



*Universidad Autónoma de Madrid*  
*Facultad de Medicina*

Tesis Doctoral

---

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES  
DE ADQUISICIÓN,  
PRONÓSTICO Y  
CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y  
COLONIZACIONES CAUSADAS  
POR ENTEROBACTERIAS  
PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

---

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

Ilduara Pintos Pascual

Madrid 2019

Directores: Antonio Ramos Martínez, Mireia Cantero Caballero

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

*A mi familia*

*“Que tus sueños sean más grandes que tus miedos”*

## AGRADECIMIENTOS

*Me gustaría agradecer a todas aquellas personas que han contribuido a hacer posible la realización de este trabajo, ya sea de forma directa o de forma indirecta expresándome su apoyo cariño y paciencia.*

*En primer lugar, me siento profundamente agradecida a mis directores de tesis Mireia Cantero Caballero y Antonio Ramos Martínez, como es lógico sin ellos la realización de este trabajo no hubiera sido posible. Quiero agradecer toda la paciencia, tiempo y dedicación de Mireia, de la que tanto he aprendido, desde la realización a hacer una buena base de datos hasta la realización de la estadística que tanto me ha entusiasmado gracias a la paciencia con la que me ha transmitido sus conocimientos. Gracias por haber hecho este camino tan agradable que hasta en ocasiones nos hemos reído. Muchas gracias a Antonio por haber confiado tanto en mí y haberme tenido en cuenta siempre para la elaboración de literatura científica, así como transmitirme todo el entusiasmo por la investigación.*

*Muchas gracias al Doctor Valentín Cuervas –Mons Martínez, sin su insistencia y su preocupación característica de un buen mentor, la realización de esta tesis no hubiera sido posible. Muchas gracias por siempre poder contar con tu apoyo.*

*Siempre presentes en mi vida para lo bueno y para lo malo y de forma incondicional, muchas gracias a mis padres Faustina y Roberto por recibir siempre su apoyo, por confiar en mí, por hacerme sentir libre y por haber procurado para mí siempre los mejores consejos. Sin su confianza y apoyo, no hubiera sido tan “fácil” el camino de la ciencia.*

*A mi compañero de vida, Guille, muchas gracias, por su amor, su cariño, consejos y paciencia. Por haber entendido la cantidad de tiempo “sacrificado” en favor de la ciencia y por descubrirme todos los días pequeños secretos de la vida. Gracias por mantener mi curiosidad, siendo este un elemento imprescindible para la investigación.*

*Gracias a todos los pacientes y personal sanitario que han contribuido a la realización de este trabajo, sin ellos como es lógico no hubiera sido posible, pero no solamente por ser “datos” en una base, sino porque detrás de cada paciente que sufre una enfermedad, por cada médico que administra un tratamiento y por cada técnico que realiza un cultivo, hay personas con ideas, decisiones y sentimientos de los cuales mediante el respeto he aprendido de ellas.*

*Gracias a todos los compañeros del hospital. Muchas gracias a mi amiga Elena por todas las tardes compartidas de recogida de datos, por ser compañeras en este camino y por todo lo que me ha enseñado, en el hospital y en la vida. No tengo palabras para agradecer en especial a Alex, además de por ser uno de mis mejores amigos, por orientarme y ayudarme tanto con la realización de la tesis. No todo el mundo está dispuesto a ayudar como lo ha hecho él sin esperar nada a cambio.*

*Gracias a mis compañeros de la academia, Borja, Noelia, Beatriz, Juanmi, Laura, Isa, Andrés, etc. Por siempre confiar en mí y recibir siempre su apoyo, por compartir esta locura de la docencia e investigación. Agradecimiento especialmente a Antonio, por lo que he aprendido de él dándome la oportunidad de dedicarme a una de las actividades que más me gustan, por ser un buen compañero y aconsejarme cuando lo he necesitado.*

*Muchas gracias a todos mis amigos, Adriana, Jesús, Ignacio, Guille, Eva, Jorge, Laura's, Sofía, Pablo, David, Cris... por siempre estar ahí, escucharme y aconsejarme. Demuestran su infinita paciencia conmigo.*

*Ojala pudiera mencionar a todos aquellos que de alguna manera han contribuido a la realización de este trabajo, no puedo estar más agradecida también a todos ellos.*

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

## 1. INDICE Y ABREVIATURAS

### INDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	4
1. INDICE Y ABREVIATURAS .....	7
1.1 INDICE DE ABREVIATURAS.....	12
1.2 INDICE DE TABLAS.....	13
1.3 INDICE DE FIGURAS.....	16
2 RESUMEN.....	18
2.1. INTRODUCCIÓN .....	18
2.2. OBJETIVOS .....	19
2.3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
2.4. RESULTADOS.....	20
2.5. CONCLUSIONES.....	23
2.6. BIBLIOGRAFÍA .....	24
3 INTRODUCCIÓN .....	28
3.1. TIPOS DE CARBAPENEMASAS .....	29
3.1.1. CLASE A: <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> CARBAPENEMASE (KPC) .....	29
3.1.2. CLASE B: METALO BETALACTAMASAS (MBL) .....	30
3.1.3. CLASE D: OXA-48.....	30
3.1.4. DIFERENCIAS ENTRE LOS TIPOS DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS.....	31
3.2. EPIDEMIOLOGIA .....	31
3.2.1. SITUACIÓN EN ESPAÑA.....	33
3.3. DISTRIBUCIÓN Y DISEMINACIÓN .....	35
3.4. FACTORES DE ADQUISICIÓN .....	35
3.5. CLÍNICA .....	37
3.6. TRATAMIENTO .....	39
3.7. PRONÓSTICO .....	41
4 OBJETIVOS .....	43
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL .....	43
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	43
5. MATERIAL Y METODOS.....	45
5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y CONTEXTO.....	45

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS

5.2.	DISEÑO.....	45
5.3.	MUESTRA Y TAMAÑO MUESTRAL .....	45
5.4.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	45
5.5.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	46
5.6.	VARIABLES Y DEFINICIONES.....	46
5.6.1.	VARIABLES DEMOGRÁFICAS .....	46
5.6.2.	VARIABLES DE ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL Y COMUNITARIAS.....	47
5.6.3.	FACTORES INTRÍNSECOS.....	49
5.6.4.	FACTORES EXTRÍNSECOS .....	49
5.6.5.	VARIABLES MICROBIOLÓGICAS .....	51
5.6.6.	VARIABLES CLÍNICAS.....	52
5.6.7.	VARIABLES DE TRATAMIENTO .....	53
5.6.8.	VARIABLES DE PRONÓSTICO.....	54
5.7	RECOGIDA DE DATOS.....	54
5.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	55
5.9	ASPECTOS ÉTICOS – LEGALES .....	55
5.10	CRONOGRAMA .....	56
6.	RESULTADOS.....	57
6.1	POBLACIÓN Y FACTORES DE RIESGO DE ADQUISICIÓN.....	57
6.1.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	57
6.1.2	SERVICIO DE INGRESO .....	57
6.1.3	COMORBILIDAD .....	58
6.1.4	CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO .....	60
6.2	ORIGEN DE ADQUISICIÓN E INCIDENCIA .....	61
6.2.1	ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL .....	63
6.2.2	ADQUISICIÓN ASOCIADA A CUIDADOS SANITARIOS .....	66
6.2.3	ADQUISICIÓN COMUNITARIA ESTRICTA.....	66
6.3	CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS.....	67
6.3.1	LOCALIZACIÓN DE LAS MUESTRAS .....	67
6.3.2	GENERO, ESPECIE Y TIPO DE CARBAPENEMASA.....	68
6.3.3	RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS.....	69
6.3.4	RESISTENCIA Y TIPO DE CARBAPENEMASA POR GÉNERO Y ESPECIE .....	73
6.4	CLÍNICA .....	76
6.4.1	COLONIZACIÓN .....	76



EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS

6.4.2	INFECCIÓN .....	76
6.4.3	CARACTERÍSTICAS SEGÚN EL TIPO DE INFECCIÓN.....	78
6.5	TRATAMIENTO.....	82
6.5.1	TRATAMIENTO RECIBIDO SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN .....	84
6.6	EVOLUCIÓN.....	86
6.7	CARACTERÍSTICAS DE EPC DE ORIGEN NOSOCOMIAL FRENTE A ACS .....	89
6.7.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SERVICIO DE INGRESO .....	89
6.7.2	COMORBILIDAD .....	90
6.7.3	CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO .....	91
6.7.4	ANTIBIOTERAPIA PREVIA .....	92
6.7.5	MICROBIOLOGÍA.....	93
6.7.6	CLÍNICA .....	94
6.7.7	TRATAMIENTO .....	95
6.7.8	EVOLUCIÓN.....	96
6.8	DIFERENCIAS ENTRE LAS EPC PORTADORAS DE VIM FRENTE OXA – 48 .....	97
6.8.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SERVICIO DE INGRESO .....	97
6.8.2	COMORBILIDAD .....	98
6.8.3	CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO .....	99
6.8.4	PROCEDIMIENTOS INVASIVOS.....	100
6.8.5	ANTIBIOTERAPIA PREVIA .....	101
6.8.6	MICROBIOLOGÍA.....	101
6.8.7	CLÍNICA .....	103
6.8.8	TRATAMIENTO .....	104
6.8.9	EVOLUCIÓN.....	105
6.9	CARACTERÍSTICAS Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN FRENTE A COLONIZACIÓN .....	106
6.9.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SERVICIO DE INGRESO .....	106
6.9.2	COMORBILIDAD .....	107
6.9.3	CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO .....	108
6.9.4	PROCEDIMIENTOS INVASIVOS.....	109
6.9.5	ANTIBIOTERAPIA PREVIA .....	110
6.9.6	MICROBIOLOGÍA.....	111
6.9.7	EVOLUCIÓN.....	112
6.10	FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD .....	113

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS

6.10.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SERVICIO DE INGRESO .....	113
6.10.2	COMORBILIDAD .....	114
6.10.3	CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO .....	115
6.10.4	PROCEDIMIENTOS INVASIVOS.....	116
6.10.5	ANTIBIOTERAPIA PREVIA .....	117
6.10.6	MICROBIOLOGÍA.....	117
6.10.7	CLÍNICA .....	119
6.10.8	TRATAMIENTO .....	120
6.10.9	ESTANCIA HOSPITALARIA .....	121
7	DISCUSIÓN .....	123
7.1	POBLACIÓN Y LUGAR DE ADQUISICIÓN.....	123
7.1.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	123
7.1.2	SERVICIO DE INGRESO .....	124
7.1.3	COMORBILIDAD .....	124
7.1.4	CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO, LUGAR DE ADQUISICIÓN Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS.....	125
7.1.5	ANTIBIOTERAPIA PREVIA .....	127
7.2	FACTORES DE ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL FRENTE ACS.....	127
7.2.1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y SERVICIO DE INGRESO .....	128
7.2.2	COMORBILIDAD, CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS.....	128
7.2.3	ANTIBIOTERAPIA PREVIA .....	129
7.3	CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS.....	130
7.3.1	MUESTRAS, GÉNERO, ESPECIE Y TIPO DE CARBAPENEMASA.....	130
7.3.2	FACTORES DE ADQUISICIÓN SEGÚN TIPO DE EPC.....	130
7.3.3	RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS.....	132
7.4	CLÍNICA .....	134
7.4.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, SERVICIO DE INGRESO Y ADQUISICIÓN DE LA COLONIZACIÓN .....	134
7.4.2	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, SERVICIO DE INGRESO Y ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN .....	135
7.4.3	LOCALIZACIÓN Y GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN .....	136
7.4.4	FACTORES DE RIESGO DE ADQUISICIÓN Y DE INFECCIÓN.....	139
7.5	TRATAMIENTO.....	143
7.5.1	DESCRIPCIÓN .....	143

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS

7.5.2	TRATAMIENTO RECIBIDO SEGÚN LUGAR DE ADQUISICIÓN.....	143
7.5.3	TRATAMIENTO RECIBIDO SEGÚN TIPO DE CARBAPENEMASA .....	144
7.5.4	TRATAMIENTO RECIBIDO SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN .....	144
7.6	EVOLUCIÓN.....	145
7.6.1	DESCRIPCIÓN DE LA MORTALIDAD.....	145
7.6.2	MORTALIDAD SEGÚN FACTORES Y LUGAR DE ADQUISICIÓN .....	145
7.6.3	MORTALIDAD SEGÚN TIPO DE EPC, CARBAPENEMASA Y RESISTENCIAS .....	146
7.6.4	MORTALIDAD SEGÚN TIPO DE INFECCIÓN Y GRAVEDAD.....	147
7.6.5	MORTALIDAD SEGÚN EL TRATAMIENTO .....	148
7.6.6	RECURRENCIA Y REINGRESO.....	149
7.6.7	ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL Y POSTERIOR A LA ADQUISICIÓN.....	149
7.7	LIMITACIONES Y FORTALEZAS .....	152
7.8	CONTRIBUCIONES.....	152
8	CONCLUSIONES.....	156
9	ANEXOS.....	159
9.1	ANEXO I. APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL PUERTA DE HIERRO .....	159
9.2	ANEXO II. APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA .....	160
10	BIBLIOGRAFÍA .....	162

## 1.1 INDICE DE ABREVIATURAS

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

MBL: metalobetalactamasas

EPC: Enterobacterias portadoras de carbapenemasas

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

ITU: Infección del tracto urinario

ACS: Adquisición asociada a cuidados sanitarios de inicio comunitario

PVRA-CNM: Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología

IPPB: infecciones de piel y partes blandas

CMI: concentración mínima inhibitoria

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

MDR: multirresistente

XDR: extremadamente resistente

PDR: Panresistente

OR: Odd Ratio

DM: diabetes mellitus

Cefalosporinas de 3ª g: cefalosporinas de 3ª generación

Cefalosporinas de 4ª g: cefalosporinas de 4ª generación

S. Médico: Servicio Médico

S. Quirúrgico: Servicio Quirúrgico

TOS: trasplante órgano sólido

MO: médula ósea

IS: inmunosupresor

RIQ: rango intercuartílico

DE: desviación estándar

## 1.2 INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características microbiológicas y distribución de los distintos tipos de carbapenemasas. ....	29
Tabla 2. Características de los distintos tipos de carbapenemasas. ....	31
Tabla 3. Distribución por sexos, medida de tendencia central y dispersión de edad en pacientes infectados o colonizados por EPC. ....	57
Tabla 4. Distribución por grupos de edad por sexo en pacientes infectados o colonizados por EPC. ....	57
Tabla 5. Distribución de los servicio de ingreso de los pacientes infectados o colonizados por EPC. ....	58
Tabla 6. Distribución de comorbilidad en función del Índice de Charlson en los pacientes infectados o colonizados por EPC. ....	59
Tabla 7. Distribución de patologías crónicas presentes en el momento del ingreso en los pacientes infectados o colonizados por EPC. ....	59
Tabla 8. Distribución del contacto previo con sistema sanitario en pacientes infectados o colonizados por EPC. ....	60
Tabla 9. Distribución de antibioterapia recibida durante al menos 3 días dentro de los 3 meses previos a la adquisición de infección o colonización por EPC. ....	61
Tabla 10. Adquisición de EPC en pacientes infectados o colonizados. ....	61
Tabla 11. Incidencia de EPC por año y trimestre. ....	62
Tabla 12. Distribución de servicio hospitalario de adquisición nosocomial de infección o colonización por EPC. ....	64
Tabla 13. Incidencia por año y grupo de servicio de infección o colonización por EPC de adquisición nosocomial. ....	64
Tabla 14. Estancias hospitalarias de los pacientes infectados o colonizados por EPC previa a adquisición nosocomial. ....	65
Tabla 15. Distribución de procedimientos invasivos realizados durante la hospitalización 3 meses previos a adquisición nosocomial de infección o colonización por EPC. ....	65
Tabla 16. Distribución de factores extrínsecos de adquisición de infección o colonización de EPC ACS. .	66
Tabla 17. Distribución de tipos de EPC por paciente. ....	67
Tabla 18. Distribución de muestras clínicas con aislamiento de EPC. ....	67
Tabla 19. Muestras clínicas y proporción de infección y colonización. ....	68
Tabla 20. Distribución de género y especie de las muestras con EPC positiva. ....	68
Tabla 21. Distribución de género y especie por tipo de carbapenemasa de las EPC. ....	69
Tabla 22. Resistencia a antibióticos en antibiograma en las muestras de EPC. ....	70
Tabla 23. Distribución de resistencias antibióticas en antibiograma de las EPC por tipo de carbapenemasa. ....	71
Tabla 24. Distribución de multirresistencia de las EPC por tipo de carbapenemasa. ....	72

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

Tabla 25. Distribución de BLEE por especie y tipo de carbapenemasa.....	73
Tabla 26. Resistencias, carbapenemasas y multirresistencia por cada género y especie de EPC. ....	74
Tabla 27. Distribución de infecciones y colonizaciones en los pacientes con muestras positivas para EPC. .....	76
Tabla 28. Tipo de muestras en las que se aisló por primera vez la EPC como colonización.....	76
Tabla 29. Localización de infecciones clínicas por EPC. ....	77
Tabla 30. Distribución de la gravedad de los pacientes con infección por EPC. Escala SOFA, sepsis y shock. .....	78
Tabla 31. Distribución de las características de los pacientes, microbiología, factores de adquisición y gravedad según el tipo de infección por EPC.....	80
Tabla 32. Origen de las bacteriemias producidas por EPC.....	81
Tabla 33. Distribución de los antibióticos y las pautas de tratamiento utilizadas en las infecciones por EPC. ....	83
Tabla 34. Distribución en días del retraso en inicio de tratamiento antibiótico activo desde el día de recogida de la muestra y desde informe del antibiograma. ....	84
Tabla 35. Distribución del tratamiento recibido según la localización de la infección por EPC.....	85
Tabla 36. Distribución de reingreso, recurrencia y mortalidad en los pacientes con infección o colonización por EPC.....	86
Tabla 37. Estancia hospitalaria, días hasta recurrencia y días hasta éxitus de los pacientes con infección y colonización por EPC.....	87
Tabla 38. Causa de mortalidad de los pacientes con infección o colonización por EPC.....	86
Tabla 39. Distribución de la localización de la infección en los pacientes con éxitus por EPC durante el ingreso. ....	87
Tabla 40. Distribución de la evolución según el tipo de infección. ....	88
Tabla 41. Características demográficas y servicio de ingreso de los pacientes infectados o colonizados por EPC con adquisición nosocomial frente ACS. ....	89
Tabla 42. Comorbilidad en pacientes con infección o colonización de EPC con adquisición nosocomial frente ACS. ....	90
Tabla 43. Contacto previo con el sistema sanitario. Ingresos previos en el último año y procedimientos invasivos en el último mes en pacientes con infección o colonización por EPC con adquisición nosocomial frente ACS. ....	91
Tabla 44. Antibioterapia recibida al menos 3 días dentro de los últimos 3 meses en los pacientes infectados o colonizados por EPC con adquisición nosocomial frente ACS.....	92
Tabla 45. Características microbiológicas de las EPC en pacientes con infección o colonización con adquisición nosocomial frente ACS. ....	93

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

Tabla 46. Clínica, tipo de infección y gravedad de las infecciones y colonizaciones por EPC en pacientes con adquisición nosocomial frente ACS.....	94
Tabla 47. Tratamiento de las infecciones por EPC en pacientes con adquisición nosocomial frente ACS.	95
Tabla 48. Evolución de los pacientes con adquisición nosocomial frente ACS. Reingreso, recurrencia, mortalidad y estancia hospitalaria en pacientes con infección o colonización por EPC.....	96
Tabla 49. Características demográficas y servicio de ingreso de los pacientes infectados o colonizados por EPC portadora de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48. ....	97
Tabla 50. Comorbilidad en pacientes con infección o colonización de EPC portadoras de carbapenemasas tipo VIM frente OXA-48. ....	98
Tabla 51. Contacto previo con el sistema sanitario. Factores de adquisición asociados en pacientes con infección o colonización por EPC portadora de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48.....	99
Tabla 52. Procedimientos invasivos realizados durante la hospitalización 3 meses previos a la adquisición en pacientes infectados o colonizados por EPC portadora de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48. ....	100
Tabla 53. Antibioterapia recibida al menos 3 días dentro de los 3 meses previos a la adquisición en pacientes infectados o colonizados por EPC portadora de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48. ...	101
Tabla 54. Características microbiológicas de las muestras procedentes de pacientes con infección o colonización por EPC portadora de carbapenemasas tipo VIM frente OXA-48.....	102
Tabla 55. Clínica de los pacientes infectados EPC portadoras de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48. ....	103
Tabla 56. Tratamiento de los pacientes infectados EPC portadoras de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48.....	104
Tabla 57. Evolución de los pacientes infectados EPC portadoras de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48. ....	105
Tabla 58. Evolución de los pacientes infectados y colonizados por EPC portadoras de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48. ....	105
Tabla 59. Características demográficas y servicio de ingreso de los pacientes portadores de EPC. Factores de riesgo de infección frente a colonización. ....	106
Tabla 60. Comorbilidad en pacientes portadores de EPC. Factores de riesgo de infección frente a colonización. ....	107
Tabla 61. Contacto previo con el sistema sanitario. Factores de adquisición asociados a infección frente a colonización por EPC.....	108
Tabla 62. Procedimientos invasivos realizados durante la hospitalización 3 meses previos a la adquisición. Factores de riesgo de infección frente colonización. ....	109
Tabla 63. Antibioterapia recibida al menos 3 días dentro de los 3 meses previos. Factores de riesgo de infección frente colonización.....	110

Tabla 64. Características microbiológicas de las EPC. Factores de riesgo de infección frente colonización. .....	111
Tabla 65. Evolución de los pacientes con infección por EPC frente colonización. Reingreso, recurrencia mortalidad y estancia hospitalaria.....	112
Tabla 66. Características demográficas y servicio de ingreso de los pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria. ....	113
Tabla 67. Comorbilidad en pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.....	114
Tabla 68. Contacto previo con el sistema sanitario. Ingresos previos en el último año, procedimientos invasivos en el último mes y adquisición en pacientes con infección por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria. ....	115
Tabla 69. Procedimientos invasivos realizados durante la hospitalización 3 meses previos a la adquisición en pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria. ....	116
Tabla 70. Antibioterapia recibida al menos 3 días dentro de los 3 meses previos a la adquisición en pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria. .....	117
Tabla 71. Características microbiológicas de las EPC en pacientes infectados. Género, especie y resistencias. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria. ....	118
Tabla 72. Tipo de infección y gravedad en pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria. ....	119
Tabla 73. Tratamiento de los pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.....	120
Tabla 74. Estancia hospitalaria total y posterior de los pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.....	121

### 1.3 INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación de la distribución global de las EPC. Figura tomada del artículo de Oteo 2014 (35).....	32
Figura 2. Evolución por años de los casos de EPC en España (Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología). Gráfica tomada del trabajo de Oteo 2014 (35).....	33
Figura 3. Incidencia por trimestre en pacientes con infección o colonización por EPC.....	63



Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

## 2 RESUMEN

### 2.1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a antibióticos representa un problema sanitario a nivel global (1). Las carbapenemasas son el principal mecanismo de resistencia a los carbapenems. Las especies principales de enterobacterias portadoras de carbapenemasas (EPC) son la *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp* y *Escherichia coli* (2). De acuerdo a la clasificación de las betalactamasas, las carbapenemasas pertenecen a la clase A (KPC), clase B o metalobetalactamasas (VIM, IMP y NDM) y clase D (OXA- 48).

