por lógica éstos fueron más frecuentes en el grupo de los que recibieron tratamiento incorrecto y, al fallecer, tendieron a disminuir los días de hospitalización del grupo de mal tratados (sesgo). Los resultados, para cada una de las variables de impacto, se exponen a continuación.

#### Días de hospitalización tras el episodio de bacteriemia:

El análisis univariable de esta variable con respecto al tipo de tratamiento, no muestra diferencias significativas entre los dos grupos. Los pacientes correctamente tratados con antibióticos distintos de quinolonas, estuvieron de media 18.1 días hospitalizados tras el comienzo de la bacteriemia mientras que los que recibieron un tratamiento con quinolonas estuvieron 17.9 días.

Al comparar esta variable con las variables previas al episodio de bacteriemia, mediante una regresión múltiple, encontramos que el tratamiento con quinolonas inicial (incorrecto) en los pacientes con bacteriemia por *E. coli* resistente a ciprofloxacino no fue un factor predisponente para una hospitalización más prolongada. El único factor predisponente fue la existencia de cirugía, que supuso un aumento de 9.2 días (IC95%: 0.7-17.7) en la estancia hospitalaria del paciente.

Si excluimos a los pacientes que fallecieron a consecuencia de la bacteriemia (para evitar sesgo) el análisis univariable indica que, globalmente, en los pacientes tratados con quinolonas la estancia hospitalaria se alarga 2.2 días.

Al comparar esta variable con las variables previas al episodio de bacteriemia mediante una regresión múltiple, encontramos que el tratamiento inicial con quinolonas en los pacientes con bacteriemia por *E. coli* resistente a ciprofloxacino que no tuvieron una muerte

relacionada con esta infección, no fue un factor predisponente para una hospitalización más prolongada. El único factor predisponente fue la existencia de cirugía, que supuso un aumento de 10.0 días (IC95%: 0.7-19.3) el tiempo de hospitalización del paciente.

#### Días de tratamiento tras el episodio

El análisis univariable de esta variable con respecto al tipo de tratamiento (correcto o incorrecto), no muestra diferencias significativas entre los dos grupos (los pacientes correctamente tratados con antibióticos distintos de quinolonas, estuvieron, de media, 12.8 días de tratamiento tras el comienzo de la bacteriemia mientras que los que recibieron un tratamiento con quinolonas estuvieron 14.5 días).

Al comparar esta variable con las variables previas al episodio de bacteriemia y tras realizar el análisis multivariante, encontramos que ni el tratamiento con quinolonas ni ninguno de los factores evaluados fueron influyentes en los días de tratamiento post-episodio.

Al excluir a los pacientes que fallecieron a consecuencia de la bacteriemia, para evitar el sesgo, como se explicó anteriormente, y tras realizar la regresión múltiple, podemos concluir que el tratamiento con quinolonas inicial en los pacientes con bacteriemia por *E. coli* resistente a ciprofloxacino, fue un factor predisponente para un tratamiento antibiótico más prolongado. Una vez ajustada la ecuación con los factores de confusión, los días de tratamiento extras inducidos por un tratamiento con quinolonas al comienzo de la bacteriemia, fue de 3.3 días (IC95%: 0.2-6.3). Por otra parte, el ingreso del paciente en una unidad de cuidados intensivos fue también un factor de riesgo para tratamientos prolongados, con un aumento medio estimado de días de tratamiento de 4.7 días (IC95%: 0.4-9.1).

#### Mala evolución relacionada

El análisis univariable de esta variable con respecto al tipo de tratamiento indica que el 50.0% de los pacientes tratados con quinolonas tuvieron una mala evolución relacionada con el episodio, a diferencia de los tratados con otros antibióticos cuya proporción fue del 7.1%. ( $P < 0.0001$ ). Esto indica que, globalmente, el tratamiento con quinolonas de los pacientes indujo mayor número de complicaciones. El riesgo relativo de la variable tratamiento con quinolonas fue, por tanto, de 7.0, mientras que la diferencia de riesgos fue del 43.0%.

Al comparar esta variable con las variables previas al episodio de bacteriemia no hubo ninguna variable con una relación suficiente para que el valor de  $p$  fuese  $< 0.1$ .

El análisis multivariante muestra que el tratamiento con quinolonas fue un factor predisponente para que el paciente tuviera una mala evolución relacionada con la bacteriemia. La razón de Odds de riesgo del tratamiento con quinolonas fue de 19.7 (IC95%: 5.4-71.4). Además, el origen nosocomial de la infección fue un factor predisponente con una razón de Odds de riesgo de 4.7 (1.3-17.0). Seguramente, esta última variable pueda explicarse por el hecho de que las cepas adquiridas en el medio hospitalario tienden a ser más resistentes que las adquiridas en la comunidad y, por lo tanto, la probabilidad de una mala evolución. Ya que la incidencia de muerte no era muy alta, los valores de razón de Odds de riesgo pueden considerarse como riesgos relativos estimados.