Desde que se describió por primera vez la primera EPC en España en 2003 (3) y el primer brote en 2007 en Madrid (4) se ha observado un aumento progresivo de la incidencia de EPC de acuerdo con los datos de Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología (PVRA –CNM) (2). En 2009, se produjo la emergencia de *K. pneumoniae* productoras de OXA-48, siendo la carbapenemasa más frecuente actualmente en España (75,4%)(5). En 2013, un estudio en el que se incluían 83 hospitales españoles (6) actualizó la situación epidemiológica de las colonizaciones e infecciones las EPC en España. En los últimos años, otros estudios han comunicado la situación epidemiológica en hospitales de la Comunidad de Madrid (7–9).

El principal factor de riesgo de adquisición es la hospitalización. Siendo los factores principales el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos(UCI)(10) y la estancia hospitalaria prolongada. Otros factores relevantes son: la exposición a antibioterapia previa, la comorbilidad, la exposición a procedimientos invasivos como el uso de catéteres vasculares, sondaje vesical, ventilación mecánica, cirugía y procedimientos endoscópicos(10–13).

En 2 estudios españoles en 2015 se compararon las características microbiológicas, y factores de adquisición entre OXA y VIM (6,14). Las EPC tipo OXA-48 se relacionaron con *Klebsiella* y adquisición en residencias, mientras que las metalobetalactamasas (MBL) se asociaron con *Enterobacter* y adquisición nosocomial. El tipo OXA-48 frecuentemente se asoció a la coproducción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), a la producción de infección

del tracto urinario (ITU) y a la adquisición asociada a cuidados sanitarios de inicio comunitario (ACS).

La mayor parte de la información clínica relevante se ha obtenido de estudios que incluyen *K. pneumoniae* sin incluir otras especies de EPC. Las infecciones respiratorias se observan más frecuentemente en las UCI probablemente en relación a la ventilación mecánica. Las ITU son una de las infecciones más frecuentes, sobre todo en relación a adquisición en la comunidad o ACS y en los pacientes hospitalizados fuera de las UCI (13).

Las decisiones terapéuticas se sustentan sobre estudios retrospectivos (15,16). La mayoría de los estudios en EPC se centran predominantemente o exclusivamente en bacteriemias por *K. pneumoniae* productora de KPC y son pocos en los que se evalúa otros tipos de EPC o localizaciones de las infecciones. Los estudios sugieren que el tratamiento combinado es superior a la monoterapia en las bacteriemias producidas por *Klebsiella* productoras de carbapenemasas (15,17,18). Asimismo, dentro del tratamiento combinado, parece ser, que regímenes que incluyan carbapenems pueden ser más eficaces que aquellos que no los incluyen, siendo superior sobre otras combinaciones cuando la CMI es baja (imipenem o meropenem  $\leq 8$  mg/L) (15,19).

La mortalidad global de las infecciones causadas por EPC es generalmente elevada y se relaciona con factores del paciente: edad (16,20,21), inmunosupresión y comorbilidad (19,22). También se ha relacionado con el tipo de infección, la gravedad y el tratamiento recibido (retraso en el inicio de la terapia adecuada, inactividad de la terapia o el uso en monoterapia o terapia combinada) (6,13,15,16,19,22–28). La mortalidad según el tipo de infección y las características de los pacientes es variable, por ejemplo en los estudios realizados por *Tumbarello 2012*(16) y *Daikos 2014*(19) revelan una alta proporción de tratamientos fallidos y demuestran una mortalidad entre un 10% y un 72% siendo mayor en los pacientes con bacteriemia con una mortalidad entre 43 y 96% pero los datos acerca de otras infecciones es escasa o heterogénea (29).

## 2.2. OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio, son describir las características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas y pronósticas de las infecciones y colonizaciones por EPC en un

hospital de tercer nivel; y establecer factores de adquisición nosocomial frente ASC, los factores de riesgo de infección frente colonización, las diferencias entre los tipos de EPC, así como los factores de mortalidad.

### 2.3. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo, se incluyeron todos los pacientes con muestra positiva para EPC atendidos en hospitalización o en el servicio de Urgencias, entre el 1 Enero de 2014 y el 31 de Diciembre de 2016.

### 2.4. RESULTADOS

Se incluyeron a 272 pacientes (316 muestras). La incidencia global de EPC fue de 0,52 casos por 1000 estancias al año. Presentaron infección clínica 150 pacientes (55,1%) y colonización 122 pacientes (49,9%). El 43% fueron mujeres y el 57% eran varones. La media de edad fue de 70,4 años (IC 95% 68,2 -72,7). La media del índice de Charlson fue 3,6 (IC 95% 3,4-3,8).

En 172 pacientes (63,2%) la adquisición fue nosocomial, en 96 pacientes (35,3%) fue ACS y en 4 casos estrictamente comunitaria. Con respecto a la adquisición nosocomial, el servicio donde más frecuentemente se adquirió la EPC fue en UCI (46,5%). El 73,3% adquirieron la EPC durante o posteriormente a ingreso en UCI. La estancia hospitalaria media previa a la adquisición fue de 29,7 días (27,9 - 32,2). La estancia media en UCI previa a la adquisición fue de 24,4 días (21,9 – 27,0). Durante la hospitalización previa a la adquisición se sometieron al menos a un procedimiento invasivo el 89,5% de los pacientes. La media de procedimientos fue 5,6 (IC 5,3 - 5,8). El procedimiento que se realizó más frecuentemente fue el sondaje vesical (82%). El 36,4% fueron sometidos a intervención quirúrgica correspondiendo 22 de ellas (8%) a trasplante.

Entre los pacientes con adquisición ASC, el 71,9% habían tenido algún ingreso en el último año. La cateterización urinaria fue el procedimiento ambulatorio más frecuentemente realizado en el último mes (31,3%). El 67,7% de los pacientes procedían de residencias de ancianos.

El 76,1% recibieron al menos un antibiótico previo a la adquisición. La media de antibióticos que recibió cada paciente fue 2,1 (IC 95% 2,0 – 2,2). El grupo antibiótico que más frecuentemente usados fueron las quinolonas (34,6%).

De las 316 muestras de EPC, 195 se identificaron en muestras clínicas (61,7%) y el resto se identificaron en muestras de exudado rectal. La muestra clínica en la que se identificó más frecuentemente la EPC fue en urocultivos (60%). El 24,8% de los urocultivos fueron colonizaciones. El género más frecuentemente identificado fue *Klebsiella spp* (71,5%), seguido de *Enterobacter spp* (15,2%). La especie más frecuente fue *K. pneumoniae* (62,7%), seguido de *Enterobacter cloacae* (10,1%), *Klebsiella oxytoca* (8,9%), *E. coli* (6,6%), *Enterobacter aerogenes* (4,4%), *Serratia marcescens* (4,1%) y otras especies (3,1%). El tipo de carbapenemasa más frecuente fue OXA-48 (53,8%), seguido de VIM (43%), KPC (2,8%) y un único caso de NDM. Con respecto la resistencia antibiótica, el grupo de antibióticos con menor porcentaje de resistencias fue la amikacina (15,5%) seguido de la tigecilina (16,2%). La resistencia a los 3 carbapenems fue del 34,1%.

La localización más frecuente de infección fue la ITU (58,7%), seguida de infección respiratoria (14,8%), infecciones de piel y partes blandas (IPPB) (11,7%) e infección intraabdominal (10,5%). Se objetivaron 31 bacteriemias (16,6%), 3 asociadas a catéter intravascular, 4 bacteriemias primarias, y el resto secundarias, siendo el foco más frecuente el urinario (48,4%). Con respecto a la gravedad, el 27% presentaron sepsis. La media de puntuación en la escala SOFA fue de 1,9 (IC 95% 1,7 - 2,1). Cumplieron criterios de shock séptico el 10,2%.

El 66,7% de los pacientes infectados recibieron tratamiento antibiótico activo ya sea empíricamente o de forma dirigida. El grupo de antibióticos que más frecuentemente se utilizó fueron los carbapenems (48,7%) tanto de forma empírica como dirigida. La fosfomicina fue el segundo antibiótico que más se utilizó, en el 52,8% de las veces que se utilizó, fue como tratamiento dirigido en monoterapia en ITU. El 62% de los pacientes que no recibieron tratamiento activo presentaron ITU.

Reingresaron al mes por cualquier causa el 18,7% de los pacientes y presentaron recurrencia de infección durante el primer año tras alta el 18%. La mortalidad por todas las causas entre los pacientes infectados durante el ingreso fue del 22,7% y hasta el mes tras alta del 26,7%. La mortalidad atribuible al mes tras alta fue del 23,3%.

La adquisición nosocomial se asoció de forma estadísticamente significativa con el género masculino, menor edad, trasplante previo, recibir tratamiento inmunosupresor, ingreso en UCI o Servicio Quirúrgico, haber sido sometido a procedimientos invasivos durante la hospitalización y haber recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro en los últimos 3 meses así como mayor número de éstos. La adquisición ACS se asoció estadísticamente con mayor edad, género femenino, mayor Índice de Charlson, demencia, hemiplejía, procedencia de residencia, ser portador de sonda vesical en el último mes, mayor número de procedimientos ambulatorios en el último mes e ingreso hospitalario previo en el último año. Desde el punto de vista microbiológico, las especie *K. pneumoniae*, *E. coli*, la carbapenemasa tipo OXA-48 y la coproducción de BLEE se asoció estadísticamente significativo con la adquisición ASC mientras que *Enterobacter* y la carbapenemasa tipo VIM se asoció con la adquisición nosocomial. Las ITU y sepsis fueron más frecuentes en los pacientes con adquisición ASC, mientras que las infecciones respiratorias e intraabdominales se asociaron estadísticamente con la adquisición nosocomial. Los pacientes con adquisición nosocomial fueron tratados correctamente más frecuentemente. No se objetivaron diferencias en la mortalidad, sin embargo, la recurrencia durante el primer año se presentó más frecuentemente en los pacientes con adquisición ACS y la estancia hospitalaria posterior a la adquisición fue mayor en la adquisición nosocomial.

Los pacientes con EPC tipo VIM fueron más frecuentemente del género masculino, presentaron menor edad, ingresaron en UCI más frecuentemente, asociándose estadísticamente con la adquisición nosocomial, en este contexto fueron expuestos más frecuentemente a procedimientos invasivos, a antibioterapia previa, trasplante de órganos e inmunosupresión. Estas EPC produjeron más frecuentemente colonización, asociándose a las especies *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella oxytoca* y multiresistencia a antibióticos. Los pacientes con EPC tipo OXA-48 fueron más frecuentemente del género femenino, edad mayor y comorbilidad (enfermedad cerebrovascular y demencia) que ingresan en Servicios Médicos, procedentes de residencia, con antecedentes de sondaje vesical e ingreso en el último año. Estas EPC produjeron más frecuentemente ITU, por *Klebsiella pneumoniae* y *E.coli* portadora de BLEE. Los pacientes con EPC tipo VIM fueron tratados correctamente más frecuentemente y presentaron mayor estancia hospitalaria y mortalidad.

El riesgo de infección es estadísticamente superior en los pacientes con mayor edad, Índice de Charlson, demencia, diabetes, neoplasia y mayor estancia hospitalaria. Se colonizaron más

frecuentemente los pacientes ingresados en UCI, con origen de la adquisición nosocomial, sometidos a procedimientos invasivos como la ventilación mecánica, catéteres venoso, arterial y urinario, cateterismo cardiaco y cirugía. Las carbapenemasas tipo VIM se asociaron a mayor riesgo de colonización, mientras que las tipo OXA-48 y la coproducción de BLEE con riesgo de infección. La mortalidad por todas las causas ajustada por edad, Charlson y sexo fue mayor en los pacientes infectados que en los colonizados 14,8% vs 26,7% ( $p = 0,007$ ).

Son factores de mortalidad por infección por EPC: Ingreso en UCI, adquisición nosocomial, exposición a ventilación mecánica, traqueostomía, catéter venoso central catéter arterial, nutrición parenteral, sonda nasogástrica, sondaje vesical, cirugía, mayor número de procedimientos, exposición mayor número de antibioterapia de amplio espectro, resistencia a imipenem, meropenem, amikacina y colistina, EPC tipo VIM, infección respiratoria, mayor puntuación en escala SOFA y shock séptico. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad con respecto a la adecuación del tratamiento salvo en los pacientes en los que se usó tigeciclina que presentaron mayor mortalidad.

## 2.5. CONCLUSIONES

Encontramos dos poblaciones diferentes que pueden presentar colonización o infección por EPC. Aquellos pacientes de edad avanzada con un Índice de Charlson elevado a costa de comorbilidades asociadas a la edad, que frecuentemente presentaron ITU de adquisición ACS, con antecedente de sondaje vesical, por *K pneumoniae* y *E. coli* portadora de OXA - 48 y BLEE. A pesar de que esta población se asoció a infección frente a colonización, no recibió tratamiento antibiótico correcto frecuentemente, presentando con más frecuencia sepsis y recurrencia pero no mayor mortalidad. Y otra población más joven, frecuentemente hombres, con ingreso en UCI o Servicios Quirúrgicos, que habitualmente se colonizaron por EPC tipo VIM y cuyos factores de riesgo de adquisición fueron la antibioterapia previa, trasplante y procedimientos invasivos que se realizan habitualmente en UCI. En caso de presentar infección, estos pacientes presentaron más frecuentemente infecciones respiratorias o intraabdominales, que se trataron con pautas antibióticas correctas frecuentemente y que a pesar de ello presentaron mayor mortalidad y estancia hospitalaria.

Son factores de infección frente a colonización: la edad avanzada, mayor Índice de Charlson, la DM, demencia, enfermedad tumoral, mayor estancia hospitalaria previa, adquisición ACS, portar EPC tipo OXA-48, con producción de BLEE y multirresistencia. La infección por EPC más frecuente fue la ITU. Un tercio de los pacientes con ITU no recibieron tratamiento activo y los que lo recibieron frecuentemente recibieron monoterapia sin presentar mayor mortalidad.

La mortalidad cruda al mes tras el alta en los pacientes infectados fue del 26,7%, siendo la mortalidad atribuible del 23,3%. Son factores de mortalidad por infección por EPC: Ingreso en UCI, adquisición nosocomial, la exposición a antibioterapia y a procedimientos invasivos durante la hospitalización, resistencia a imipenem, meropenem, amikacina y colistina, EPC tipo VIM, la infección respiratoria, mayor puntuación en escala SOFA y shock séptico. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad con respecto a la adecuación del tratamiento salvo el tratamiento con tigecilina.

## 2.6. BIBLIOGRAFÍA

1. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Clinical perspectives on detection, treatment and infection control. Vol. 277, *Journal of Internal Medicine*. 2015. p. 501–12.
2. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6344–7.
3. Tórtola MT, Lavilla S, Miró E, González JJ, Larrosa N, Sabaté M, et al. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two Enterobacteriaceae isolates in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3492–4.
4. Tato M, Coque TM, Ruíz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo-beta-lactamase in Spain: toward endemicity? *Clin Infect Dis*. 2007;45(9):1171–8.
5. Pitart C, Solé M, Roca I, Fàbrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48  $\beta$ -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4398–401.
6. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect*. 2016;72(2):152–60.



7. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by oxa-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(1):89–96.
8. Brañas P, Gil M, Villa J, Orellana MÁ, Chaves F. Epidemiología molecular de las infecciones/colonizaciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(2):100–3.
9. López-Dosil M, Bischofberge C, Sáez D, García-Picazo L. Epidemiology of the carbapenemase-producing enterobacteriaceae spread in a community acute hospital and a non-acute rehabilitation hospital in Madrid. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(6):458–63.
10. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):1028–33.
11. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, Patel G, Banach DB, Phillips M, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(8):809–17.
12. Debby BD, Ganor O, Yasmin M, David L, Nathan K, Ilana T, et al. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1811–7.
13. Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. Vol. 32, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2014. p. 41–8.
14. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3406–12.
15. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;70(7):2133–43.
16. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):943–50.
17. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD003344.
18. Rafailidis PI, Falagas ME. Options for treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(6):479–83.
19. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al.

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS

- Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):2322–8.
20. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Vol. 18, *Clinical Microbiology and Infection.* 2012. p. 439–48.
  21. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(12):1250–6.
  22. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(4):682–707.
  23. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):654–63.
  24. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):726–34.
  25. Madueño A, González-García J, Alonso Socas M del M, Miguel Gómez MA, Lecuona M. Características y evolución clínica de las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo OXA-48 en un hospital de tercer nivel. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(8):498–501.
  26. Trecarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Vol. 8, *Virulence.* 2017. p. 470–84.
  27. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to enterobacteriaceae: Results of a systematic literature review and meta-analysis. Vol. 5, *Open Forum Infectious Diseases.* 2018.
  28. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Hsueh PR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(10):1362–71.
  29. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1170–5.

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

### 3 INTRODUCCIÓN

La resistencia a antibióticos representa un problema sanitario a nivel global(1,2). Entre los microorganismos resistentes, los bacilos gram negativos representan un reto importante por su rápida adquisición y difusión de resistencias.

Los carbapenems es el grupo antibiótico más potente disponible, se comenzaron a utilizar a principio de la década de los 80 frente a los bacilos gram negativos resistentes, fundamentalmente en infecciones nosocomiales. Son además, el tratamiento de elección en infecciones causadas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Una de las consecuencias del uso de los carbapenems es la adquisición de resistencias en las enterobacterias. Durante esta última década la resistencia a carbapenems ha ido adquiriendo gran importancia debido a las escasas opciones terapéuticas(3). La resistencia adquirida frente a los carbapenems, está mediada por enzimas hidrolíticas de carbapenems, denominadas carbapenemasas. Sin embargo, aunque la presencia de carbapenemasas es el principal mecanismo de resistencia, no es el único que confiere resistencia a carbapenems, por ejemplo la modificación de la permeabilidad también puede producir resistencias a carbapenems.

Estas enzimas están codificadas en plásmidos fundamentalmente aunque también se pueden codificar en el material cromosómico (4), siendo frecuente la presencia de otros genes codificadores de resistencias frente a otros antibióticos (5). Este hecho dificulta el tratamiento antibiótico por la coexistencia de resistencias. Además representa una forma fácil de transmisión de carbapenemasas por conjugación bacteriana al codificarse en el material extracromosómico o bien por expansión clonal (4).

Las principales especies de enterobacterias portadoras de carbapenemasas (EPC) son la *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp* y *Escherichia coli*. Otras EPC son *Klebsiella spp*, *Serratia ssp*, *Morganella morganii* y *Citrobacter freundii*(6). También pueden estar presentes en bacterias no fermentadoras como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*(7–9).

### 3.1. TIPOS DE CARBAPENEMASAS

Las carbapenemasas se clasifican en función de sus características moleculares en tres grupos (Tabla 1):

Tabla 1. Características microbiológicas y distribución de los distintos tipos de carbapenemasas.

Carbapenemasa	Clase	Baja actividad frente	Especies comunes	Principal distribución
KPC	A		<i>K. pneumoniae</i>	EE.UU, Grecia, Italia, Israel y China
VIM	B	Aztreonam	<i>K. pneumoniae</i>	Grecia
NDM	B	Aztreonam	<i>K. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i> .	India, Oriente Medio
OXA-48	D	Inhibidores de betalactamasas Cefalosporinas de amplio espectro	<i>K. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i>	Norte de África, Oriente Medio, Europa

#### 3.1.1. CLASE A: *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENEMASE (KPC)

Las carbapenemasas de clase A son serin  $\beta$  lactamasas que comparten una estructura funcional común con otras  $\beta$ -lactamasas pero que se caracterizan por presentar en el sitio activo una serina en la posición 70 lo que permite la hidrólisis del antibiótico y en general se inhiben en mayor o menor medida por el ácido clavulánico (10). En este grupo se incluyen betalactamasas como las penicilinasas y cefalosporinasas. Las KPC presentan resistencias a todos los betalactámicos y se inhiben levemente por el ácido clavulánico en comparación con otras enzimas de clase A (11). La resistencia para penicilinas y cefalosporinas es alta, pero solo leve – moderada para los carbapenems, lo que dificulta su identificación. En algunos casos la concentración mínima inhibitoria (CMI) para carbapenems puede estar solamente ligeramente elevada (12). Se han identificado más de 20 variantes (KPC-1 a KPC-20) siendo las más frecuentes KPC-2 y KPC-3. La transmisión de los genes bla KPC se produce a través de plásmidos que facilitan su rápida diseminación. La diseminación está asociada a varios tipos de plásmidos, pero en particular con el clon de *K. pneumoniae* ST258 descrito originariamente en Estados Unidos en la primera década del siglo XXI(13). En España, la aparición de KPC no está ligada a dicho clon (6). Las KPC también se han observado en otras especies, incluido *E. coli*, *Enterobacter cloacae* y *P. aeruginosa*(8).

### 3.1.2. CLASE B: METALO BETALACTAMASAS (MBL)

Se distinguen de las enzimas de clase A, C y D porque poseen un catión divalente, normalmente de zinc, en el sitio activo del enzima que es esencial para la hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactámico por lo que se inhiben por quelantes de zinc. Son capaces de hidrolizar todos los  $\beta$ -lactámicos excepto los monobactámicos (aztreonam) (14). Debido a la coexistencia con otros mecanismos de resistencia como las BLEE, el aztreonam rara vez es una opción terapéutica (14). Como las KPC, las MBL pueden presentar bajo grado de resistencia en algunos casos (12). Los dos tipos más frecuentes son VIM y NDM.

La primera referencia de VIM se publicó en Italia en 1997 en *P. aeruginosa*(7). En 2001 se aisló la primera VIM en enterobacterias(15) que finalmente condujo en 2006 a una situación endémica en las Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en Grecia por la presencia de cepas de *K. pneumoniae* productoras de VIM (16). En Grecia actualmente es más frecuente encontrar KPC que VIM(8), pero es aún frecuente en *P. aeruginosa*(17). Las VIM también se han descrito en España (18).

NDM (New Delhi metallo-beta-lactamasa) se describió por primera vez en 2009 en un hospital de India en un paciente con infección por *K. pneumoniae*(19).Es típica la resistencia a todos los aminoglucósidos por presentar enzimas capaces de inactivarlos (20). También se han descrito en otras enterobacterias(21) y no enterobacterias como *Acinetobacter*(9).

El tercer tipo relevante es el tipo IMP-1, se ha identificado en forma de casos esporádicos o epidemias, en el sureste asiático, Japón y Taiwan (22).

### 3.1.3. CLASE D: OXA-48

Las enzimas de la clase D son enzimas con alta actividad frente a penicilinas, también se conocen como tipo OXA porque tienen la capacidad de hidrolizar la oxacilina. Estas enzimas presentan variabilidad en lo que respecta a la actividad de los inhibidores de betalactamasas, además presentan actividad débil frente a cefalosporinas de amplio espectro (23). Sin embargo presentan frecuentemente BLEE, lo que las hace resistentes a cefalosporinas de espectro ampliado. Se ha descrito en enterobacterias, especialmente en *K. pneumoniae*, *E. coli* y *E. cloaca*(24). La OXA-48 presenta modos mixtos de propagación, ya sea mediante plásmidos,

transposones o clonal. Se describieron por primera vez en Turquía en primera década del siglo XXI diversos casos esporádicos de OXA-48(25), pero no hubo un aumento sustancial de su prevalencia hasta los años 2010s de forma que actualmente es endémica en Oriente Medio, el Norte de África y Europa fundamentalmente en la cuenca mediterránea (2).

### 3.1.4. DIFERENCIAS ENTRE LOS TIPOS DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

En 2 estudios españoles en 2015 se compararon las características microbiológicas, factores de adquisición y factores pronósticos entre OXA y VIM (26,27). Las EPC tipo OXA-48 se relaciona con *Klebsiella* y adquisición en residencias, mientras que las MBL se asocian con *Enterobacter* y adquisición nosocomial. El tipo OXA-48 frecuentemente asocia la coproducción de BLEE, a la producción de infección del tracto urinario (ITU) y a la adquisición asociada a cuidados sanitarios de inicio comunitario (ACS). (Tabla 2)

Tabla 2. Características de los distintos tipos de carbapenemasas.

	KPC	VIM	NDM	OXA-48
Edad				Avanzada
Adquisición	Nosocomial	UCI / Servicios Quirúrgicos	Comunitaria	ACS
Enterobacteria más frecuente	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter ssp</i>		<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>
Resistencia	Baja a carbapenems	Múltiples	Aminoglucósidos	BLEE
Infección				ITU
Colonización				Frecuente
Pronóstico	Mayor mortalidad	Mayor mortalidad		Baja mortalidad

\* ITU = Infección del tracto urinario. UCI = Unidad de Cuidados Intensivos. ACS = Asociada a cuidados sanitarios de inicio comunitario. BLEE = Betaactamasas de espectro extendido.

## 3.2. EPIDEMIOLOGIA

En 2001 se aisló por primera vez en *K. pneumoniae* la resistencia a carbapenems (11). Esta cepa fue previamente aislada en una UCI en 1996 en Estados Unidos (28) pasando inadvertida en dicho momento. Hasta 2004 se aislaron EPC en diversas localizaciones desde Baltimore a

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS

Nueva York. La comunidad científica comenzó a prestar atención a este problema después de la publicación de la presencia de resistencia a carbapenems en un 24% de las *K. pneumoniae* aisladas en un centro de Brooklyn (29). Entre los años 2006 y 2007, en 463 hospitales de Estados Unidos un 11% de todas las *K. pneumoniae* aisladas en las infecciones nosocomiales presentaban resistencia a carbapenems (30). Desde 2005, la existencia de brotes producidos por cepas productoras de carbapenemasas fueron publicándose en diversos países del mundo, como en Israel (31), Grecia (32), Italia (33) o España (18). Posteriormente la expansión se ha incrementado. En 2018, a nivel europeo 4 países se encontraron en situación de transmisión endémica: Grecia, Italia, Malta y Turquía, situación que ya presentaban en 2014 estos países (34). España se encuentra entre el grupo de países europeos donde existe situación epidemiológica de expansión inter-regional (brotes en diferentes regiones y transmisión inter-institucional sin llegar a la situación de endemia). Otros países Europeos en esta misma situación epidemiológica son: Bélgica, Croacia, Dinamarca, Francia, Hungría, Polonia, Rumanía, Serbia y República Checa. Otras regiones con alta prevalencia de carbapenemasas (Figura 1) son el subcontinente indio, el sureste asiático, Medio Oriente y el norte de África (1,35).

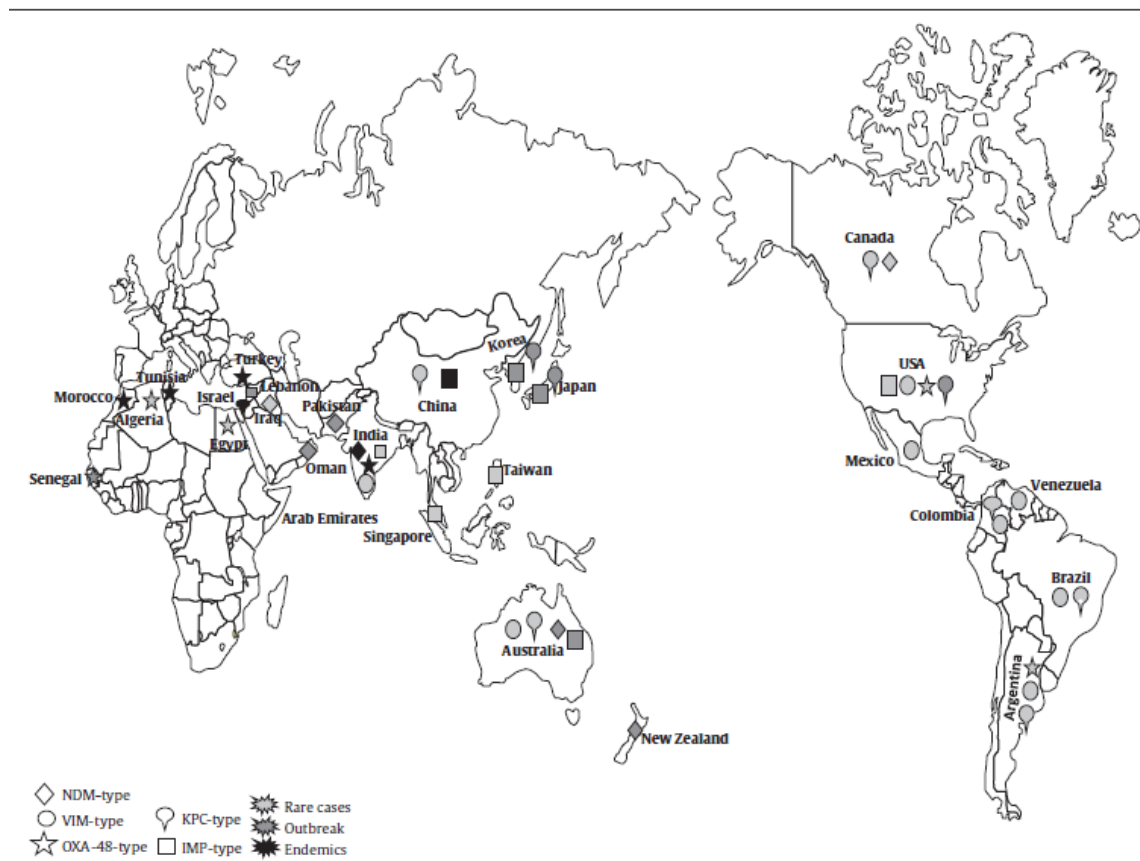


Figura 1. Representación de la distribución global de las EPC. Figura tomada del artículo de Oteo 2014(35).



### 3.2.1. SITUACIÓN EN ESPAÑA

En España el número de EPC se ha incrementado en los últimos años(2,5,8,26). Actualmente la tasa de colonización en España se estima entre un 0,6%y un 4,1% (36,37). El tipo VIM fue la primera carbapenemasa descrita en España en 2003 en Barcelona (18). El primer brote ocurrió en 2007 en el Hospital Ramón y Cajal(Madrid)(38) donde 22 pacientes (53% de UCI) fueron infectados o colonizados por EPC, incluidas *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. coli* y *Klebsiella Oxytoca*, en las que se caracterizó el gen blaVIM-1. En 2009 un estudio multicéntrico de 35 hospitales describió 43 casos de EPC (prevalencia del 0,04%) siendo el tipo más frecuente el tipo VIM (39).

A pesar de que el primer tipo descrito fue el VIM existe un aumento considerable de OXA-48 en los últimos años. En 2009, se produce la emergencia de *K. pneumoniae* productoras de OXA-48, siendo actualmente la carbapenemasa más frecuente en España (75,4%)(40). La prevalencia de KPC es baja. Otros tipos como IMP y NDM son mucho menos frecuentes y solo se han publicado pequeños brotes (6,39). De acuerdo con los datos de Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología (PVRA-CNM) el número de EPC aisladas desde 2009 a 2013 ha ido incrementándose (Figura 2).

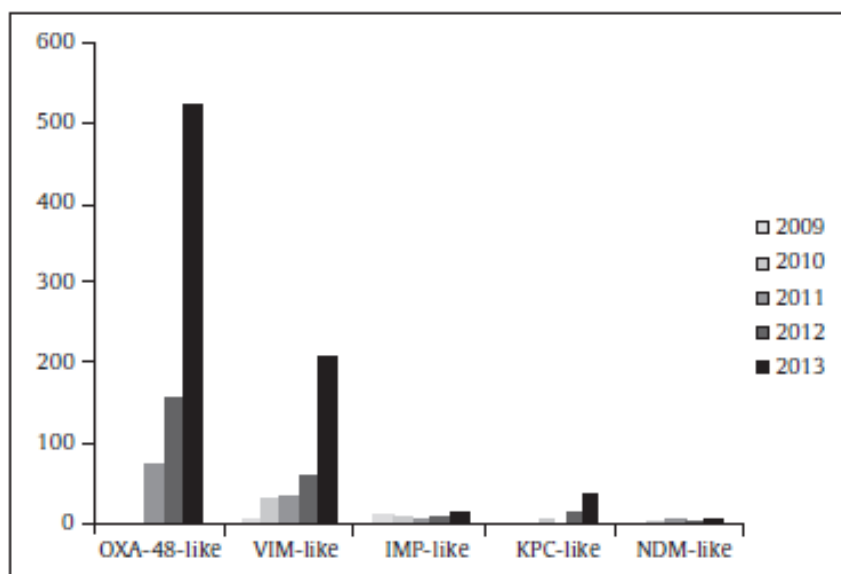


Figura 2. Evolución por años de los casos de EPC en España (Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología). Gráfica tomada del trabajo de Oteo 2014 (35).

En un estudio (6) en 2013 en el que participaron 48 hospitales con 375 aislamientos de enterobacterias no susceptibles a carbapenems en el 66,4% se identificaron genes codificadores de carbapenemasas, siendo el 85,6% en *K. pneumoniae*. Un 68,4% de los pacientes presentaron infección clínica, siendo la más frecuente del tracto urinario (43%), seguida de bacteriemia en el 23%, infección respiratoria en el 8% y el 13% correspondió a otros tipos de infecciones. El resto de aislamientos (32%) fue en muestras de estudio de portadores, la mayoría de ellos de exudados rectales.

Posteriormente en 2015 se publicó un estudio en el que participaron 83 hospitales (27) que describe la epidemiología de las EPC durante 4 meses en 2013. Se aislaron 379 EPC, de las cuales el 71,5% eran OXA-48, 25,3% VIM, 2,1% KPC y 1,6% IMP. *K. pneumoniae* fue la bacteria más frecuente (74,4%), seguido de *E. cloacae* (10,3%) y *E. coli* (8,4%). Se confirmó la presencia de BLEE en el 70,4%. La mayor coproducción la presentaron *K. pneumoniae*OXA-48 (90,6%) y *E. coli*OXA-48 (28%).

Con respecto a la epidemiología de las EPC en hospitales de la Comunidad de Madrid existen varios estudios que describen la epidemiología en los últimos años (2014-2016). En el estudio de portadores de Hernández-García(41)*K. pneumoniae* fue la EPC más frecuentemente aislada (53.5%) seguida de *E. coli* (19.2%); siendo la carbapenemasa más frecuente OXA-48 (64.1%) seguida de VIM-1 (26.8%), NDM-1 (5.3%) y KPC-3 (3.5%); el 43,9% eran además productoras de BLEE. En el estudio de infecciones y portadores de EPC en el Hospital 12 de Octubre en el periodo de 2015-2016 (42)*K. pneumoniae* fue la EPC más frecuente (78.9%) seguida de *E. cloacae* (16.4%). El tipo de carbapenemasa más frecuente en *K. pneumoniae* fue OXA-48 en un 91% y en *E. cloacae* fue VIM en un 71.4%.

El Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid de 2018(43), arroja los siguientes datos respecto a la epidemiología en la comunidad en 2017: Se registraron 1878 casos. El 33,4% fueron pacientes infectados y el 65,4% colonizados. La mediana de la edad fue de 74 años. El 53,9% hombres. Considerando la primera muestra obtenida positiva a EPC el 55,6% fueron exudados rectales y el 25,7% orina. Las bacterias más frecuentemente fueron *K. pneumoniae* (69,2%), *E. cloacae* (9,7%) y *E. coli* (6,9%). El tipo de EPC más frecuentemente fue OXA-48 (41,1%), seguida de VIM (14,7%) y KPC (3,9%), el resto de EPC no se tiparon.

### 3.3. DISTRIBUCIÓN Y DISEMINACIÓN

El principal reservorio de las EPC productoras de KPC son los pacientes colonizados y los brotes en instituciones. Se propagan fundamentalmente en pacientes hospitalizados, el modo de transmisión suele ser por el contacto con las manos de los trabajadores de la salud o contacto con fómites.

Las cepas productoras de NDM se encuentran sobre todo en el subcontinente indio y se transmiten en la comunidad posiblemente por el agua contaminada (44). El tipo NDM presenta una distribución más ubicua que otras MBL incluidas en el entorno y ambiente comunitario.

En el caso de las IMP los casos epidémicos en las UCI son el principal reservorio como en el caso de España en 2013 (45).

Respecto a las EPC portadoras de VIM en Madrid coincidiendo con un brote, la prevalencia de portadores rectales fue del 1%, mostrando la capacidad de diseminación mediante plásmidos incluso en paciente no hospitalizados contribuyendo al mantenimiento del brote (46).

Las EPC portadoras de OXA-48 están confinadas al área Mediterránea, diseminada fundamentalmente por plásmidos y con diseminación comunitaria. En un estudio en Marruecos, al menos el 4% de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad estaban producidas por bacterias portadoras de OXA-48 (47).

La expansión clonal es el mecanismo principal responsable del incremento de número de genes productores de carbapenemasas en el caso de las KPC y las MBL, siendo menos significativo este mecanismo en las OXA-48.

### 3.4. FACTORES DE ADQUISICIÓN

El principal factor de riesgo de adquisición es la hospitalización. Siendo los factores principales el ingreso en UCI(48), la estancia hospitalaria prolongada, compartir habitación con un paciente colonizado y los traslados entre unidades. En un contexto epidemiológico con alta endemicidad el riesgo estimado de colonización es entorno al 5% (49). El riesgo de colonización además es tiempo dependiente, en un estudio en UCI este riesgo se incrementó desde un 6-7% al ingreso hasta un 27-59% durante la hospitalización (50).

Otros factores relevantes (49–51) son: la exposición a antibioterapia previa, la comorbilidad, la exposición a procedimientos invasivos como el uso de catéteres vasculares, sondaje vesical (48), ventilación mecánica (48), cirugía y procedimientos endoscópicos. Por otra parte, los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de adquisición de EPC sobre todo en el periodo inmediato postrasplante (52).

Los reservorios identificados más importantes son los individuos colonizados o infectados procedentes de áreas o centros epidémicos con brotes, pero los productos contaminados procedentes de estas áreas contaminadas también juegan un papel. Los centros hospitalarios de cuidados intermedios así como las residencias de ancianos juegan un papel clave en la diseminación de las EPC. Los pacientes en estos centros presentan varios factores de riesgo para colonización por EPC, incluido la edad avanzada, múltiples comorbilidades, uso de catéteres, alta exposición a antibióticos y hospitalizaciones frecuentes (53,54). La transmisión de EPC en la comunidad también se ha documentado (55,56), no obstante la prevalencia de colonización rectal en pacientes procedentes de la comunidad es despreciable (57). Un estudio demostró que los pacientes en residencias o que recibían cuidados sanitarios presentaban mayor porcentaje de colonización que los pacientes del ambiente comunitario (57). Además, el entorno del paciente colonizado puede ser un reservorio secundario (58).

La adquisición de CRE comienza con la ingesta por contacto fecal – oral, colonizando el tracto digestivo. Esta colonización depende de diversos factores entre ellos del inóculo que se ingiere, las características del clon y las características del paciente tales como la acidez gástrica y la composición de la flora intestinal (59). Los antibióticos alteran la flora intestinal normal de forma que erradica las bacterias susceptibles y permiten el crecimiento excesivo de las bacterias resistentes. Varios estudios han identificado que el uso reciente de antibióticos son un factor de riesgo para la colonización por EPC (49,60). El uso previo de antibióticos así como el tiempo de exposición, se ha relacionado con el uso de cefalosporinas, quinolonas, aminoglucósidos, metronidazol y vancomicina (51). La exposición previa a carbapenems es el principal factor de riesgo pero no es esencial, presentando exposición previa desde un 15% a un 75% (48,51).

Sin embargo, estos factores de riesgo provienen de estudios con un número pequeño de pacientes y presentan resultados variables. Los factores de riesgo más comunes parecen depender del tiempo por lo que las asociaciones pueden confundirse por la facilidad de la

diseminación de la EPC en los lugares de alta prevalencia. Además a menudo la variable está compuesta de pacientes colonizados o infectados, sin poder establecer los factores de riesgo para desarrollar infección clínica a partir de la colonización (61).

En España en el año 2015 se publicó un estudio (26) donde se determinó que el 59% de los pacientes infectados o portadores con EPC presentaron adquisición nosocomial (el 30,3% se aislaron en UCI y el 26,9% en Servicios Quirúrgicos), adquisición comunitaria (4%) y el 37% ACS, presentando ingreso previo durante el año anterior 60%, procedentes de residencia de ancianos el 42%, atendidos en hospital de día 11,5% y pacientes en diálisis 2%. La mayoría de las EPC en las residencias fueron *E. coli* productor de OXA-48. La mayoría de los pacientes con adquisición comunitaria habían viajado el mes previo.

### 3.5. CLÍNICA

La infección generalmente está precedida de colonización, fundamentalmente a nivel gastrointestinal, aunque también en otras localizaciones como tracto respiratorio o urinario. La duración de tiempo de portador es difícil de estimar y probablemente es diferente entre especies y clones. El tiempo de portador puede variar desde días a meses, con una media de unos 3 meses, pero una proporción elevada puede presentar tiempos de portador más prolongados (59).

Las enterobacterias forman parte de la flora intestinal del ser humano, produciendo patología fundamentalmente adquirida en el ambiente nosocomial. Las formas clínicas más frecuentes son las ITU, infecciones intraabdominales, infecciones del tracto respiratorio (asociada o no a ventilación mecánica), infecciones de piel y partes blandas (IPPB) incluida la herida quirúrgica y la bacteriemia. Las EPC pueden producir como las enterobacterias no productoras de carbapenemasas los mismos tipos de infecciones con clínica idéntica (4).

Las infecciones por EPC aparecen como complicación tardía durante la hospitalización, aproximadamente a las 2-4 semanas del ingreso (62). La mayor parte de la información clínica relevante se ha obtenido de estudios que incluyen *K. pneumoniae* sin incluir otras especies de EPC, no obstante parece que producen clínica similar. Por otra parte los estudios son

heterogéneos y se añade la dificultad de diferenciar infección de colonización en muestras clínicas obtenidas de la orina, tracto respiratorio o la piel.

Las ITU son una de las infecciones más frecuentes, sobre todo en relación a los pacientes procedentes de la comunidad o ACS y en los pacientes hospitalizados fuera de las UCI (51). En relación a las ITU existe la dificultad de diferenciar entre infección y colonización, sobre todo en los pacientes de edad avanzada. Un estudio de 105 pacientes con bacteriuria por EPC (63), cuyos pacientes provenían la mitad de ambiente nosocomial y la mitad ACS, la mayoría de los pacientes estaban asintomáticos. Entre los pacientes con síntomas la mayoría presentaban fiebre o bajo nivel de conciencia sin otro diagnóstico alternativo y solo 2 pacientes fueron diagnósticos de pielonefritis y uno de prostatitis. Un estudio español publicado en 2017 identificó que las variables independientes asociadas a la infección frente a colonización urinaria fueron: sexo femenino, enfermedad vascular periférica, ingreso en planta de medicina, sondaje vesical, estancia hospitalaria prolongada y haber recibido tratamiento antibiótico previo, mientras que un factor para colonización fue la presencia de EPC portador de OXA-48(64). En cualquier caso en pacientes de edad avanzada, procedentes de residencia, suelen ser infecciones leves o asintomáticas (65,66).

Las infecciones respiratorias se observan más frecuentemente en las UCI probablemente en relación a la ventilación mecánica.

Las EPC además se han descrito como causa de otras infecciones nosocomiales comunes como infección del lecho quirúrgico, infección osteoarticular, mediastinitis, endocarditis o meningitis(59).

Entre los pacientes hospitalizados se estima que entre el 7,6% y el 9,1% de portadores pueden desarrollar infección por EPC, sin embargo en los pacientes trasplantados de médula ósea esta proporción puede ser de hasta el 75% (67), la infección que más frecuentemente presentan es la bacteriemia sobre todo en los pacientes neutropénicos. En pacientes con trasplante de órgano sólido (68,69) las ITU son la infección más frecuente en los trasplantes de riñón (70), mientras que la neumonía es la infección más frecuente en los trasplantados de pulmón. En los trasplantados de hígado sería la infección intraabdominal la más frecuente junto con la bacteriemia (71).

En el estudio de *Palacios - Baena* 2015(26), la infección más frecuente fueron las ITU seguido de las IPPB, solo el 10% fueron infecciones bacteriémicas y el 15% presentó sepsis grave o shock séptico.

### 3.6. TRATAMIENTO

No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen las diferentes opciones terapéuticas para determinar la mejor opción. Debido a la escasa información, el tratamiento de elección es controvertido. El tratamiento de estas infecciones debe ser individualizado, se debe valorar la sensibilidad de la bacteria a fármacos, el lugar de la infección y la gravedad del paciente. Las decisiones terapéuticas se sustentan sobre estudios retrospectivos (3,72). La mayoría de los estudios en EPC se centran predominantemente o exclusivamente en *K. pneumoniae* productora de KPC y son pocos en los que se evalúa otros tipos de EPC.