### Muerte relacionada con el episodio de bacteriemia.

El análisis multivariable muestra que el tratamiento con quinolonas fue un factor predisponente para que el paciente tuviera una muerte relacionada con la bacteriemia. La Odds de riesgo del tratamiento con quinolonas fue de 8.7 (IC95%: 2.3-32.6). Además, el origen nosocomial de la infección fue un factor predisponente con una razón de Odds de riesgo de 5.1 (IC95%: 1.3-20.2). Seguramente, esta última variable pueda explicarse por el hecho de que las cepas adquiridas en el medio hospitalario tienden a ser más resistentes que las adquiridas en la comunidad y, por lo tanto, la probabilidad de fallecer por la infección. Ya que la incidencia de muerte no era muy alta, los valores de Odds de riesgo pueden considerarse como riesgos relativos estimados.

### DISCUSIÓN

En el Hospital Gregorio Marañón se advierte una tendencia de incremento anual de bacteriemias por *E.coli* resistente a ciprofloxacino considerable.

Nuestro estudio muestra que el uso previo de quinolonas constituye un factor de riesgo asociado a resistencia a ciprofloxacino. Observaciones similares se pueden encontrar en estudios llevados a cabo por Carratala J<sup>2</sup>, Gómez L<sup>3</sup>, Garau J<sup>5</sup>, Peña C<sup>9</sup>, y Lautenbach E<sup>10</sup>.

Por el contrario, Bolon, MK., en otro estudio afirma que la magnitud de la asociación entre el uso previo de fluorquinolonas y resistencia a ellas en *E. coli* podría ser más bajo de lo que se ha publicado, habiéndose sobreestimado esta asociación<sup>11</sup>.

Centrándonos en la segunda parte del trabajo, determinar qué variables estarían asociadas con una terapia empírica inicial inapropiada y evaluar la influencia que esto tiene en la evolución del cuadro clínico, nuestros resultados sugieren que una terapia inicial inapropiada es crítica, particularmente en la evolución del paciente hacia shock séptico y muerte<sup>12,13</sup>. El tratamiento empírico incorrecto durante los primeros días del episodio no supuso un aumento de días de estancia hospitalaria, sin embargo sí fue un factor predisponente para un tratamiento antibiótico más prolongado, siendo los días de tratamiento extras, inducidos por un tratamiento con quinolonas al comienzo de la bacteriemia, de 3,3 días. Por otra parte, el ingreso del paciente en una unidad de cuidados intensivos fue también un factor de riesgo para tratamientos prolongados con un aumento medio estimado de días de tratamiento de 4.7 días. Además, la terapia antibiótica inicial inadecuada así como el origen nosocomial de la infección, fueron factores predisponentes para que el paciente tuviera una mala evolución y/o muerte relacionadas.

Debido al incremento anual de resistencia a ciprofloxacino en *Escherichia coli*<sup>1,6</sup>, y que uno de cada cuatro pacientes<sup>14</sup> con bacteriemia por *E.coli* resistente a ciprofloxacino recibe un tratamiento empírico con este antibiótico (inadecuadamente), deberíamos replantear su administración inicial en los pacientes con sospecha de bacteriemia por bacilos gram negativos (ya que en la mitad de éstas

se trata de *E. coli*) especialmente en aquellos con historia reciente de uso de fluorquinolonas, para evitar complicaciones en la evolución clínica<sup>15,16</sup>.

La resistencia antibiótica en el hospital es un capítulo de gran importancia por su repercusión sobre muchos parámetros asistenciales y económicos, como son la morbilidad, mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria, y en definitiva, aumento del gasto sanitario.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lazaro E, Oteo J, Baquero G, Abajo F, Campos J. Evolución del consumo y de la resistencia a quinolonas en la comunidad en España. Conferencia Proceedings. SEIMC 2004.
2. Carratalá J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol FJ. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in fecal flora of cancer patients receiving norfloxacin prophylaxis. *Antimicrob Agents and Chemother*, 1996;40(2):503-505.
3. Gomez L, Garau J, Estrada C, Marquez M, Dalmau D, Xercavins M, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Cancer* 2003;97(2):419-424.
4. Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Minana J, Gana J, Mirelis B, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology*, 1999;29(4):1064-1069.
5. Garau J, Xercavins M, Rodriguez-Carvalleira M, Gomez-Vera JR, Coll I, Vidal D, et al. Emergence and Dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob agents and chemother* 1999;43(11):2736-2741.
6. Javaloyas M, Garcia-Somoza D, Gudiol. Bacteremia due to *Escherichia coli*: Epidemiological analysis and sensitivity to antibiotics in a county hospital. *Med Clin (Barc)* 2003;120(4):125-7.
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. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
9. Peña C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:520-524.
10. Lautenbach E, Fishman N, Bilker W, Castiglioni A, Metlay J, Edelstein P, et al. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections. *Arch Intern Med* 2002;162:2469-2477.
11. Bolon M.K, Wright SB, Gold HS, Carmeli Y. The magnitude of the association between fluoroquinolone use and quinolone-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* may be lower than previously reported. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):1934-40.
12. Valles J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123(5):1615-24.
13. Hanon FX, Monnet DL, Sorensen TL, Molbak K, Pedersen G, Schonheyder H. Survival of patients with bacteraemia in relation to initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis* 2002;34(7):520-8.
14. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(5):412-8.
15. Turnidge J. Impact of antibiotic resistance on the treatment of sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35(9):677-82.
16. Garnacho-Montero, J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez -Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(12):2742-51.