Las opciones terapéuticas disponibles contra las EPC son limitadas: colistina, tigeciclina, fosfomicina, aminoglucósidos y ceftazidima – avibactam. Aztreonam en combinación puede ser útil en aquellos pacientes que presentan infección por EPC tipo MBL sin producción de BLEE pero la experiencia clínica es muy limitada.

Los agentes antibacterianos más activos parecen ser la colistina y la tigeciclina. Sin embargo, se está observando que las resistencias tanto para la colistina como para la tigeciclina están aumentando (9). En España en un estudio en 2015 (27) el 95,5% de las EPC fueron sensibles a colistina, 81,3% a amikacina, 33% a gentamicina, 16,4% a tobramicina, 74,7% a meropenem, 67% a imipenem, 7,1% a ertapenem, 71% a tigeciclina, 48% a fosfomicina y 20% a aztreonam.

Una proporción de EPC son susceptibles a imipenem, meropenem o doripenem (y solo raramente a ertapenem). Algunos estudios sugieren que la susceptibilidad a carbapenems depende del tipo de carbapenemasa, siendo las MBL las que presentarían más resistencia (73).

Los estudios sugieren que el tratamiento combinado es superior a la monoterapia en las bacteriemias producidas por *Klebsiella* productoras de carbapenemasas (3,74,75). Asimismo, dentro del tratamiento combinado, parece ser, que regímenes que incluyan carbapenems pueden ser más eficaces que aquellos que no los incluyen, siendo superior sobre otras combinaciones cuando la CMI es baja (imipenem o meropenem  $\leq 8$  mg/L) (3,76). En una revisión se encontró una tasa de fracaso terapéutico de aproximadamente el 30% (8); la tasa

fue del 28% para los casos de aislados con una CMI de carbapenem  $\leq 8$  mg/L y de 75% para los casos con CMI mayores. En una revisión sistemática se identificaron 29 pacientes con bacteriemia tratados con carbapenem en monoterapia siendo la mortalidad entre el 9 y el 50% (77). Las combinaciones antibióticas que contienen carbapenem usadas ya sea como terapia empírica o definitiva se asociaron con las tasas de mortalidad más bajas (8% -25%) frente a una tasa de mortalidad promedio de 24% -44% con otros regímenes (8,72,76). Una estrategia de tratamiento es la infusión extendida de carbapenem en tratamiento combinado con otro antibiótico, por ejemplo el meropenem administrado 2 g cada 8 h en infusión extendida o 6 g/día en infusión continua (78,79). El imipenem suele ser menos activo y la dosis total está limitada por cuestiones de seguridad; doripenem podría ser sustituido por meropenem, pero casi no hay experiencia clínica con dosis superiores a 3 g/día. En general, parece que la monoterapia con carbapenem no se puede recomendar en infecciones invasivas graves.

Los aminoglucósidos pueden mantener sensibilidad en cepas productoras de KPC y VIM. Entre los pacientes con bacteriuria por EPC los aminoglucósidos en monoterapia han demostrado ser superiores a la colistina, tigeciclina o sin tratamiento activo (80), no obstante se recomienda el uso de aminoglucósidos en combinación.

La fosfomicina cuenta con experiencia limitada, parece que tiene efectividad in vitro aunque el fármaco es conocido por su facilidad para generar resistencias. Se debe considerar como parte de la terapia combinada (81).

La tigeciclina alcanza baja concentración en sangre y orina por lo que presenta una menor tasa de éxito, no obstante en pacientes con bacterias multirresistentes puede ser una de las pocas opciones válidas (82).

La ceftazidima-avibactam es una opción terapéutica como parte de un régimen combinado pero la experiencia en su uso es limitada. Avibactam es un inhibidor de betalactamasas que es capaz de inhibir betalactamasas de clase A (BLEE y KPC), clase C (AmpC) y algunas de clase D, incluidas las OXA-48. Sin embargo, no tiene actividad frente a las MBL. Un estudio Español en 2016 que incluía 189 EPC (83), el 100% de las KPC y OXA-48 fueron susceptibles a ceftazidima – avibactam.



En infecciones no graves puede ser suficiente el uso en monoterapia de aminoglucósido, fosfomicina, tigeciclina o incluso un carbapenem si la sensibilidad es adecuada in vitro, sobre todo en las ITU a excepción de tigeciclina (80,81,84,85).

### 3.7. PRONÓSTICO

La mortalidad global de las infecciones causadas por EPC es generalmente elevada y se relaciona con factores del paciente: edad (59,62,72), inmunosupresión y comorbilidad (8,76). En un estudio en pacientes trasplantados de órgano sólido la mortalidad por infección por EPC fue del 37% (69). También se ha relacionado con el tipo de infección y su gravedad y el tratamiento recibido (retraso en el inicio de la terapia adecuada, inactividad de la terapia o el uso en monoterapia o terapia combinada)(3,8,26,51,72,76,77,86–90).

Los estudios que analizan mortalidad y morbilidad comparando pacientes infectados por EPC con pacientes con infecciones no producidas por EPC, pueden presentar factores de confusión ya que los pacientes con EPC tienden a presentar factores adicionales de riesgo como por ejemplo enfermedad subyacente más grave. La mayoría de los estudios que controlan estos posibles factores de confusión hallaron una mortalidad 3 – 6 veces superior entre los pacientes infectados por EPC que sin infección por EPC (52,91).

La mortalidad según el tipo de infección y las características de los pacientes es variable, por ejemplo en los estudios realizados por *Tumbarello 2012*(72) y *Daikos 2014*(76) revelan una alta proporción de tratamientos fallidos y demuestran una mortalidad entre un 10% y un 72% siendo mayor en los pacientes con bacteriemia con una mortalidad entre 43 y 96% pero los datos acerca de otras infecciones es escasa o heterogénea(92). Entre los factores relacionados con la infección, algunos estudios han demostrado que el tipo y la gravedad de la EPC tienen un impacto significativo en la mortalidad. Por ejemplo, la presencia de bacteriemia o neumonía se asocia con una mayor tasa de fracaso del tratamiento, mientras que la ITU tiene una mayor tasa de éxito (93). El shock séptico al inicio de la infección también es un factor predictor de mortalidad (59,72,76). Un estudio comparativo (62) de bacteriemia causada por *K. pneumoniae* productora de KPC frente a tipo VIM demostró que el aislamiento de KPC era un predictor independiente de muerte en UCI y muerte intrahospitalaria, pero no de mortalidad atribuible a infección. Aunque en el estudio de *Daikos 2014*(76) no se observaron

estas diferencias. También podrían estar en parte relacionados con un retraso en el inicio de la terapia antimicrobiana efectiva. Un estudio mostró que los pacientes con bacteriemia por EPC eran 4 veces más propensos a recibir terapia empírica inapropiada(72) aunque la administración de terapia efectiva tampoco se asoció con aumento de la supervivencia en otros estudios (76).

## 4 OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la epidemiología de los pacientes con muestras positivas por EPC en un Hospital de tercer nivel.

### 4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir la incidencia de pacientes colonizados e infectados por EPC (anual, trimestral y por servicios).
2. Describir las características demográficas, factores de riesgo intrínsecos e extrínsecos y lugar de adquisición de los pacientes con muestras positivas por EPC.
3. Describir las características microbiológicas de las EPC aisladas (localización muestra, tipo de carbapenemasa y antibiograma).
4. Describir la clínica y tratamiento de los pacientes con infección por EPC.
5. Describir la evolución de los pacientes con muestras positivas a EPC (infección, mortalidad, estancia hospitalaria).
6. Determinar las características de la infección o colonización adquirida en ambiente nosocomial frente a ACS.
7. Describir las diferencias epidemiológicas de los distintos tipos de EPC.
8. Determinar los factores de riesgo de infección por EPC frente a colonización.
9. Determinar los factores pronósticos de mortalidad en los pacientes infectados por EPC.

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

## 5. MATERIAL Y METODOS

### 5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y CONTEXTO

El Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid) es un hospital de tercer nivel que es referencia del área sanitaria del Noroeste de la Comunidad de Madrid. Atiende a una población de 446.500 habitantes, consta de 613 camas de las que 52 corresponden a cuidados intensivos (médicos y quirúrgicos). Es además un hospital de referencia en trasplante de órgano sólido por lo que existe alta prevalencia de inmunosupresión en la población atendida.

La población de referencia de este área es una población de edad avanzada (con numerosas residencias de ancianos), de perfil socioeconómico variable de un municipio a otro pero con mayor nivel de estudios, mayor número de afiliados a la Seguridad Social y menor tasa de paro que la media de la Comunidad de Madrid.

### 5.2. DISEÑO

Estudio observacional retrospectivo.

### 5.3. MUESTRA Y TAMAÑO MUESTRAL

Se incluyeron todos los pacientes con muestra positiva a EPC que cumplieron los criterios de inclusión.

### 5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes atendidos (Servicio de Urgencias y hospitalización) en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda con alguna muestra clínica o de cribado en las que se aísla una EPC entre el 1 Enero de 2014 y el 31 de Diciembre de 2016.

## 5.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con muestras positivas a EPC que no hayan requerido ingreso (por ejemplo, procedentes de atención primaria, residencias, consultas externas, etc.).

## 5.6. VARIABLES Y DEFINICIONES

### 5.6.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- 1) Fecha de nacimiento
- 2) Sexo del paciente
- 3) Servicio de ingreso en el momento en que se aisló por primera vez la EPC.
  - a. Cardiología
  - b. Cirugía general
  - c. Cirugía cardiaca
  - d. Cirugía plástica
  - e. Cirugía torácica
  - f. Gastroenterología
  - g. Hematología
  - h. Medicina interna
  - i. Nefrología
  - j. Neumología
  - k. Neurocirugía
  - l. Neurología
  - m. Oncología médica
  - n. Oncología radioterápica
  - o. Otorrinolaringología
  - p. Pediatría
  - q. Traumatología
  - r. Unidad de trasplante
  - s. UCI médica
  - t. UCI quirúrgica

- u. Urgencias
  - v. Urología
- 
- 4) Fecha de ingreso en el hospital: primer día de ingreso hospitalario que constó en la historia, ya sea a través de Urgencias, ingreso programado o ingreso directo en UCI. Si existe ingreso en Urgencias menor de 24 horas y en menos de 48h reingresa de nuevo por el mismo motivo, se recogió como primer día de ingreso el primer ingreso en Urgencias.
  - 5) Fecha de alta del hospital: último día de ingreso que constó en la historia clínica bien por alta clínica o fallecimiento.
  - 6) Fechas de ingreso en UCI: primer día de ingreso que constó en la historia clínica en UCI durante el ingreso hospitalario o bien ingreso directo en UCI. Solo se recogió la fecha del primer ingreso en UCI.
  - 7) Fecha de alta en UCI: último día del primer ingreso en UCI. Número de ingresos en UCI: número de ingresos en UCI previos a adquisición de EPC.
  - 8) Días adicionales de estancia en UCI: número de días totales adicionales al primer ingreso en UCI previo a la adquisición de EPC. No se consideraron ingresos posteriores a la adquisición.

### 5.6.2. VARIABLES DE ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL Y COMUNITARIAS

- 1) Las infecciones y colonizaciones se clasificaron en adquisición comunitaria y adquisición nosocomial, en base a la definición clásica del *Centers for Disease Control and Prevention(CDC)*(94):
  - a. Adquisición nosocomial: infección 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.
  - b. Adquisición comunitaria: el resto situaciones que no cumplieron los criterios previos.
- 2) Las infecciones comunitarias se subclasificaron usando la modificación de los criterios de *Friedman*(95):
  - a. Relacionadas con la atención sanitaria si:

- i) La infección fue secundaria a terapia intravenosa domiciliaria o a un procedimiento invasivo diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria en los 30 días previos al episodio.
  - ii) Pacientes en hemodiálisis crónica, diálisis peritoneal o que recibieron quimioterapia intravenosa ambulatoria en los 30 días previos.
  - iii) Ocurrió en pacientes que habían estado ingresados más de 48 horas en un centro hospitalario en el año previo.
  - iv) Ocurrió en pacientes ingresados en residencias de ancianos y en centros de larga estancia.
- b. Estrictamente comunitarias: cuando no se cumplieron ninguna de estas condiciones.

Para esta clasificación se anotaron las siguientes variables:

- 1) Ingreso previo: si constó en la historia clínica ingreso previo en el último año en nuestro centro o en otros hospitales y fecha de alta de dicho ingreso. No se consideraron ingresos previos estancias en Urgencias menores a 48 horas.
- 2) Ingreso en UCI previamente: Si constó en la historia clínica ingreso previo en UCI el último año en nuestro centro o en otros hospitales y fecha de alta de dicho ingreso.
- 3) Adquisición ACS: si el paciente presentó cualquiera de las siguientes situaciones dentro de los 30 días previos a la hospitalización actual previo al ingreso:
  - a. Cirugía
  - b. Hemodiálisis
  - c. Endoscopia digestiva
  - d. Hospital de día
  - e. Cateterización vascular
  - f. Cateterización urinaria
  - g. Residencia de ancianos
  - h. Traslado desde un hospital de cuidados intermedios
  - i. Traslado desde otro hospital de agudos



### 5.6.3. FACTORES INTRÍNSECOS

La gravedad de la enfermedad de base fue medida por el Índice de Charlson (96) en el momento del ingreso según los antecedentes personales que constaron en la historia clínica. Se trata de un índice que predice la probabilidad de muerte durante el ingreso hospitalario teniendo en cuenta la comorbilidad de base del paciente. El índice de Charlson se construye mediante la suma de puntos en función de las siguientes patologías, que fueron recogidas de forma individualizada:

- 1 punto: infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa péptica, enfermedad hepática leve, diabetes mellitus (DM).
- 2 puntos: hemiplejía, enfermedad renal moderada o grave, diabetes con afectación en órgano diana, cualquier tumor maligno, leucemia, linfoma.
- 3 puntos: enfermedad hepática grave.
- 6 puntos: tumor sólido metastásico, SIDA.

Además se recogieron otras comorbilidades no incluidas en el índice de Charlson:

1. Trasplantado de órgano sólido.
2. Trasplante de médula ósea.
3. Tratamiento inmunosupresor potente: en contexto de trasplante, quimioterapia, biológicos, tratamiento esteroideo a altas dosis.

### 5.6.4. FACTORES EXTRÍNSECOS

- 1) Procedimientos invasivos realizados durante el ingreso 3 meses previos a la adquisición de EPC.
  - a. Ventilación mecánica
  - b. Traqueotomía

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS

- c. Catéter venoso central
- d. Catéter arterial
- e. Nutrición parenteral
- f. Sonda nasogástrica
- g. Sonda vesical
- h. Endoscopia digestiva
- i. Cateterismo cardiaco
- j. Hemodiálisis
- k. Tratamiento inmunosupresor potente (sin incluir tratamiento con corticoides)
- l. Transfusiones
- m. Intervención quirúrgica

2) Tratamiento antibiótico recibido durante al menos 3 días consecutivos en los 3 meses previos a la adquisición.

- a. Amoxicilina-clavulánico
- b. Piperacilina-tazobactam
- c. Cefalosporinas de tercera generación
- d. Cefalosporinas de cuarta generación
- e. Carbapemen
- f. Quinolonas
- g. Linezolid
- h. Daptomicina
- i. Glicopeptidos
- j. AminoglucoSIDOS
- k. Tigeciclina
- l. Colistina
- m. Fosfomicina
- n. Metronidazol

### 5.6.5. VARIABLES MICROBIOLÓGICAS

Las muestras microbiológicas que presentaron resistencia a carbapenems, fueron enviadas al Instituto Carlos III de Majadahonda para la confirmación fenotípica y genotípica mediante secuenciación de ADN. Se estudió la presencia de BLEE. La susceptibilidad antibiótica fue estudiada mediante microdilución y la resistencia se estableció de acuerdo a los puntos de corte CLSI.

- 1) Fecha y localización de primera muestra de cribado.
- 2) Fecha y localización de la primera muestra clínica que condicionó infección. En caso de existir bacteriemia secundaria a infección focal, se recogió en este apartado la primera muestra ya sea de hemocultivos o de otra localización y posteriormente en tipo de infección se indicó si existía otras infecciones concomitantes ya sea bacteriemia u otras localizaciones.
- 3) Género y especie de la EPC.
- 4) Tipo de carbapemenasa (OXA-48, VIM, KPC, NDM).
- 5) Presencia de BLEE.
- 6) Fecha de comunicación del primer antibiograma de muestra clínica o de cribado en el que constó al menos la sospecha de existencia de carbapenemasas, ya sea con confirmación directa o con el mensaje “comprobando carbapenemasas”.
- 7) Antibiograma. Se recogieron los datos de resistencia a los antibióticos informados a través de la historia clínica electrónica (Selene y Servolab). No en todos los antibiogramas se disponía de la información completa de todos los antibióticos. Se anotaron los datos de resistencia. Se consideró resistente a todo aquel antibiótico informado como “R”.
  - a. Amoxicilina - clavulánico
  - b. Piperacilina - tazobactam
  - c. Cefalosporinas 3ª generación
  - d. Cefalosporinas 4ª generación
  - e. Aztreonam
  - f. Carbapenems: ertapenem, meropenem, imipenem y CMI para cada uno de ellos.
  - g. Quinolonas
  - h. Aminoglucosidos (amikacina, gentamicina, tobramicina )

- i. Tigeciclina
- j. Colistina
- k. Fosfomicina

- 8) Se clasificó la resistencia según la *Clasificación de Magiorakos*(97):
- a. Multirresistente (MDR): no sensible a más de un agente en más de 3 categorías de antibióticos.
  - b. Extremadamente resistente (XDR): no sensible a más de un agente en todas menos 2 categorías.
  - c. Panresistente (PDR): no sensible a ningún antibiótico testado.

#### 5.6.6. VARIABLES CLÍNICAS

Se apuntó el lugar de la infección y se consideró inicio de la sintomatología la fecha de la toma de la muestra clínica. En caso de las infecciones que se acompañaron de bacteriemia, y los hemocultivos se extrajeron en fecha distinta a la muestra del foco de la infección, se registró la muestra y fecha que se recogió primero.

En caso de coexistir dos o más infecciones o colonizaciones por distintas EPC en el mismo ingreso, se registraron ambas independientemente, así como su tratamiento. En caso de presentar nueva infección por misma EPC dentro del mismo ingreso se contabilizó como principal aquella que sucedió primero cronológicamente. Si existió otra infección posterior al ingreso se clasificó como recidiva y no se recogió el tratamiento.

- 1) Se clasificó la localización de la infección según las definiciones de los *CDC*(98):
- a. Bacteriemia primaria
  - b. Bacteriemia por catéter
  - c. Neumonía
  - d. Otras infecciones respiratorias
  - e. Infecciones urinarias
  - f. Infecciones abdominales
  - g. Infecciones de partes blandas: úlceras por decúbito, celulitis, herida quirúrgica...

2) Gravedad

- a. Sepsis: se valoró la presencia de sepsis a fecha de la recogida de muestras, para ello se recogió la puntuación en la escala SOFA. Se consideró sepsis cuando se obtuvo una puntuación mayor de 2 en escala SOFA, ésta incluyó la valoración de: pO<sub>2</sub>, plaquetas, bilirrubina, tensión arterial media, uso de fármacos vasoactivos, escala de Glasgow, creatinina y diuresis (99).
- b. Shock séptico: se anotó su presencia o no definida como la sepsis con necesidad de drogas vasoactivas para mantener tensión arterial media > 65 mmHg y lactato sérico > 2mmol/L a pesar de correcta sueroterapia.

#### 5.6.7. VARIABLES DE TRATAMIENTO

Se anotó el tratamiento recibido de la infección por EPC durante el ingreso. No se recogió el tratamiento recibido en recidivas o recurrencias posteriores al ingreso. Se recogió por tanto el tratamiento empírico y el tratamiento dirigido así como su adecuación durante el ingreso.

- 1) Tratamiento empírico: se consideró como tal al que se indicó antes de conocer la sensibilidad del microorganismo causante.
- 2) Tratamiento dirigido: es el tratamiento que se indicó una vez conocida la sensibilidad del microorganismo causante.
- 3) Tratamiento adecuado (empírico o dirigido): se consideró tratamiento adecuado cuando se administró al menos un antimicrobiano sensible frente al microorganismo aislado a las dosis habitualmente recomendadas, durante al menos durante 3 días. En caso de los carbapenems se consideró adecuado también si éste presentó una CMI < 8 mg/La pesar de ser informado como resistente.
- 4) Tratamiento inadecuado (empírico o dirigido): si no se cumple alguno de los criterios anteriores.
- 5) Fecha primer antibiótico activo, siempre y cuando su duración sea mayor a 3 días y sea activo según antibiograma.
- 6) Antibioterapia: se recogió el uso o no y si fue de forma empírica, dirigida o de ambas de los siguientes antibióticos:

- a. Carbapemen
  - b. Tigeciclina
  - c. Aminoglucósido
  - d. Colistina
  - e. Fosfomicina
- 7) Pauta de tratamiento que recibió:
- a. Monoterapia o terapia combinada
  - b. Si la terapia combinada incluyó carbapenem o no

#### 5.6.8. VARIABLES DE PRONÓSTICO

- 1) Reingreso: nuevo ingreso del paciente a la hospitalización por cualquier motivo en el mes siguiente al alta.
- 2) Recurrencia y fecha: se consideró recurrencia a la primera muestra clínica recogida tras cumplimiento de tratamiento o resolución de síntomas, ya sea en el mismo ingreso u otro posterior.
- 3) Éxito: por cualquier razón independientemente de suceder durante el ingreso o no y fecha.
- 4) Se valoró si la infección contribuyó al fallecimiento a criterio del investigador, clasificándose como: causal, contribuyente o no relacionada.
- 5) Estancia hospitalaria post-adquisición: tiempo que transcurrió desde la fecha de la muestra donde se aisló la EPC hasta la fecha de alta.

### 5.7 RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se llevó a cabo mediante la consulta de historias electrónicas de los pacientes (Selene, Servolab y Horus). A través de la historia clínica electrónica Selene se accedió para recoger las variables demográficas, de adquisición, factores intrínsecos y extrínsecos, variables microbiológicas principales, variables clínicas, de tratamiento y pronósticas. A través de Servolab, aplicación informática que incluye información microbiológica de los pacientes de la Comunidad de Madrid, se accedió para la recogida

completa de la sensibilidad a antibióticos que no estaba disponible en Selene. Horus, es la aplicación informática a través de la cual se puede acceder a información de historia clínica de otros hospitales del área. Se accedió a Horus para recoger información complementaria no disponible en Selene, por ejemplo exposición a antibioterapia previa, realización de procedimientos o ingresos en otros centros, así como complementar variables demográficas y pronósticas. Los datos se registraron en base de datos Access diseñada específicamente para el estudio.

## 5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se agruparon en: demográficas, de comorbilidad, en relación con el contacto previo con el sistema sanitario, microbiológicas, clínicas, de tratamiento y de evolución. Para la descripción de las variables cualitativas se emplearon medidas de distribución de frecuencia en número de casos y porcentaje. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizó la media con el intervalo de confianza, la mediana y el rango. La magnitud de la asociación se calculó mediante regresión logística expresando el resultado con Odd Ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%. Posteriormente se comparó según el lugar de adquisición (nosocomial frente ACS), según tipo de EPC (VIM frente OXA – 48), se establecieron los factores de riesgo de infección frente a colonización y los factores de mortalidad en infectados. En el análisis multivariante se ajustó por Índice de Charlson, sexo y edad. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó mediante STATA 14.3.

## 5.9 ASPECTOS ÉTICOS – LEGALES

Dado que se trató de un estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas y esta investigación no requirió intervención sobre los pacientes, no se expuso a riesgos físicos a los mismos, por lo tanto no fue preciso solicitar a los pacientes el consentimiento informado. Los investigadores preservaron en todo momento la confidencialidad de los datos mediante el tratamiento codificado de los mismos. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda y de la Universidad Autónoma de Madrid (Anexos I y II).

## 5.10 CRONOGRAMA

Primer año (2017): documentación bibliográfica, definición de variables y diseño de base de datos.

Segundo año (2018): recogida de datos e introducción a la base de datos.

Tercer año (2019): análisis de datos y redacción de resultados, discusión y conclusiones.



## 6. RESULTADOS

### 6.1 POBLACIÓN Y FACTORES DE RIESGO DE ADQUISICIÓN

#### 6.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Se incluyeron 272 pacientes con 316 muestras positivas para EPC. De los 272 pacientes 117 (43%) eran mujeres y 155 (57%) eran varones (Tabla 3). El rango de edad abarcó desde los días de vida hasta los 104 años. Excluyendo los 3 neonatos, el menor de los pacientes tuvo 20 años. La media de edad fue de 70,4 años (IC 95% 68,2 -72,7) y la mediana 73,5 años. El 81,6% de los pacientes se encontró entre los 41 y 90 años (Tabla 3 y Tabla 4).

*Tabla 3. Distribución por sexo, medida de tendencia central y dispersión de edad en pacientes infectados o colonizados por EPC.*

Edad	n=272	Media	Mediana	Rango	IC (95%)
Mujer	117	74,1	81	0-104	70,5 - 77,7
Varón	155	67,6	70	0-99	64,8 - 70,5
Total	272	70,4	73,5	0 – 104	68,2 - 72,7

*Tabla 4. Distribución por grupos de edad por sexo en pacientes infectados o colonizados por EPC.*

Rango de edad	n=272	%	Mujeres	Varones
Neonatos	3	1,1	1 (0,9%)	2 (1,3%)
20 – 40	16	5,9	6 (5,1%)	10 (6,5%)
41 – 60	55	20,2	19 (16,2%)	36 (23,3%)
61 – 70	45	16,5	13 (11,1%)	32 (20,6%)
71 – 80	59	21,7	19 (16,2%)	40 (25,8%)
81 – 90	63	23,2	37 (31,6%)	26 (16,8%)
> 90	31	11,4	22 (18,8%)	9 (5,8%)

#### 6.1.2 SERVICIO DE INGRESO

El 56,3 % de los pacientes con infección o colonización por EPC ingresaron en Servicios Médicos. Medicina Interna fue el servicio que atendió más pacientes (24,6%), seguido de las

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS**

unidades de críticos: 45 pacientes (16,5%) en UCI Médica y 37 pacientes (13,6%) en UCI Quirúrgica. Del total de pacientes, 35 (12,9%) ingresaron en Servicios Quirúrgicos (Tabla 5).

*Tabla 5. Distribución de los servicio de ingreso de los pacientes infectados o colonizados por EPC.*

Servicio		n = 272	%
Médico		153	56,2
	Medicina Interna	67	24,6
	Urgencias	36	13,2
	Trasplante	25	9,2
	Cardiología	6	2,2
	Neumología	5	1,8
	Gastroenterología	5	1,8
	Nefrología	3	1,1
	Oncología	2	0,7
	Neurología	2	0,7
	Pediatría	1	0,4
	Hematología	1	0,4
Quirúrgico		35	12,9
	Cirugía General	11	4,0
	Neurocirugía	9	3,3
	Urología	9	3,3
	Traumatología	2	0,7
	Otros*	4	1,6
UCI		84	30,9
	Médica	45	16,5
	Quirúrgica	37	13,6
	Neonatal	2	0,7

\* Cirugía Cardíaca, Plástica, Torácica y Otorrinolaringología.

### 6.1.3 COMORBILIDAD

El índice de Charlson abarcó de 0 a 15 puntos, con una media de 3,6 (IC 95% 3,4-3,8) y una mediana de 3. De los 272 pacientes 16 (5,9%) no tuvieron comorbilidad, 94 pacientes (34,6%) presentaron comorbilidad baja y 162 pacientes (59,6%) comorbilidad alta (Tabla 6).

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS**

*Tabla 6. Distribución de comorbilidad en función del Índice de Charlson en los pacientes infectados o colonizados por EPC.*

<b>Carga de comorbilidad</b>	<b>n=272</b>	<b>%</b>
Ausencia de comorbilidad	16	5,9
Comorbilidad baja (Charlson 1 - 2)	94	34,6
Comorbilidad elevada(Charlson $\geq$ 3)	162	59,6

Las comorbilidades más frecuentes fueron la insuficiencia cardiaca, la demencia y la DM presente en 108 (39,7%), 84 (30,9%) y 82 (30,1%) pacientes respectivamente. El 14,7% fueron trasplantados (40 pacientes), el 16,5% tuvieron enfermedad neoplásica (45 pacientes) y el 15,1% presentó enfermedad hepática (42 Pacientes). El resto de patologías se muestra en la Tabla 7.

*Tabla 7. Distribución de patologías crónicas presentes en el momento del ingreso en los pacientes infectados o colonizados por EPC.*

<b>Comorbilidades</b>	<b>n=272</b>	<b>%</b>
Insuficiencia Cardiaca	108	39,7
Infarto de miocardio	42	15,4
Enfermedad vascular periférica	13	4,8
Accidente cerebrovascular	64	23,5
Hemiplejia	35	12,9
Demencia	84	30,9
Enfermedad pulmonar crónica	81	29,7
DM	82	30,1
DM Lesión órgano diana	34	12,5
Enfermedad renal moderada – grave	61	22,4
Enfermedad autoinmune	13	4,8
Úlcera digestiva	9	3,3
Enfermedad hepática leve	17	6,3
Enfermedad hepática grave	25	9,2
Neoplasia local	39	14,3
Leucemia	4	1,5
Linfoma	5	1,8
Neoplasia metastásica	6	2,2
Trasplante órgano sólido	35	12,9
Trasplante médula ósea	5	1,8
Tratamiento inmunosupresor	53	19,5
VIH / SIDA	0	0

DM = Diabetes Mellitus.

#### 6.1.4 CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO

De los 272 pacientes, 153 (56%) tuvieron al menos un ingreso en el último año. Además, 26 pacientes (9,6%) habían estado ingresados en UCI en el último año. Dentro del mes previo al ingreso donde se adquirió la EPC, 59 pacientes (21,6%) se sometieron a algún procedimiento ambulatorio, siendo el procedimiento ambulatorio más frecuente la cateterización urinaria en 44 pacientes (16,2%). Con respecto a la procedencia, 89 pacientes (32,7%) fueron derivados de residencias de ancianos, 24 pacientes (8,8%) fueron trasladados de otros hospitales de agudos y 9 (3,3%) pacientes trasladados de hospitales de cuidados intermedios (

Tabla 8).

*Tabla 8. Distribución del contacto previo con sistema sanitario en pacientes infectados o colonizados por EPC.*

Contacto previo con el sistema sanitario		n=272	%
Ingreso hospitalario en el último año		153	56,0
Ingreso en UCI en el último año		26	9,6
Sometido a procedimientos ambulatorios el último mes		59	21,6
	Cateterización urinaria	44	16,2
	Hemodiálisis	7	2,6
	Cirugía	6	2,2
	Terapia intravenosa en hospital de día	14	5,1
	Endoscopia digestiva	3	1,1
	Cateterización vascular	5	1,8
Procedencia			
	Residencia de ancianos	89	32,7
	Traslado desde otro hospital de agudos	24	8,8
	Hospital de cuidados intermedios	9	3,3

#### *Antibioterapia previa*

Del total de pacientes, 206 pacientes (76,1%) recibieron al menos un antibiótico durante más de 3 días consecutivos dentro de los 3 meses previos a la adquisición. La media de antibióticos que recibió cada paciente fue 2,1 (IC 95% 2,0 – 2,2) y la mediana de 2. El grupo antibiótico que más frecuentemente se usó fueron las quinolonas (34,6%) seguido de carbapemens (30,5%) como se observa en la Tabla 9.

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS**

*Tabla 9. Distribución de antibioterapia recibida durante al menos 3 días dentro de los 3 meses previos a la adquisición de infección o colonización por EPC.*

Antibiótico	n=271 *	%
<b>Número de antibióticos recibidos</b>		
Ninguno	65	23,9
1	68	25,0
2	51	18,8
3	28	10,3
Más de 3	59	22,0
<b>Antibiótico</b>		
Quinolonas	94	34,6
Carbapemen	83	30,5
Amoxicilina-clavulánico	78	28,7
Piperacilina-tazobactam	77	28,3
Linezolid	59	21,7
Cefalosporinas 3ª generación	45	16,5
Glicopéptidos	36	13,2
Aminoglucósidos	21	7,7
Colistina	17	6,3
Daptomicina	15	5,5
Tigeciclina	12	4,4
Fosfomicina	11	4,0
Metronidazol	10	3,7
Cefalosporinas 4ª generación	6	2,2

\* Un paciente perdido: No se pudo recoger la información de antibioterapia recibida previamente por proceder de un traslado de otro hospital donde no constaba la antibioterapia recibida.

## 6.2 ORIGEN DE ADQUISICIÓN E INCIDENCIA

En 172 pacientes (63,2%) la adquisición fue nosocomial, en 96 pacientes (35,3%) fue ACS y 4 casos se clasificaron como estrictamente comunitaria (Tabla 10).

*Tabla 10. Adquisición de EPC en pacientes infectados o colonizados.*

Adquisición	n = 272	%
Nosocomial	172	63,2
Asociada a cuidados sanitarios	96	35,3
Comunitaria estricta	4	1,5

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS**

La incidencia global de EPC fue de 0,52 casos por 1000 estancias al año y la incidencia de EPC de adquisición nosocomial fue de 0,33 casos por 1000 estancias al año. En la Tabla 11 se puede observar la incidencia por años y trimestre. La tendencia al aumento del número de casos no fue significativa (total de casos  $p = 0.438$ , casos nosocomiales  $p = 0.582$ ).

Tabla 11. Incidencia de EPC por año y trimestre.

Trimestre y año	Estancias	Total Pacientes con adquisición EPC		Pacientes con EPC de adquisición nosocomial	
		Casos (n = 272)	Incidencia (casos por 1000 estancias)	Casos (n = 172)	Incidencia (casos por 1000 estancias)
Año 2014	178592	92	0,52	60	0,34
1 T	47552	17	0,36	17	0,36
2 T	44996	26	0,58	17	0,38
3 T	40370	19	0,47	10	0,25
4 T	45674	30	0,66	16	0,35
Año 2015	169061	83	0,46	48	0,26
1 T	42262	19	0,45	9	0,21
2 T	43131	23	0,53	15	0,35
3 T	38778	22	0,57	12	0,31
4 T	44890	19	0,42	12	0,27
Año 2016	175066	97	0,54	64	0,36
1 T	45815	24	0,53	15	0,33
2 T	45576	28	0,61	17	0,37
3 T	39615	20	0,5	13	0,33
4 T	44060	25	0,57	19	0,43

Ilduara Pintos Pascual  
 EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS

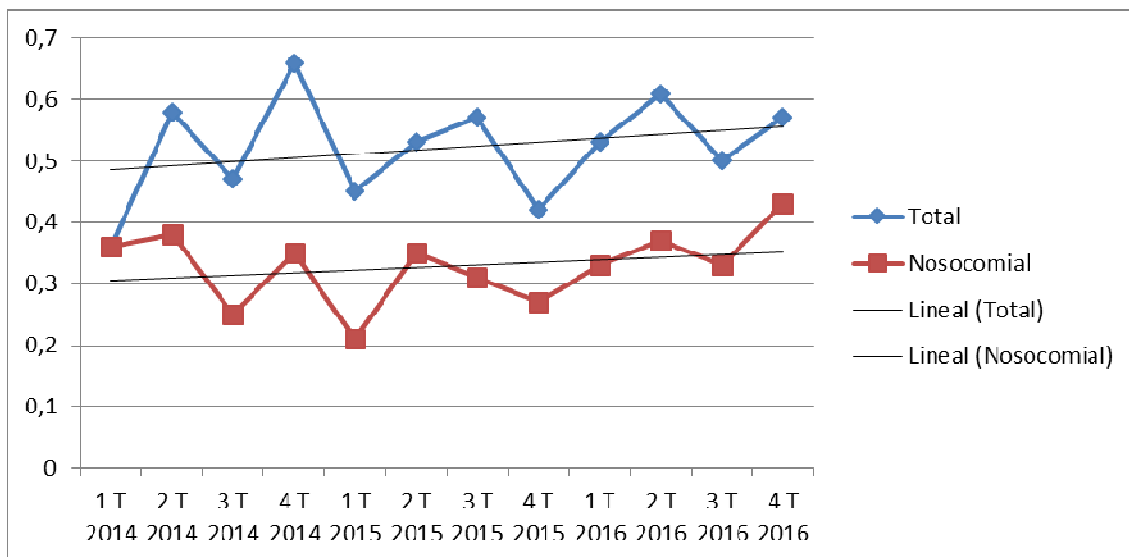


Figura 3. Incidencia por trimestre en pacientes con infección o colonización por EPC.

### 6.2.1 ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL

De los 172 pacientes que presentaron adquisición nosocomial de la EPC el 62,8% fueron varones, con una media de edad de 64,4 años (IC 95% 66,0 - 65,7). La media del Índice de Charlson fue 3,3 (IC 95% 3,1 - 3,5).

El servicio donde más frecuentemente se adquirió la EPC fue en UCI (46,5%). El 70,9% (122 pacientes) adquirieron la EPC durante o posteriormente a ingreso en UCI. Dentro de los Servicios Médicos, Trasplante y Medicina Interna fueron los lugares de adquisición más frecuentes con un 13,4 y 12,8% respectivamente (Tabla 12).

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS**

Tabla 12. Distribución de servicio hospitalario de adquisición nosocomial de infección o colonización por EPC.

Servicio		n = 172	%
Médico		61	35,5
	Trasplante	23	13,4
	Medicina Interna	22	12,8
	Cardiología	6	3,5
	Gastroenterología	3	1,7
	Neurología	2	1,2
	Otros*	4	2,3
Quirúrgico		31	18,0
	Cirugía General	11	6,4
	Neurocirugía	9	5,2
	Urología	6	3,5
	Traumatología	2	1,2
	Otros**	4	2,3
UCI		80	46,5
	Médica	43	25,0
	Quirúrgica	35	20,3
	Neonatal	2	1,2

\*Hematología, Neumología, Nefrología y Oncología.

\*\* Cirugía Cardíaca, Plástica, Torácica y Otorrinolaringología.

Las UCI fueron el tipo de servicios con mayor incidencia de EPC con 2,18 casos por 1000 estancias hospitalarias. La incidencia por año y grupo de servicios se expone en la Tabla 13.

Tabla 13. Incidencia por año y grupo de servicio de infección o colonización por EPC de adquisición nosocomial.

Año	Servicio Médico		Servicio Quirúrgico		UCI		UCI neonatal	
	N	Incidencia *	N	Incidencia *	N	Incidencia *	N	Incidencia *
2014	21	0,23	11	0,20	26	2,20	2	0,64
2015	14	0,16	10	0,20	24	2,13	0	0
2016	26	0,28	10	0,18	18	1,43	0	0
Total (n = 172)	61	0,22	31	0,19	78	2,18	2	0,21

\* Incidencia: casos por 1000 estancias.



Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS**

La estancia media hasta la adquisición de la EPC se muestra en la Tabla 14.

*Tabla 14. Estancias hospitalarias de los pacientes infectados o colonizados por EPC previa a adquisición nosocomial.*

Estancia previa a la adquisición	Media	IC 95%	Mediana	Rango
Hospitalización (nº días)	29,7	27,0 - 32,2	18	3-182
UCI (nº días)	24,4	21,9 – 27,0	14	1-146

Durante la hospitalización y previamente a la adquisición nosocomial de la EPC, 156 pacientes (89,5%) se sometieron al menos a un procedimiento invasivo. La media de procedimientos fue 5,6 (IC 5,3 - 5,8) con una mediana de 6 procedimientos. El 58,6 % se sometió a 6 o más procedimientos. El procedimiento que se realizó más frecuentemente fue el sondaje vesical en 141 pacientes (82%). El 57,6% (99 pacientes) fueron sometidos a intervención quirúrgica correspondiendo 22 de ellas (8%) a trasplantes de órgano sólido (Tabla 15).

*Tabla 15. Distribución de procedimientos invasivos realizados durante la hospitalización y 3 meses previos a adquisición nosocomial de infección o colonización por EPC.*

Procedimientos invasivos durante el ingreso	n=172	%
<b>Nº procedimientos</b>		
Ninguno	18	10,5
1 procedimiento	16	9,3
2-5 procedimientos	37	21,6
≥6 procedimientos	101	58,6
<b>Procedimientos</b>		
Sonda vesical	141	82,0
Catéter venoso central	121	70,3
Catéter arterial	119	69,2
Intervención quirúrgica	99	57,6
Ventilación mecánica	98	57,0
Transfusiones	85	49,4
Sonda nasogástrica	74	43,0
Traqueotomía	60	34,9
Nutrición parenteral	43	25,0
Tratamiento inmunosupresor	34	19,8
Hemodiálisis	33	19,2
Cateterismo cardiaco	29	16,9
Endoscopia digestiva	24	14,0

## 6.2.2 ADQUISICIÓN ASOCIADA A CUIDADOS SANITARIOS

Presentaron adquisición ACS de la EPC 96 pacientes. El 51% fueron mujeres, con una edad media de 81,4 años (IC 95% 80,0 – 82,8). La media de Índice de Charlson fue 4,3 (IC 95% 4,0 – 4,6). El 45,8% de los pacientes ingresaron en Medicina Interna.

Con respecto a los factores de adquisición extrínsecos, el 71,9% tuvieron un ingreso hospitalario en el último año. Entre los procedimientos ambulatorios en el último mes, la cateterización urinaria fue el más frecuente (31,3%). El 67,7% de los pacientes procedían de residencias de ancianos (Tabla 16).

Tabla 16. Distribución de factores extrínsecos de adquisición de infección o colonización de EPC ACS.

Factores extrínsecos		n=96	%
Ingreso hospitalario en el último año		69	71,9
Ingreso en UCI en el último año		9	9,4
Sometido a procedimientos ambulatorios el último mes		35	36,5
	Cateterización urinaria	30	31,3
	Hemodiálisis	3	3,1
	Cirugía	4	4,2
	Terapia intravenosa en hospital de día	5	5,2
	Endoscopia digestiva	1	1,0
	Cateterización vascular	2	2,1
Procedencia			
	Residencia de ancianos	65	67,7
	Hospital de cuidados intermedios	2	2,1

## 6.2.3 ADQUISICIÓN COMUNITARIA ESTRICTA

Se consideraron adquisiciones estrictamente comunitarias las pertenecientes a 4 pacientes, todas mujeres, con edades de 20, 66, 87 y 96 años. Precisaron ingreso en Urgencias durante 1 día en 3 de los casos, e ingreso durante 8 días en Medicina Interna el cuarto caso. Las muestras fueron positivas en urocultivo, 3 de ellas se consideraron ITU y una se consideró colonización. Con respecto a la especie 3 eran *K. pneumoniae* y una *Enterobacter aerógenes*, todas con carbapenemasa tipo OXA-48.

## 6.3 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Se analizaron 316 muestras, correspondientes a 272 pacientes. 232 pacientes presentaron un único tipo de EPC (el 85,3% del total de pacientes), mientras que 37 pacientes (13,6%) presentaron 2 EPC diferentes y 3 pacientes tuvieron hasta 3 tipos distintos de EPC (Tabla 17). La mayoría de pacientes que tuvieron una segunda o tercera EPC fueron colonizaciones.

*Tabla 17. Distribución de tipos de EPC por paciente.*

Número de tipos de EPC por paciente	n=272	%
1	232	85,3
2	37	13,6
3	3	1,1

### 6.3.1 LOCALIZACIÓN DE LAS MUESTRAS

Entre las 316 EPC, 195 se identificaron en muestras clínicas (61,7%) y 121 se identificaron en muestras de exudado rectal. La muestra clínica en la que se identificó la EPC más frecuentemente fue en urocultivo (60%), seguido de los exudados de partes blandas como se puede ver en la Tabla 18.

*Tabla 18. Distribución de muestras clínicas con aislamiento de EPC.*

Muestra clínicas	n = 195	%
Urocultivo	117	60,0
Exudado partes blandas	25	12,8
Respiratorio	22	11,3
Hemocultivo	20	10,3
Intraabdominal	11	5,6

Se consideraron colonizaciones 29 urocultivos (24,8%) y el 36% de los exudados de partes blandas. Todos los casos de aislamiento de EPC en hemocultivos y de muestras intraabdominales se consideraron infección (Tabla 19).

Ilduara Pintos Pascual  
 EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS

Tabla 19. Muestras clínicas y proporción de infección y colonización.

Muestra clínicas	Infección	Colonización	Total: n (%)
Urocultivo	88 (75,2)	29 (24,8)	117 (100)
Exudado partes blandas	16 (64,0)	9 (36,0)	25 (100)
Respiratorio	20 (12,9)	2 (9,1)	22 (100)
Hemocultivo	20 (100)	0	20 (100)
Intraabdominal	11 (100)	0	11(100)

### 6.3.2 GENERO, ESPECIE Y TIPO DE CARBAPENEMASA

El género de EPC que más frecuentemente se aisló fue *Klebsiella* con 226 muestras positivas (71,5%), seguido de *Enterobacter* (15,2%). La especie más frecuente fue *K. pneumoniae* 62,7%, seguido de *E. cloacae* (10,1%) como se puede observar en la Tabla 20.

Tabla 20. Distribución de género y especie de las muestras con EPC positiva.

Género y especie	n=316	%
<i>Klebsiella spp</i>	226	71,5
<i>K. pneumoniae</i>	198	62,7
<i>K. oxytoca</i>	28	8,9
<i>Enterobacter spp</i>	48	15,2
<i>E. cloacae</i>	32	10,1
<i>E. aerogenes</i>	14	4,4
<i>Enterobacter otros*</i>	2	0,6
Otros géneros	42	13,3
<i>E. coli</i>	21	6,6
<i>Serratia marcescens</i>	13	4,1
<i>Citrobacter freundii</i>	6	1,9
<i>Morganella morganii</i>	1	0,3
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,3

\* *Enterobacter agglomerans* y *Enterobacter* no especificado.

Ilduara Pintos Pascual  
 EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS

El tipo de carbapenemasa más frecuente en las EPC fue OXA-48 con 170 muestras (53,8%), seguido de VIM 136 muestras (43%), KPC 9 muestras (2,8%) y 1 muestra con NDM. El 80% de las carbapenemasas OXA-48 las presentó el género *Klebsiella*. El resto de distribución de las especies por tipo de carbapenemasa se muestra en la Tabla 21.

Tabla 21. Distribución de género y especie por tipo de carbapenemasa de las EPC.

Género y especie	OXA-48 n (%)	VIM n (%)	KPC n (%)	NDM n (%)	N total
<i>Klebsiella spp</i>	136 (80,0)	86 (63,2)	4 (44,4)	0	226
<i>K. pneumoniae</i>	132 (77,6)	62 (45,6)	4 (44,4)	0	198
<i>K. oxytoca</i>	4 (2,4)	24 (17,6)	0	0	28
<i>Enterobacter spp</i>	14 (8,2)	31 (22,8)	3 (33,3)	0	48
<i>E. cloacae</i>	8 (4,7)	23 (16,9)	1 (11,1)	0	32
<i>E. aerogenes</i>	6 (3,5)	7(5,1)	1 (11,1)	0	14
<i>Enterobacter otros*</i>	0	1 (0,7)	1 (11,1)	0	2
Otros géneros	20 (11,8)	19 (14,0)	2 (22,2)	1 (100)	42
<i>E. coli</i>	16 (9,4)	4 (2,9)	0	1 (100)	21
<i>S. marcescens</i>	1 (0,6)	12 (8,8)	0	0	13
Otras especies**	3 (1,8)	3 (2,2)	2 (22,2)	0	8
Total carbapenemasa	170 (100)	136 (100)	9 (100)	1 (100)	316

\* *Enterobacter agglomerans* y *Enterobacter* no especificado.

\*\* Otras especies: *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* y *Proteus mirabilis*.

### 6.3.3 RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

El 100% de las 316 EPC fueron resistentes a la amoxicilina – clavulánico. El siguiente grupo de antibióticos con mayor porcentaje de resistencias fueron las cefalosporinas de tercera generación (91,1%). El grupo de antibióticos con menor porcentaje de resistencia fueron los aminoglucósidos, siendo resistente a los 3 aminoglucósidos (amikacina, gentamicina y tobramicina) el 11,3%. El antibiótico con menor porcentaje de resistencias fue la amikacina (15,5%) seguido de la tigeciclina (16,2%). Con respecto a los carbapenems, el 34,1% fueron resistentes a todo el grupo. El ertapenem fue el carbapenem que presentó mayor porcentaje de resistencia (83,2%) y el meropenem el que menos (40%). El 67,7% de las EPC presentaba

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS**

una CMI < 8 mg/L para imipenem y el 68,9% presentaba una CMI < 8 mg/L para meropenem (Tabla 22).

*Tabla 22. Resistencia a antibióticos en antibiograma en las muestras de EPC.*

Antibiótico	Nº de muestras con resistencia	Nº muestras con datos conocidos*	% de resistencias
Amoxicilina - clavulánico	316	316	100,0
Piperacilina - tazobactam	221	312	70,8
Cefalosporinas de 3ª g.	286	314	91,1
Cefalosporinas de 4ª g.	242	296	81,6
Aztreonam	154	191	80,6
Ertapenem	262	315	83,2
Imipenem	148	316	46,8
Meropenem	101	253	39,9
Todos los carbapenems	86	252	34,1
Amikacina	47	303	15,5
Gentamicina	184	316	58,2
Tobramicina	220	314	70,1
Todos los aminoglucósidos	36	301	11,3
Tigecilina	34	210	16,2
Colistina	22	95	23,2
Fosfomicina	58	155	37,4
Quinolonas	268	316	84,8

Cefalosporinas de 3ªg = Cefalosporinas de 3ª generación. Cefalosporinas de 4ªg = Cefalosporinas de 4ª generación.

\* No todos los antibiogramas disponían de la información de resistencia a todos los antibióticos referidos en la tabla, por lo tanto el porcentaje de resistencia a cada antibiótico se calcula sobre el total de muestras con datos conocidos.

Ilduara Pintos Pascual  
 EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS

*Resistencias por tipo de EPC*

El 85,9% de las EPC portadoras de OXA-48 fueron resistentes a ertapenem, el 17,1% a imipenem y el 12,8% a los 3 carbapenems. El 81,6% de las EPC portadoras de VIM fueron resistentes a imipenem. El 85,7% de las EPC portadoras de KPC eran resistentes a los 3 carbapenems, presentando un 85,7% una CMI  $\geq$  8mg/L para meropenem (Tabla 23).

Tabla 23. Distribución de resistencias antibióticas en antibiograma de las EPC por tipo de carbapenemasa.

	OXA-48n (%)	VIM n (%)	KPC n (%)	NDM n (%)
Resistencia a antibióticos				
Amoxicilina – clavulánico	170 (100)	136 (100)	9 (100)	1 (100)
Piperacilina – tazobactam	53 (31,5)	24 (17,9)	1 (11,1)	0
Cefalosporinas de 3ª generación	142 (83,5)	134 (100)	9 (100)	1 (100)
Cefalosporinas de 4ª generación	124 (78,5)	110 (85,9)	7 (77,8)	1 (100)
Aztreonam	110 (93,2)	37 (56,1)	6 (100)	1 (100)
Ertapenem	146 (85,9)	106 (78,5)	9 (100)	1 (100)
Imipenem	29 (17,1)	111 (81,6)	7 (77,8)	1 (100)
Imipenem CMI $\geq$ 8mg/L	22 (12,9)	73 (53,7)	6 (66,7)	1 (100)
Meropenem	24 (16,8)	70 (68,6)	6 (85,7)	1 (100)
Meropenem CMI $\geq$ 8mg/L	18 (12,8)	53 (52,0)	6 (85,7)	1 (100)
Resistente a los 3 carbapenems	18 (12,8)	61 (60,4)	6 (85,7)	1 (100)
Amikacina	4 (2,5)	39 (28,9)	3 (33,3)	1 (100)
Gentamicina	100 (58,8)	76 (55,9)	7 (77,8)	1 (100)
Tobramicina	110 (65,5)	102 (75,0)	7 (77,8)	1 (100)
Resistente a los 3 aminoglucósidos	1 (0,6)	31 (23,0)	3 (33,3)	1 (100)
Tigecilina	10 (11,8)	24 (20,5)	0	0
Colistina	5 (10,2)	16 (39,0)	1 (25,0)	0
Fosfomicina	44 (42,3)	10 (21,7)	3 (75,0)	1 (100)
Quinolonas	155 (91,2)	103 (75,7)	9 (100)	1 (100)
BLEE	91 (53,5)	5 (3,7)	0	0
<b>Total carbapenemasas</b>	<b>170 (53,8)</b>	<b>136 (43,0)</b>	<b>9 (2,8)</b>	<b>1 (0,3)</b>

BLEE = Betalactamasas de espectro extendido.

\* Los datos están calculados sobre los datos válidos de cada antibiótico por carbapenemasa.

### Multirresistencia

El 38% de las EPC fueron MDR, 43,7% XDR, y el 5,7% PDR. Las EPC portadora de carbapenemasa tipo VIM presentaron PDR en el 13,2% y XDR en el 47,8%. Las EPC portadoras de KPC fueron XDR en un 77,8% (Tabla 24).

Tabla 24. Distribución de multirresistencia de las EPC por tipo de carbapenemasa.

Multirresistencia	OXA-48 n (%)	VIM n (%)	KPC n (%)	NDM n (%)	Total R n (%)
No multirresistente	26 (15,3)	14 (10,3)	0	0	40 (12,7)
MDR	79 (46,5)	39 (28,7)	2 (22,2)	0	120 (38,0)
XDR	65 (38,2)	65 (47,8)	7 (77,8)	1 (100)	138 (43,7)
PDR	0	18 (13,2)	0	0	18 (5,7)
Total carbapenemasas	170 (100)	136 (100)	9 (100)	1 (100)	316 (100)

MDR = multirresistente = XDR: extremadamente resistente. PDR = panresistente.

### BLEE por especie y carbapenemasa

Entre las 316 EPC 96 coprodujeron BLEE (30,4%). El 88,5% de las BLEE se identificaron en la especie *K. pneumoniae*. 86 EPC del género *Klebsiella* presentaba BLEE (38,1%), siendo la *K. pneumoniae* la especie que más frecuentemente presentaba BLEE (42,9%). Entre el género *Enterobacter* la única especie que presentó BLEE fue *E. aerogenes* (28,6%).

El 94,8% de las BLEE se identificaron en EPC con carbapenemasa OXA-48. Las EPC portadoras de carbapenemasa OXA-48, presentaron BLEE en el 53,5%. El 61,4% de las *K. pneumoniae*OXA-48 portaban BLEE. En las carbapenemasas KPC y la única NDM no se identificaron BLEE (Tabla 25).



Ilduara Pintos Pascual  
 EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS

Tabla 25. Distribución de BLEE por especie y tipo de carbapenemasa.

% BLEE (BLEE / EPC)	Total	OXA-48	VIM	KPC	NDM
<i>Klebsiella spp</i>	86/226 (38,1%)	82 / 136 (60,3%)	4 /86 (46,5%)	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	85/198 (42,9%)	81 / 132 (61,4%)	4/62 (64,5%)	0	0
<i>K. oxytoca</i>	1/28(3,8%)	1 / 4 (25,0 %)	0	0	0
<i>Enterobacter spp</i>	4/48 (8,3%)	3 /14 (21,4%)	1/31 (3,2%)	0	0
<i>E. aerogenes</i>	4/14 (28,6%)	3 / 6 (50,0%)	1/7 (14,3%)	0	0
<i>Enterobacter otros</i>	0	0	0	0	0
Otros géneros	6/42 (14,3%)	6/20 (30,0%)	0	0	0
<i>E. coli</i>	6/21 (28,6%)	6 /16 (37,5%)	0	0	0
<i>Otras especies*</i>	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>96 / 316 (30,4%)</b>	<b>91/170 (53,5%)</b>	<b>5/136 (3,7%)</b>	<b>0 / 9 (0%)</b>	<b>0 / 1 (0%)</b>

BLEE = Betalactamasas de espectro extendido.

\*Otras especies: *S. marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* y *Proteus mirabilis*.

### 6.3.4 RESISTENCIA Y TIPO DE CARBAPENEMASA POR GÉNERO Y ESPECIE

El género que mayor porcentaje de resistencia presentó a ertapenem fue *Enterobacter* (93,6%), seguido de *Klebsiella* (83,6%). Con respecto al imipenem el género que presentó más frecuentemente resistencia fue *Enterobacter* (66,7%) aunque el *E. cloacae* fue la especie que menos frecuentemente presentó resistencia a imipenem (14,2%). *Enterobacter* fue el género que presentó más frecuentemente resistencia a meropenem (55,3%).

Dentro de las EPC, el género *Klebsiella* presentó más frecuentemente el tipo de carbapenemasa OXA-48 (60,2%). La especie *K.pneumoniae* presentó OXA-48 en un 77,6% y *K.oxytoca* presentó VIM en un 85,7%. En el género *Enterobacter* la carbapenemasa más frecuente fue VIM (64,6%). La carbapenemasa más frecuente en *E. coli* fue OXA-48 (76,2%). En la especie *S. marcescens* la carbapenemasa más frecuente fue VIM (92,3%).

El género *Klebsiella* portador de carbapenemasas fue más frecuentemente clasificadas con respecto a su resistencia en XDR y MDR (42% y 40,3% respectivamente). La especie *K. pneumoniae* presentó PDR en el 6,6% y *E. cloacae* presentó PDR en el 15,6%. La especie *E. coli* fue más frecuentemente MDR (42,9%). En la Tabla 26 se muestran todos los resultados.

Ilduara Pintos Pascual

**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR  
ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS**

Tabla 26. Resistencias, carbapenemasas y multirresistencia por cada género y especie de EPC.

Resistencia n (%)	<i>Kleb. spp</i>	<i>K. pneum.</i>	<i>K. oxyt.</i>	<i>Enter. spp</i>	<i>E. cloac.</i>	<i>E. aerog.</i>	Enter. otras	Otros géneros	<i>E. coli</i>	<i>S. marc.</i>	Otras especies	Total n (%)
Resistencia a antibióticos												
Amoxicilina – Clavulánico	226 (100)	198 (100)	28 (100)	48 (100)	32 (100)	14 (100)	2 (100)	42 (100)	21 (100)	13 (100)	8 (100)	316 (100)
Piperacilina – Tazobactam	164 (73,2)	156(78,8)	8 (28,6)	35 (74,5)	23 (71,9)	11 (78,6)	1 (100)	22 (53,7)	7 (33,3)	4 (30,8)	6 (85,7)	221 (70,8)
Cefalosporinas de 3ª g.	207 (91,6)	180 (90,9)	27 (96,4)	44 (95,7)	30 (96,8)	13 (92,9)	1 (100)	35 (83,3)	14 (66,7)	13 (100)	8 (100)	286 (91,1)
Cefalosporinas de 4ª g.	178 (84,8)	165 (89,2)	13 (52,0)	0 (87,0)	27 (87,1)	11 (84,6)	2 (100)	24 (60,0)	10 (50,0)	9 (75)	5 (62,5)	242 (81,6)
Aztreonam	123 (88,5)	118 (90,1)	5 (62,5)	15 (57,7)	7 (41,2)	7 (87,5)	1 (100)	16 (61,5)	8 (57,1)	5 (62,5)	3 (75,0)	154 (80,6)
Ertapenem	189 (83,6)	176 (88,9)	13 (46,4)	44 (93,6)	29 (93,5)	13 (92,9)	2 (100)	29 (69,0)	14 (66,7)	10 (76,9)	5 (62,5)	262 (83,2)
Imipenem	95 (42,0)	81 (40,9)	14 (50,0)	32 (66,7)	21 (14,2)	9 (64,3)	2 (100)	21 (50,0)	5 (23,8)	12 (92,3)	4 (50,0)	148 (46,8)
Imipenem CMI ≥ 8 mg/L	60 (26,5)	54 (27,3)	6 (21,4)	25 (52,1)	16 (50)	8 (57,1)	1 (50,0)	17 (40,5)	4 (19,0)	11 (84,6)	2 (25,0)	102 (32,3)
Meropenem	71 (37,6)	61 (37,7)	10 (37,0)	21 (55,3)	15 (57,7)	4 (40,0)	2 (100)	9 (34,6)	4 (23,5)	3 (60,0)	2 (50,0)	101 (39,9)
Meropenem CMI ≥ 8 mg/L	53 (28,3)	46 (28,8)	7 (25,9)	17 (44,7)	11 (42,3)	4 (40,0)	2 (100)	8 (30,8)	3 (17,6)	3 (60,0)	2 (25,0)	78 (31,1)
Resistente a los 3 Carbapenems	59 (31,2)	52 (32,1)	7 (25,9)	18 (48,6)	12 (48,0)	4 (40,0)	2 (100)	9 (34,6)	4 (23,5)	3 (60,0)	2 (50,0)	86 (34,1)
Amikacina	27 (12,7)	21 (11,4)	6 (21,4)	10 (20,8)	10 (31,3)	0	0	10 (23,8)	2 (9,5)	6 (46,2)	2 (25,0)	47 (15,5)
Gentamicina	138 (61,1)	136 (68,7)	2 (7,1)	31 (64,6)	24 (75,0)	6 (42,9)	1 (50,0)	15 (35,7)	4(19,0)	5 (38,5)	6 (75,0)	184 (58,2)
Tobramicina	161 (71,9)	149 (75,6)	12 (44,4)	35 (72,9)	24 (75,0)	10 (71,4)	1 (50,0)	24 (57,1)	6 (28,6)	13 (100)	5 (62,5)	220 (70,1)
Resistencia a los aminoglicósidos	21 (10,0)	20 (10,9)	1 (3,7)	10 (20,8)	10 (31,3)	0	0	5 (11,9)	1 (3,7)	3 (23,1)	0	36 (11,3)
Tigeciclina	20 (14,9)	20 (17,7)	0	8 (19,5)	5 (18,5)	3 (25,0)	0	6 (17,1)	2 (11,8)	2 (25,0)	1 (16,7)	34 (16,2)
Colistina	14 (18,7)	14 (21,2)	0	7 (50,0)	5 (41,7)	1 (100)	1 (100)	1 (16,7)	1 (16,7)			22 (23,2)
Fosfomicina	51 (39,8)	50 (43,1)	1 (8,3)	4 (23,5)	3 (21,4)	0	1 (50,0)	3 (30,0)	3 (33,3)			58 (37,4)
Quinolonas	201 (88,9)	85 (93,4)	16 (57,1)	40 (83,3)	28 (87,5)	11 (78,6)	2 (50)	27 (64,3)	16 (76,2)	4 (30,8)	7 (87,5)	58 (84,8)
BLEE	86 (38,1)	85 (42,9)	1 (3,6)	4 (8,3)	0	4 (28,6)	0	6 (14,3)	6 (26,6)	0	0	96 (30,4)

Ilduara Pintos Pascual

**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS**

Resistencias n (%)	<i>Kleb. Spp</i>	<i>K. pneum.</i>	<i>K. oxyt.</i>	<i>Enter. spp</i>	<i>E. cloac.</i>	<i>E. aerog.</i>	<i>Enter. otras</i>	Otros géneros	<i>E. coli</i>	<i>S. marc.</i>	Otras especies	Total n (%)
Tipo de Carbapenemasa												
OXA-48	136 (60,2)	132 (77,6)	4 (14,3)	14 (29,2)	8 (25)	6 (42,9)	0	20 (47,6)	16 (76,2)	1 (7,7)	3 (37,5)	170 (53,8)
VIM	86 (38,1)	62 (31,3)	24 (85,7)	31 (64,6)	23 (71,9)	7(50)	1 (50)	19 (45,2)	4 (19)	12 (92,3)	3 (37,5)	136 (43,0)
KPC	4 (1,8)	4 (2)	0	3 (6,3)	1 (3,1)	1 (7,1)	1 (50)	2 (4,8)	0	0	2 (25,0)	9 (2,8)
NDM	0	0	0	0	0	0	0	1 (2,4)	1 (4,8)	0	0	1 (0,3)
Multiresistencia												
MDR	91 (40,3)	75 (37,9)	16 (57,1)	14 (29,2)	10 (31,3)	4 (28,6)	0	15 (35,7)	9 (42,9)	5 (38,5)	1 (12,5)	120 (38,0)
XDR	95 (42,0)	90 (45,5)	5 (17,9)	26 (54,2)	15 (46,9)	9 (64,3)	2 (100)	17 (40,5)	5 (23,8)	7 (53,8)	5 (62,5)	138 (43,7)
PDR	13 (5,8)	13 (6,6)	0	5 (10,4)	5 (15,6)	0	0	0	0	0	0	18 (5,7)
Total n especies	226	198	28	48	32	14	2	42	21	13	8	316

*Kleb. Spp* = *Klebsiella spp*; *K.pneum* = *K. pneumoniae*; *K. oxyt* = *K. oxytoca*; *Enter. spp* = *Enterobacter spp*; *E. cloac.* = *E. cloacae*; *E.aerog.* = *E. aerogenes*; *Enter otras* = *Enterobacter Otras*; *S.marc.* = *S. marcescens*. Cefalosporinas de 3ª g = Cefalosporinas de 3ª generación. Cefalosporinas de 4ª g = Cefalosporinas de 4ª generación. BLEE = Betalactamasas de espectro extendido.

MDR = multiresistente. XDR = extremadamente resistente. PDR = panresistente.

\* Los datos están calculados sobre los datos válidos de cada antibiótico para cada especie.

\*\* Otras especies: *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* y *Proteus mirabilis*.

## 6.4 CLÍNICA

Entre los 272 pacientes, 150 pacientes (55,1%) presentaron infección clínica durante el ingreso donde ocurrió la adquisición de EPC. Los otros 122 pacientes (49,9%) que presentaron muestra positiva de EPC se consideraron colonizaciones (Tabla 27).

*Tabla 27. Distribución de infecciones y colonizaciones en los pacientes con muestras positivas para EPC.*

	n=272	%
Infección	150	55,1
Colonización	122	49,9

### 6.4.1 COLONIZACIÓN

De los 122 pacientes que presentaron colonización, el 59% fueron varones, con una media de edad de 65,6 años (IC 95% 63,5 - 67,1). En el 47,7% la colonización sucedió durante el ingreso en UCI. El 80,3% fueron adquisiciones nosocomiales, un caso comunitario estricto y el resto ACS. La colonización fue en muestras de exudados rectales en el 69,7%. Además, 28 pacientes presentaban colonización en muestras de urocultivo (23%) (Tabla 28).

*Tabla 28. Tipo de muestras en las que se aisló por primera vez la EPC como colonización.*

Muestra	n = 122	%
Exudado rectal	85	69,7
Urocultivo	28	23,0
Exudado partes blandas	8	6,6
Respiratorio	1	0,8

### 6.4.2 INFECCIÓN

Entre los 272 pacientes, 150 presentaron infección clínica. La media de edad de estos pacientes fue de 74,3 años (IC 95% 72,9 - 75,7), el 55,3% varones. El 65,3% de los pacientes ingresaron en Servicios Médicos; 44 pacientes ingresaron en Medicina Interna (29,3%) y 23 en el Servicio de Urgencias (15,3%); 25 pacientes (16,7%) en servicios Quirúrgicos y 27 pacientes (18%) en UCI. En el 23,5% presentaron muestra de colonización positiva previa a la infección

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

durante el ingreso. La media de días que transcurrieron entre la muestra de colonización y la infección fue de 12,8 días (IC 95% 10,2 - 15,5).

### Localización

La localización de infección más frecuente fue la ITU en 58,7%, seguido de las infecciones respiratorias (15,8%), las IPPB (11,7%) e infecciones intraabdominales en un 10,5% (Tabla 29). Un 19% presentó bacteriemia (31 pacientes). Todas las infecciones a excepción de 2 fueron monomicrobianas.

Tabla 29. Localización de infecciones clínicas por EPC.

Infección clínica	n= 162 <sup>1</sup>	%
ITU	95	58,7
IPPB	19	11,7
Infección intrabdominal	17	10,5
Neumonía	14	8,6
Otras infecciones respiratoria	10	6,2
Bacteriemia primaria	4	2,4
Infección de catéter intravascular	3	1,9
Bacteriemias secundarias	27	16,6

<sup>1</sup>Un mismo paciente puede presentar varios focos de infección simultánea por una misma EPC y distintas EPC en un mismo paciente pueden generar más de una localización de infección en el mismo ingreso, de tal forma que se incluyeron 162 localizaciones de infección en los 150 pacientes con infección. Presentaron más de un foco de infección por la misma EPC 8 pacientes: 4 pacientes presentaron ITU e IPPB, 3 pacientes presentaron ITU asociada a otra localización (intraabdominal, respiratoria o catéter) y un paciente presentó infección del catéter y neumonía simultáneamente.

Además, 3 pacientes tuvieron 2 infecciones por distintas EPC:

- Una ITU *K. pneumoniae* OXA-48 y a las 3 semanas nueva ITU bacteriémica por *E. coli* OXA-48.
  - Una IPPB por *E.Coli* OXA-48 y a los 3 meses ITU por *K. pneumoniae* OXA-48
  - Una ITU por *K. pneumoniae* OXA-48 y a los dos días del alta reingresó por nueva ITU por *E.Coli* OXA-48.
- Las 2 infecciones polimicrobinas se contabilizaron una única vez:
- Un paciente con infección de úlcera por decúbito por *K. pneumoniae* y *E. coli* OXA-48
  - Un paciente con ITU asociada a nefrostomía con aislamiento en urocultivos de *E. cloacae* OXA-48 y aislamiento de *K. pneumoniae* VIM en urocultivos y hemocultivos.

### Gravedad

Entre los 150 pacientes que presentaron infección, en 148 pacientes constó en la historia los datos necesarios para estimar la gravedad. 55 pacientes presentaron una puntuación de 2 o superior en la escala de SOFA en el primer episodio de infección. La media de puntuación en la escala SOFA fue de 1,9 (IC 95% 1,7 - 2,1) con una mediana de 1. Cumplieron criterios de shock séptico 15 pacientes (10,2%) y el 27% presentaron sepsis (Tabla 30).

Tabla 30. Distribución de la gravedad de los pacientes con infección por EPC. Escala SOFA, sepsis y shock.

Escala SOFA	n=148*	%
0	53	35,8
1	40	27,0
2	16	10,8
3	13	8,8
4	11	7,4
≥5	15	10,2
Sepsis	40	27,0
Shock séptico	15	10,2

\* 2 pacientes perdidos.

### Lugar de adquisición

El 49,3% fueron infecciones de adquisición nosocomial, el 48,2% de adquisición ACS y 3 pacientes (2%) presentaron infección estrictamente de adquisición comunitaria. El 30% de los pacientes ingresaron en UCI previa a la adquisición o estuvieron ingresados en el momento del aislamiento. El 37,3% provenían de residencias.

### 6.4.3 CARACTERÍSTICAS SEGÚN EL TIPO DE INFECCIÓN

Hubo 95 episodios de ITU en 92 pacientes de las que el 52,2% fueron mujeres, con una media de edad de 76,6 años (IC 95%: 74,7 – 78,5). El índice de Charlson fue de 4,3 (IC 95%: 4,0-4,6). El 40,2% de los pacientes con ITU ingresaron en Medicina Interna. En el 64,1% la adquisición fue

ACS. Con respecto a la microbiología, el aislamiento más frecuente fue *K. pneumoniae*OXA-48 (84%), siendo portadoras de BLEE en el 62%.

De los 31 pacientes que presentaron bacteriemia, el 67,7% fueron varones, con una media de edad de 66,1 años (IC 95% 63,0 – 69,4). El índice de Charlson fue de 4,6 (IC 95% 4,0-5,2). El 54,8% de los pacientes ingresó en un Servicio Médico y el 22,6% en UCI, habiendo adquirido la EPC durante o posterior a estancia en UCI el 38,7%. El 48,4% portó catéter venoso central previo o en el momento de la adquisición, y el 38,7% catéter arterial. El 70% presentó datos de sepsis y el 22,6% presentó shock séptico. Con respecto al origen de la bacteriemia, el origen más frecuente fue urinario (48,4%), en la

Tabla 32 se muestran el origen del resto de bacteriemias.

Veinticuatro pacientes tuvieron infección respiratoria (incluyendo neumonía) siendo el 91,7 % fueron varones, con una media de edad de 69,6 años (IC 95%: 66,9 - 72,3). El índice de Charlson fue de 4 (IC 95%: 3,6 - 4,4). El 37,5% de los pacientes ingresaron en UCI y el 20,8% en Trasplante. El 62,5% presentó antecedentes de enfermedad pulmonar previa y el 54,2% de ventilación mecánica previa a adquisición.

Presentaron IPPB 19 pacientes, el 52,6 % fueron varones, con una media de edad de 77,7 años (IC 95% 75,5 -80,0).El índice de Charlson fue de 3,7 (IC 95%: 3,1 - 4,4).El 68,4 de los pacientes ingresaron en servicios Médicos. El 56,7% tuvo antecedentes de demencia y el mismo porcentaje vivía en residencia.

Hubo 17 pacientes con infección intraabdominal, el 41,2 % fueron varones, con una media de edad de 68,5 años (IC 95% 65,5 - 71,5). El índice de Charlson fue de 4,1 (IC 95% 3,4 - 4,9).El 35,5% de los pacientes ingresaron en Cirugía General. La adquisición fue nosocomial en el 88,2% y el 52,9% tenía antecedentes de cirugía previa. El resto de la información se muestra en la Tabla 31.

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS**

Tabla 31. Distribución de las características de los pacientes, microbiología, factores de adquisición y gravedad según el tipo de infección por EPC.

Tipo de Infección	ITU (n =92)*	Bacteriemia (n=31)	Respiratoria (n= 24)	IPPB (n = 19)	Intraabdominal (n = 17 )
Varones n (%)	44 (47,8)	21 (67,7)	22 (91,7)	10 (52,6)	7 (41,2)
Edad, Media (IC 95%)	76,6 (74,7 – 78,5)	66,1(63,0 – 69,4)	69,6 (66,9 - 72,3)	77,7 (75,5 -80,0)	68,5 (65,5 - 71,5)
Edad, Mediana(Rango)	82,5 (0 -99)	66 (26-93)	70 (48 -99)	79 (58 - 96)	71 (50-88)
Charlson, Media (IC 95%)	4,3 (4,0-4,6)	4,6 (4,0-5,2)	4 (3,62 - 4,39)	3,74 (3,1 - 4,4)	4,1 (3,4 - 4,9)
Charlson, Mediana(Rango)	4 (0-15)	4 ( 0-15)	4,5 (1-7)	3 (1-9)	3 ( 1 -13)
<b>Microbiología n (%)</b>					
<i>K. pneumoniae</i>	75 (78,9)	21 (67,7)	14 (58,3)	13 (68,4)	10 (58,8)
<i>K. oxytoca</i>	6 (6,3)	4 (12,9)	3 (12,5)	1 (5,3)	2 (11,8)
<i>E. cloacae</i>	6 (6,3)	0	4 (16,7)	3 (10,5)	2 (11,8)
<i>E. coli</i>	6 (6,3)	2 (6,5)	1 (4,2)	2 (10,5)	1 (5,9)
Otros**	2 (2,1)	4 (12,8)	2 (8,3)	0	2 (11,8)
<b>Carbapenemasa n (%)</b>					
OXA-48	70 (73,7)	16 (51,6)	10 (41,7)	13 (68,4)	12 (70,6)
VIM	22 (23,2)	13 (41,9)	14 (58,3)	6 (31,6)	3 (17,6)
BLEE n (%)	40 (42,1)	11 (35,5)	8 (33,3)	6 (31,6)	5 (29,4)
<b>Resistencia n (%)</b>					
MDR	44 (46,3)	17 (54,8)	13 (54,2)	11 (57,9)	11 (64,7)
XDR	39 (41,1)	13 (41,9)	8 (33,3)	7 (36,8)	4 (23,5)
PDR	0	0	1 (4,2)	1 (5,3)	0
<b>Adquisición n (%)</b>					
Nosocomial	30 (32,6)	20 (64,5)	20 (83,3)	10 (52,6)	15 (88,2)
ACS	59 (64,1)	11 (35,5)	4 (16,7)	9 (47,4)	2 (11,8)
Comunitaria	3 (3,3)	0	0	0	0
<b>Factores de Riesgo de adquisición n (%)</b>					
Residencia	42 (45,7)	5 (16,1)	3 (12,5)	11 (57,9)	1 (5,9)
Demencia	39 (42,4)	5 (16,1)	2 (8,3)	11 (57,9)	2 (11,8)
Enfermedad Pulmonar	23 (25,0)	9 (29,0)	15 (62,5)	0	7 (41,2)
Trasplante	12 (13,1)	5 (16,1)	8 (33,3)	3 (15,8)	1 (5,9)
Inmunosupresión	16 (17,4)	9 (29,0)	10 (41,7)	3 (15,8)	4 (23,5)
Ventilación mecánica	16 (17,4)	13 (41,9)	13 (54,2)	4 (21,1)	5 (29,4)
Cirugía	19 (20,7)	13 (41,9)	13 (54,2)	7 (36,8)	9 (52,9)
Hemodiálisis	11 (12,0)	7 (22,6)	4 (16,7)	4 (21,1)	2 (11,8)
Catéter	23 (25,0)	16 (51,6)	16 (66,7)	12 (63,2)	7 (41,2)
Sonda vesical	48 (52,2)	21 (67,7)	16 (66,7)	12 (63,2)	12 (70,6)
<b>Gravedad n (%)</b>					
Bacteriemia	15 (16,3)		4 (16,7)	2 (10,5)	2 (11,8)
Sepsis	25 (27,2)	22 (71,0)	8 (33,3)	3 (15,8)	2 (11,8)
Shock	9 (9,8)	7 (22,6)	4 (16,7)	0	2 (11,8)



Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

Cefalosporinas de 3ª g = Cefalosporinas de 3ª generación. Cefalosporinas de 4ª g = Cefalosporinas de 4ª generación. BLEE = Betalactamasas de espectro extendido. MDR = multirresistente. XDR = extremadamente resistente. PDR = panresistente.

\* 3 pacientes presentaron un segundo episodio de ITU por EPC distinta por lo tanto los porcentajes están realizados sobre 92 pacientes en todas las variables a excepción de las variables microbiológicas que están calculadas sobre los 95 episodios de ITU.

\*\* Otras especies:

-ITU: *S. marcescens*

- Bacteriemia: *S. marcescens* 3 especies distintas de *Enterobacter*.

- I. Respiratoria: *Enterobacter aerógenes*.

- I. intraabdominal: *Enterobacter agglomerans* y *Citrobacter freundii*.

Tabla 32. Origen de las bacteriemias producidas por EPC.

Origen de la bacteriemia	n=31	%
ITU	15	48,4
Infección intraabdominal	6	19,4
Bacteriemia primaria	4	12,9
Neumonía*	2	6,5
IPPB	2	6,5
Infección de catéter vascular**	2	6,5

\* Las infecciones respiratorias cuando fueron origen de bacteriemia fueron neumonías.

\*\* En el total de los 150 pacientes con infección, hubo 3 infecciones de catéter: 2 fueron el origen de la infección y en 1 caso la infección del catéter fue secundaria a otro foco.

## 6.5 TRATAMIENTO

El tratamiento empírico se estableció de forma correcta en el 21,3% y el tratamiento dirigido fue correcto en el 66% de los casos. El grupo de antibióticos que más frecuentemente se utilizó fueron los carbapenems (48,7%) tanto de forma empírica como dirigida. El segundo antibiótico que más se utilizó fue la fosfomicina (24%) que se usó como tratamiento dirigido en la mayoría de las ocasiones. El 66,7% (100 pacientes) de los infectados por EPC recibieron tratamiento antibiótico activo. La pauta más frecuente fue la monoterapia (60%) como se muestra en la Tabla 33.

Ilduara Pintos Pascual  
 EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS

Tabla 33. Distribución de los antibióticos y las pautas de tratamiento utilizadas en las infecciones por EPC.

Tratamiento	n=150	%	Resistencia n (%)*	Tratamiento final activo n (%)
<b>Antibioterapia usada</b>				
Carbapenems	73	48,7	18 (26,9)**	68 (93,2)
Empírico	46	30,7	15 (34,1)**	43 (93,5)
Dirigido	59	39,3	10 (18,5)**	56 (94,9)
Fosfomicina	36	24,0	1 (3,2)	36 (100)
Empírico	4	3,3	1 (33,3)	4 (100)
Dirigido	36	24,0	0	36 (100)
Tigeciclina	29	19,3	2 (7,4)	29 (100)
Empírico	4	2,7	1 (25,0)	4 (100)
Dirigido	28	18,7	1 (3,8)	28 (100)
Aminoglucósido	19	12,7	0**	19 (100)
Empírico	3	2,0	0**	3 (100)
Dirigido	18	12,0	0**	18 (100)
Colistina	10	6,7	2 (22,2)	9 (90,0)
Empírico	4	2,7	2 (66,7)	3 (75,0)
Dirigido	7	4,7	0	7 (100)
<b>Pauta</b>				
Empírico adecuado	32	21,3		
Dirigido adecuado***	99	66,0		
Sin tratamiento activo	50	33,3		
Con tratamiento activo***	100	66,7		
Tratamiento combinado	40	40,0		
Biterapia con carbapenem	29	29,0		
Biterapia sin carbapenem	4	4,0		
Triple terapia	7	7,0		
Incluye carbapenem	35	35,0		
Monoterapia	60	60,0		
Fosfomicina	21	21,0		
Carbapenems	17	17,0		
Tigeciclina	8	8,0		
Aminoglucósido	3	3,0		
Colistina	2	2,0		
Otros	10	10,0		

\* Datos de resistencias calculados sobre información disponible en antibiograma.

\*\*Resistente a todos los antibióticos del grupo.

\*\*\* Un paciente completó tratamiento empírico completo activo, pero el tratamiento dirigido no fue correcto.

Entre los 100 pacientes que recibieron antibioterapia activa, la media de días en iniciar tratamiento antibiótico desde el día de recogida de la muestra fue de 3,7 días (IC 95% 3,2- 4,1), mediana de 3. El 25% de los pacientes recibieron tratamiento empírico correcto el día de la recogida de la muestra. La media de inicio de tratamiento activo desde el conocimiento del antibiograma fue de 1 día (IC 95% 0,6-1,4). El 82% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico activo el día que se informó el antibiograma (Tabla 34).

*Tabla 34. Distribución en días del retraso en inicio de tratamiento antibiótico activo desde el día de recogida de la muestra y desde informe del antibiograma.*

Inicio de tratamiento activo	n=100	%
Días desde recogida de muestra. Rango 0 – 33		
0	25	25
1	10	10
2	14	14
3	12	12
4	7	7
5	13	13
6	8	8
≥7	12	12
Días desde conocimiento de antibiograma. Rango 0 - 31		
0	82	82
1	10	10
≥2	8	8

### 6.5.1 TRATAMIENTO RECIBIDO SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN

Las ITU recibieron tratamiento activo en un el 66,3%. El grupo de antibióticos que más se utilizó fueron los carbapenems (43,2%). El 77,8 % de los pacientes fueron tratados en monoterapia, siendo la fosfomicina el antibiótico más frecuente (20%).

El 87,1% de las bacteriemias recibieron tratamiento activo. Los carbapenems (83,3%) fue el grupo de antibióticos más utilizado. El 59,3% se trataron con tratamiento combinado. En 5 casos se usó tigeciclina en monoterapia (16,1%).

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS**

El 70,8% de las infecciones respiratorias recibió tratamiento dirigido correcto. El antibiótico más frecuentemente utilizado fueron los carbapenems (66,7%). El 29,2% no recibió tratamiento activo, siendo la terapia combinada la pauta más frecuente (76,5%).

El 42,1% de las IPPB no recibió tratamiento activo, siendo la pauta más frecuentemente utilizada la monoterapia en el 63,6%. El grupo de antibióticos más frecuentemente utilizado fueron los carbapenems (36,8%).

En el 76,5% de las infecciones intraabdominales, el tratamiento dirigido fue correcto. Los antibióticos que más frecuentemente se utilizaron fueron los carbapenems (58,8%) seguido de la tigeciclina en el 47,1%. Recibieron tratamiento combinado con carbapenem el 57,8% (Tabla 35).

*Tabla 35. Distribución del tratamiento recibido según la localización de la infección por EPC.*

Tratamiento	ITU n (%)	Bacteriemia n (%)	i.respiratoria n (%)	IPPB n (%)	i.intraabdominal n (%)
<b>Antibioterapia</b>					
Carbapenems	41 (43,2)	26 (83,9)	16 (66,7)	7 (36,8)	10 (58,8)
Fosfomicina	30 (31,6)	6 (19,4)	3 (12,5)	5 (26,3)	1 (5,9)
Tigeciclina	5 (5,3)	12 (38,7)	10 (41,7)	4 (21,1)	8 (47,1)
Aminoglucósido	9 (9,5)	10 (32,3)	4 (16,7)	2 (10,5)	3 (17,6)
Colistina	3 (3,2)	3 (9,7)	4 (16,7)	1 (5,3)	2 (11,8)
<b>Adecuación</b>					
Empírico	16 (16,8)	12 (38,7)	7 (29,2)	2 (10,5)	7 (41,2)
Dirigido	62 (65,3)	26 (83,9)	17 (70,8)	10 (52,6)	13 (76,5)
Sin tratamiento activo	32 (33,7)	4 (12,9)	7 (29,2)	8 (42,1)	4 (23,5)
Con tratamiento activo	63 (66,3)	27 (87,1)	17 (70,8)	11 (57,9)	13 (76,5)
Monoterapia	49 (77,8)*	11 (40,7)**	4 (23,5)	7 (63,6)	6 (46,2)
Tratamiento combinado	14 (22,2)	16 (59,3)	13 (76,5)	4 (36,4)	7 (53,8)
Incluye carbapenem	13,7 (20,6)	14 (51,9)	12 (70,6)	3 (27,3)	7 (53,8)
<b>Total</b>	<b>95 (100)</b>	<b>31 (100)</b>	<b>24 (100)</b>	<b>19 (100)</b>	<b>17 (100)</b>

\* Entre las ITU que se trataron en monoterapia: el 20% (19 casos) se trataron con fosfomicina, 13 (13,7%) con carbapenem y 9 (9,5%) con otros antibióticos.

\*\* Entre las bacteriemias, 5 (16,1%) se trataron con tigeciclina en monoterapia.

## 6.6 EVOLUCIÓN

Del total de los 272 pacientes, 50 pacientes (18,4%) fallecieron en el ingreso en que se aisló por primera vez la EPC. La mortalidad por todas las causas entre los pacientes infectados durante el ingreso fue del 22,7% (34 pacientes) y hasta el mes tras alta fallecieron 40 pacientes (26,7%) (Tabla 36).

Tabla 36. Distribución de reingreso, recurrencia y mortalidad en los pacientes con infección o colonización por EPC.

Evolución	Sobre total de pacientes		Sobre pacientes infectados	
	n = 272	%	n = 150	%
Reingreso por cualquier causa al mes	51	18,8	28	18,7
Recurrencia primer 1 año tras el alta	28	10,3	27	18,0
<b>Mortalidad</b>				
En el ingreso	50	18,4	34	22,7
Hasta 1 mes tras el alta	58	21,3	40	26,7
Atribuible (1 mes tras alta)	35	12,9	35	23,3

La infección por la EPC se consideró la causa del éxitus en el 30% de los fallecidos y contribuyente en el 32% (Tabla 37). Entre los 40 pacientes infectados que fallecieron, la infección por la EPC fue causal en 17 pacientes (42,5%) y en 18 pacientes (45%) fue contribuyente.

De los 28 pacientes que presentan recurrencia dentro del primer año, en 3 casos (10,7%) la infección contribuyó al éxitus y 6 pacientes (21,4%) fallecieron a causa de la EPC.

Tabla 37. Causa de mortalidad de los pacientes con infección o colonización por EPC.

Causa mortalidad	Ingreso: n (%)	<1 mes: n (%)
Causal	15 (30,0)	2 (25,0)
Contribuyente	16 (32,0)	2 (25,0)
No relacionada	16 (32,0)	3 (37,5)
Desconocida	3 (6,0)	1 (12,5)
<b>Total</b>	<b>50 (100)</b>	<b>8 (100)</b>

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS**

Las localizaciones de infección que más frecuentemente causaron el éxito fueron las ITU, las neumonías y las bacteriemias (Tabla 38).

*Tabla 38. Distribución de la localización de la infección en los pacientes con éxito por EPC durante el ingreso.*

Infección en Éxito	Causal (n = 15)	Contribuyente (n =16)
ITU	4* (26,6)	6* (37,5)
Neumonía	4* (26,6)	3 (18,7)
I. intraabdominal	3* (20,0)	1 (6,3)
IPPB	1 (6,7)	1 (6,3)
ITU + IPPB	1 (6,7)	1 (6,3)
Infección respiratoria	1 (6,7)	2 (12,5)
Bacteriemia primaria	1 (6,7)	2 (12,5)

ITU = Infección del tracto urinario. IPPB = Infección de piel y partes blandas.

\* 2 infecciones urinarias, una neumonía y una infección intraabdominal fueron bacteriémicas.

La estancia hospitalaria posterior a la adquisición en el total de los 272 pacientes fue 23,4 días (IC95% 21,3 - 25,5), siendo la media hasta el éxito 20,7 días (IC95% 17,5 - 23,8). La estancia hospitalaria en pacientes infectados y resto de resultados se muestra en la Tabla 39.

*Tabla 39. Estancia hospitalaria, días hasta recurrencia y días hasta éxito de los pacientes con infección y colonización por EPC.*

Evolución	Media	IC 95%	Mediana	Rango
<b>En todos los pacientes</b>				
<b>Estancia hospitalaria</b>				
Total (nº días)	61,8	57,5 - 66,1	43	1 - 280
Post-adquisición (nº días)	23,4	21,3 - 25,5	10	1 - 260
Días hasta recurrencia	71,6	55,7 - 87,5	36	11 - 298
Días hasta éxito	20,7	17,5 - 23,8	16,5	1 - 104
<b>En los pacientes infectados</b>				
<b>Estancia hospitalaria</b>				
Total (nº días)	41,3	36,8 - 45,9	16	1 - 280
Post-adquisición (nº días)	24,4	21,6 - 27,3	11,5	1 - 228
Días hasta recurrencia	69,7	53,3 - 86,1	35	11 - 298
Días hasta éxito	21,7	18,3 - 25,1	17	1 - 104

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
 INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
 CARBAPENEMASAS**

Según el tipo de infección las IPPB presentaron un 73,7% de recurrencia dentro del primer año, seguido de las bacteriemias 32,3%. El 41,7% de los pacientes que presentaron infección respiratoria fallecieron durante el ingreso, siendo en el 25% de ellos la infección por la EPC el agente causal del éxitus y contribuyente en el 20,8%(Tabla 40).

*Tabla 40. Distribución de la evolución según el tipo de infección.*

Evolución n (%)	ITU (n =92)	Bacteriemia (n=31)	i. respiratoria (n= 24)	IPPB (n = 19)	i. intraabdominal (n = 17)
Reingreso (1 mes)	17 (18,5)	6 (19,4)	4 (16,7)	3 (15,8)	5 (29,4)
Recurrencia (1 año)	20 (21,7)	10 (32,3)	3 (12,5)	14 (73,7)	4 (23,5)
<b>Mortalidad</b>					
Durante Ingreso	14 (15,2)	7 (22,6)	10 (41,7)	5 (26,3)	4 (23,5)
Hasta el mes tras alta	18 (19,5)	7 (22,6)	11 (45,9)	5 (26,3)	5 (29,4)
Infección causal	6 (6,5)	4 (12,9)	6 (25,0)	2 (10,5)	3 (17,6)
Contribuyente	8 (8,7)	3 (9,7)	5 (20,8)	2 (10,5)	2 (11,8)



## 6.7 CARACTERÍSTICAS DE EPC DE ORIGEN NOSOCOMIAL FRENTE A ACS

### 6.7.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SERVICIO DE INGRESO

Los pacientes que adquirieron la EPC ACS presentaron mayor edad, fueron más frecuentemente del género femenino e ingresaron más frecuentemente en Servicios Médicos. Los pacientes con adquisición nosocomial fueron más jóvenes, del género masculino e ingresaron más frecuentemente en UCI y Servicios Quirúrgicos (Tabla 41).

*Tabla 41. Características demográficas y servicio de ingreso de los pacientes infectados o colonizados por EPC con adquisición nosocomial frente ACS.*

	ACS (n =96)n (%)	Nosocomial (n =172) n (%)	OR	IC (95%)	P	OR	IC (95%)	p
				Análisis univariante		Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
<b>Datos demográficos</b>								
Edad, media (IC95%)	81,4 (80,0 – 82,8)	64,4 (66,0 - 65,7)	0,93	(0,91-0,95)	<b>&lt; 0,001</b>			-
Sexo (varón)	47 (49,0)	108 (62,8)	1,76	(1,06-2,92)	<b>0,028</b>			-
<b>Servicio de ingreso</b>								
S. Médico	88 (91,7)	61 (35,5)	-			-		
S. Quirúrgico	4 (4,2)	31 (18,0)	11,18	(3,75-33,30)	<b>&lt; 0,001</b>	10,84	(3,46-33,99)	<b>&lt; 0,001</b>
UCI	4 (4,2)	80 (46,5)	28,85	(10,04-82,94)	<b>&lt; 0,001</b>	16,71	(5,44-51,30)	<b>&lt; 0,001</b>

S. Médico = Servicio Médico. S. Quirúrgico = Servicio Quirúrgico.

## 6.7.2 COMORBILIDAD

Los pacientes con adquisición ACS presentaron más frecuentemente hemiplejía, demencia y mayor Índice de Charlson, por el contrario los pacientes con adquisición nosocomial presentaron más frecuentemente trasplante de órganos e inmunosupresión (Tabla 42).

Tabla 42. Comorbilidad en pacientes con infección o colonización de EPC con adquisición nosocomial frente ACS.

Comorbilidad	ACS (n =96)n (%)	Nosocomial (n =172) n (%)	OR	IC (95%)	P
Infarto de miocardio	12 (12,5)	30 (17,4)	1,48	(0,72-3,04)	0,286
Insuficiencia cardiaca	41 (42,7)	66 (38,4)	0,84	(0,50-1,39)	0,487
Enf. vascular periférica	5 (5,2)	8 (4,7)	0,89	(0,28-2,79)	0,839
Accidente cerebrovascular	24 (25,0)	39 (22,7)	0,88	(0,49-1,58)	0,667
Hemiplejía	18 (18,8)	16 (9,3)	0,44	(0,21-0,92)	<b>0,026</b>
Demencia	57 (59,4)	27 (15,7)	0,13	(0,07-0,23)	<b>0,001</b>
Enfermedad pulmonar crónica	28 (29,2)	53 (30,8)	1,08	(0,63-1,87)	0,778
DM	32 (33,3)	48 (27,9)	0,77	(0,45-1,33)	0,352
DM Lesión órgano diana	14 (14,6)	20 (11,6)	0,77	(0,37-1,61)	0,486
Enf. renal moderada – grave	28 (29,2)	33 (19,2)	0,58	(0,32-1,03)	0,062
Enfermedad autoinmune	5 (5,2)	8 (4,7)	0,89	(0,28-2,79)	0,839
Úlcera digestiva	3 (3,1)	6 (3,5)	1,12	(0,27-4,58)	0,874
Enfermedad hepática	12 (12,5)	29 (16,9)	1,42	(0,69-2,93)	0,342
Neoplasia	16 (16,7)	29 (16,9)	1,01	(0,52-1,98)	0,968
Trasplante (TOS + MO)	6 (6,3)	34 (19,8)	3,70	(1,49-9,16)	<b>0,003</b>
Inmunosupresión	12 (12,5)	41 (23,8)	2,19	(1,09-4,41)	<b>0,025</b>
<b>Comorbilidad según Índice de Charlson</b>					
Media (IC95%)	4,3 (4,0 – 4,6)	3,3 (3,1 - 3,5)	0,87	(0,79-0,96)	<b>0,004</b>
Sin comorbilidad	1 (1,0)	14 (8,1)	-		
Comorbilidad baja	25 (26,0)	67 (39,0)	0,19	(0,02-1,53)	0,119
Comorbilidad alta	70 (72,9)	91 (52,9)	0,09	(0,01-0,72)	<b>0,023</b>

Enf. = Enfermedad. DM= Diabetes Mellitus. TOS= trasplante órgano sólido. MO = Médula ósea.

### 6.7.3 CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO

Los pacientes con adquisición ACS presentaron más frecuentemente ingreso hospitalario en el último año, procedían de residencia más frecuentemente y se habían sometido a mayor número de procedimientos invasivos ambulatorios, más frecuentemente el sondaje vesical (Tabla 43).

*Tabla 43. Contacto previo con el sistema sanitario. Ingresos previos en el último año y procedimientos invasivos en el último mes en pacientes con infección o colonización por EPC con adquisición nosocomial frente ACS.*

	ACS (n =96)n (%)	Nosocomial (n =172) n (%)	OR	IC (95%)	P	OR	IC (95%)	p
	Análisis univariante				Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson			
Ingreso año previo	69 (71,9)	84 (48,8)	0,37	(0,22-0,64)	< 0,001	0,50	(0,27-0,93)	<b>0,030</b>
Ingreso año previo UCI	9 (9,4)	17 (9,9)	1,06	(0,45-2,48)	0,893	0,58	(0,21-1,61)	0,296
Hospital de día	5 (5,2)	9 (5,2)	1,00	(0,33-3,09)	0,993	0,52	(0,15-1,84)	0,309
Residencia	65 (67,7)	24 (14,0)	0,08	(0,04-0,14)	< 0,001	0,14	(0,07-0,29)	< 0,001
Hospital cuidados intermedios	2 (2,1)	7 (4,1)	1,99	(0,41-9,79)	0,497	3,40	(0,60-19,27)	0,167
<b>Procedimientos previos (1 mes previo ingreso)</b>								
Cirugía	4 (4,2)	2 (1,2)	0,27	(0,05-1,51)	0,135	0,21	(0,03-1,25)	0,086
Hemodiálisis	3 (3,1)	4 (2,3)	0,74	(0,16-3,37)	0,695	0,43	(0,08-2,38)	0,335
Endoscopia	1 (1,0)	2 (1,2)	1,12	(0,10 - 12,49)	0,928	1,09	(0,07-17,25)	0,951
Catéter venoso central	2 (2,1)	3 (1,7)	0,83	(0,14-5,08)	0,844	0,76	(0,11-5,36)	0,780
Sondaje vesical	30 (31,3)	14 (8,1)	0,20	(0,10-0,39)	< 0,001	0,22	(0,10-0,48)	< 0,001
<b>Número de procedimientos</b>								
Media (IC95%)	0,42 (0,36 - 0,48)	0,15 (0,12 - 1,18)	0,33	(0,20-0,57)	< 0,001	0,26	(0,13-0,53)	< 0,001
Ningún procedimiento	61 (63,5)	148 (86,0)	-			-		
1-2procedimientos	35 (36,5)	24 (14,0)	0,28	(0,16-0,51)	< 0,001	0,30	(0,16-0,55)	< 0,001

#### 6.7.4 ANTIBIOTERAPIA PREVIA

Los pacientes con adquisición nosocomial presentaron con mayor frecuencia exposición a mayor número de antibióticos de amplio espectro que los pacientes que presentaron adquisición ACS (Tabla 44).

Tabla 44. Antibioterapia recibida al menos 3 días en los últimos 3 meses en los pacientes infectados o colonizados por EPC con adquisición nosocomial frente ACS.

Antibióterapia	ACS (n = 96) n (%)	Nosocomial (n = 172) n (%)	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	p
Quinolonas	17 (17,7)	77 (45,0)	3,81	(2,08-6,97)	< 0,001	2,62	(1,34-5,11)	0,005
Carbapemen	11 (11,5)	71 (41,5)	5,49	(2,73-11,02)	< 0,001	3,95	(1,84-8,48)	< 0,001
Amoxicilina-clavulánico	31 (32,3)	47 (27,5)	0,79	(0,46-1,37)	0,407	1,24	(0,66-2,32)	0,499
Piperacilina-Tazobactam	8 (8,3)	69 (40,4)	7,44	(3,39-16,32)	< 0,001	7,69	(3,23-18,32)	< 0,001
Linezolid	2 (2,1)	56 (32,7)	22,89	(5,44-96,26)	< 0,001	11,59	(2,66-50,58)	0,001
Cefalosporinas 3ª y 4ªg.	12 (12,5)	38 (22,2)	2,00	(0,99-4,04)	0,051	1,69	(0,76-3,74)	0,198
Glicopéptidos y Daptomicina	2 (2,1)	47 (27,5)	17,81	(4,22-75,21)	< 0,001	9,65	(2,18-42,73)	0,003
Tigeciclina, Aminoglucósidos y Colistina	3 (3,1)	36 (21,1)	8,27	(2,47-27,64)	< 0,001	3,95	(1,06-14,67)	0,040
Otros (Metronidazol / Fosfomicina)	4 (4,2)	15 (8,8)	2,21	(0,71-6,86)	0,16	2,49	(0,68-9,05)	0,167
<b>Número de antibióticos</b>								
Media (IC 95%)	0,94 (0,83 - 1,05)	2,76 (2,60 - 2,92)	2,13	(1,69-2,70)	< 0,001	2,08	(1,59-2,73)	< 0,001
Más de 2 antibióticos	22 (22,9)	117 (68,0)	7,16	(4,03-12,70)	< 0,001	5,20	(2,73-9,87)	< 0,001

\*Cefalosporinas 3ª y 4ªg = Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación.

### 6.7.5 MICROBIOLOGÍA

Desde el punto de vista microbiológico, las especies *K. pneumoniae*, *E. coli*, la carbapenemasa tipo OXA-48 y la coproducción de BLEE se asociaron estadísticamente de forma significativa con la adquisición ACS mientras que *E. cloacae* y la carbapenemasa tipo VIM se asociaron con la adquisición nosocomial (Tabla 45).

Tabla 45. Características microbiológicas de las EPC en pacientes con infección o colonización con adquisición nosocomial frente ACS.

Microbiología	ACS	Nosocomial	OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	p
	(n = 96) n (%)	(n = 172) n (%)						
<b>Género y especie</b>								
<i>Klebsiella spp</i>	82 (85,4)	128 (74,4)	0,50	(0,26-0,96)	<b>0,038</b>	0,82	(0,38-1,76)	0,610
<i>K. pneumoniae</i>	79,2 (79,2)	108 (62,8)	0,44	(0,25-0,79)	<b>0,006</b>	0,81	(0,41-1,58)	0,530
<i>K. oxytoca</i>	6 (6,3)	20 (11,6)	1,97	(0,76-5,10)	0,06	1,17	(0,40-3,42)	0,781
<i>Enterobacter spp</i>	4, (4,2)	30 (17,4)	4,86	(1,66-14,25)	<b>0,004</b>	2,66	(0,83-8,52)	0,098
<i>E. cloacae</i>	2 (2,1)	25 (14,5)	7,99	(1,85-34,53)	<b>0,005</b>	5,07	(1,09-23,66)	<b>0,039</b>
Otros <i>Enterobacter</i>	2 (2,1)	5 (2,9)	1,41	(0,27-7,40)	0,687	0,47	(0,07-3,12)	0,432
<i>E. coli</i>	8 (8,3)	3 (1,7)	0,20	(0,05-0,75)	<b>0,018</b>	0,12	(0,02-0,73)	<b>0,021</b>
Otros géneros	2 (2,1)	11 (6,4)	3,21	(0,70-14,80)	0,135	2,47	(0,45-13,62)	0,301
<b>Resistencias</b>								
<b>Tipo de carbapenemasa</b>								
OXA-48	85 (92,4)	60 (35,9)	-	-	-	-	-	-
VIM	7 (7,6)	107 (64,1)	21,65	(9,41-49,81)	<b>&lt; 0,001</b>	10,92	(4,44-26,82)	<b>&lt; 0,001</b>
BLEE	48 (50,0)	36 (20,9)	0,26	(0,15-0,46)	<b>&lt; 0,001</b>	0,42	(0,23-0,76)	<b>0,005</b>
<b>Multirresistencia</b>								
No multirresistente	13 (13,5)	19 (11,0)	-	-	-	-	-	-
MDR	46 (47,9)	57 (33,1)	0,69	(0,85-0,38)	0,688	1,18	(0,46-3,02)	0,734
XDR Y PDR	37 (38,5)	96 (55,8)	0,16	(1,78-0,80)	0,161	2,13	(0,83-5,51)	0,117

BLEE = Betalactamasas de espectro extendido. MDR = multirresistente = XDR: extremadamente resistente. PDR = Panresistente.

### 6.7.6 CLÍNICA

La infección se asoció estadísticamente con la adquisición ACS, mientras que la colonización se asoció con la adquisición nosocomial. Las ITU y sepsis fueron más frecuentes en los pacientes con adquisición ACS, mientras que las infecciones respiratorias e intraabdominales se asociaron estadísticamente con la adquisición nosocomial (Tabla 46).

Tabla 46. Clínica, tipo de infección y gravedad de las infecciones y colonizaciones por EPC en pacientes con adquisición nosocomial frente ACS.

Clínica	ACS	Nosocomial	OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	P
	(n = 96) n (%)	(n = 172) n (%)						
Colonización	23 (24,0)	98 (57,0)	-					
Infección	73 (76,0)	74 (43,0)	0,24	(0,14-0,42)	<b>&lt; 0,001</b>	0,30	(0,16-0,57)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tipo de Infección*</b>								
ITU	59 (80,8)	30 (40,5)	0,13	(0,07-0,23)	<b>&lt; 0,001</b>	0,16	(0,09-0,31)	<b>&lt; 0,001</b>
I. Respiratoria	4 (5,5)	20 (27,0)	3,03	(1,00-9,13)	<b>0,04</b>	2,85	(0,86-9,50)	0,088
IPPB	9 (12,3)	10 (13,5)	0,60	(0,23-1,52)	0,276	0,81	(0,29-2,22)	0,677
Intraabdominal	2 (2,7)	15 (20,3)	4,49	(1,00-20,07)	<b>0,033</b>	4,71	(0,96-23,17)	0,057
Bacteriemia	11 (15,0)	20 (27,0)	1,13	(0,51-2,53)	0,943	0,80	(0,31-2,09)	0,654
<b>Gravedad *</b>								
Escala SOFA								
(media, IC 95%)	2,15 (1,9 - 2,4)	1,68 (1,3 - 2,1)	0,94	(0,83-1,06)	0,304	0,94	(0,82-1,08)	0,415
Sepsis	30 (41,1)	9 (12,5)	0,20	(0,09-0,47)	<b>&lt; 0,001</b>	0,24	(0,09-0,62)	<b>0,003</b>
Shock séptico	8 (11,0)	7 (9,7)	0,88	(0,30-2,55)	0,807	0,93	(0,27-3,23)	0,910

ITU = Infección del tracto urinario. IPPB = Infección de piel y partes blandas.

\* Calculada sobre los pacientes con infección.

### 6.7.7 TRATAMIENTO

Los pacientes con infección con adquisición nosocomial recibieron tratamiento dirigido adecuado y activo más frecuentemente, utilizando terapia combinada que incluía carbapenem (Tabla 47).

Tabla 47. Tratamiento de las infecciones por EPC en pacientes con adquisición nosocomial frente ACS.

Tratamiento	ACS (n = 73) n (%)	Nosocomial (n = 74) n (%)	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	p
<b>Adecuación</b>								
Empírico	17 (23,3)	15 (20,3)	0,84	(0,38-1,84)	0,658	0,58	(0,23-1,46)	0,247
Dirigido	40 (54,8)	58 (78,4)	2,99	(1,46-6,15)	<b>0,002</b>	1,79	(0,80-4,01)	0,158
Sin tratamiento activo	33 (45,2)	15 (20,3)	-			-		
Con tratamiento activo	40 (54,8)	59 (79,7)	3,24	(1,56-6,74)	<b>0,002</b>	1,88	(0,82-4,30)	0,134
Monoterapia	31 (77,5)	28 (47,5)	-			-		
Tratamiento combinado	9 (22,5)	31 (52,5)	3,81	(1,55-9,39)	<b>0,004</b>	4,01	(1,47-10,92)	<b>0,007</b>
Incluye carbapenem	8 (20,0)	27 (45,8)	3,37	(1,33-8,54)	<b>0,010</b>	3,64	(1,28-10,34)	<b>0,015</b>
<b>Retraso en inicio de tratamiento</b>								
Desde recogida muestra clínica	3,0 (2,5 - 3,5)	4,2 (3,5 -5,0)	1,06	(0,96-1,18)	0,226	1,06	(0,94-1,18)	0,360
Desde fecha de antibiograma	0,1 (0,1 - 0,2)	1,6 (1,0 - 2,2)	1,53	(0,84-2,77)	0,161	1,47	(0,78-2,74)	0,230

### 6.7.8 EVOLUCIÓN

No se objetivaron diferencias en la mortalidad según el lugar de adquisición, sin embargo, la recurrencia durante el primer año se presentó más frecuentemente en los pacientes con adquisición ACS y la estancia hospitalaria total y posterior a la adquisición fue mayor en la adquisición nosocomial (Tabla 48).

*Tabla 48. Evolución de los pacientes con adquisición nosocomial frente ACS. Reingreso, recurrencia, mortalidad y estancia hospitalaria en pacientes con infección o colonización por EPC.*

Evolución	ACS (n = 96) n (%)	Nosocomial (n = 172) n (%)	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	p
Reingreso al mes	24 (25,0)	27 (15,7)	0,56	(0,30-1,04)	0,063	0,62	(0,30-1,26)	0,187
Recurrencia al año	16 (16,7)	11 (6,4)	0,34	(0,15-0,77)	<b>0,007</b>	0,29	(0,11-0,78)	<b>0,015</b>
<b>Mortalidad</b>								
En el ingreso	12 (12,5)	38 (22,1)	1,99	(0,98-4,01)	0,056	1,86	(0,84-4,13)	0,126
1 mes tras alta	17 (17,7)	41 (23,8)	1,45	(0,77-2,73)	0,244	1,50	(0,73-3,07)	0,271
Atribuible (1 mes tras alta)	13 (17,8%)	22 (29,7%)	1,95	(0,90-4,26)	0,093	2,88	(1,16-7,14)	<b>0,022</b>
<b>Estancias hospitalaria (media nº días, IC 95%)</b>								
Total	7,2 (6,5 – 8,0)	61,8 (57,5 - 66,1)	1,18	(1,13-1,24)	<b>&lt; 0,001</b>	1,18	(1,12-1,24)	<b>&lt; 0,001</b>
Post-adquisición	7,0 (6,3 - 7,8)	33,0 (29,9 - 36,1)	1,10	(1,06-1,13)	<b>&lt; 0,001</b>	1,09	(1,05-1,12)	<b>&lt; 0,001</b>



## 6.8 DIFERENCIAS ENTRE LAS EPC PORTADORAS DE VIM FRENTE OXA – 48

### 6.8.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SERVICIO DE INGRESO

Las EPC portadoras de carbapenemasas tipo VIM se asociaron a pacientes del género masculino e ingresados en UCI o Servicios Quirúrgicos. Las EPC portadoras de carbapenemasas tipo OXA-48 se asociaron a pacientes del género femenino, mayor edad e ingreso en Servicios Médicos (Tabla 49).

Tabla 49. Características demográficas y servicio de ingreso de los pacientes infectados o colonizados por EPC portadora de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48.

	OXA-48 (n = 149) n %	VIM (n =114) n %	OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	p
				Análisis univariante		Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
<b>Datos demográficos</b>								
Edad, media (IC95%)	78,7 (77,4 -80,0)	60,1 (58,5 -61,7)	0,93	(0,91-0,95)	<b>&lt;0,001</b>			-
Sexo (varón)	72 (48,3)	78 (68,4)	2,32	(1,39-3,86)	<b>0,001</b>			-
<b>Servicio de ingreso</b>								
S. Médico	120 (80,5)	30 (26,3)	-			-		
S. Quirúrgico	18 (12,1)	16 (14,0)	3,56	(1,62-7,78)	<b>0,002</b>	3,09	(1,30-7,32)	<b>0,011</b>
UCI	11 (7,7)	68 (59,6)	24,73	(11,65-52,46)	<b>&lt;0,001</b>	14,64	(6,41-33,42)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ingreso en UCI previo o durante adquisición</b>								
	24 (16,1)	94 (82,5)	24,48	(12,77-46,94)	<b>&lt;0,001</b>	13,68	(6,72-27,86)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Estancia previa a adquisición (media nº días, IC 95%)</b>								
Hospitalaria	23,3 (19,0 - 27,7)	32,0 (28,9 - 35,1)	1,01	(1,00-1,02)	0,113	1,00	(0,99-1,02)	0,545
UCI	16,2 (10,8 - 21,5)	26,7 ( 23,7 - 29,7)	1,02	(0,99-1,05)	0,120	1,02	(0,99-1,04)	0,150

\* S. Médico = Servicio Médico. S. Quirúrgico = Servicio Quirúrgico.

## 6.8.2 COMORBILIDAD

Las EPC portadoras de carbapenemasas tipo OXA-48 se asociaron a pacientes con mayor Índice de Charlson, enfermedad cerebrovascular y demencia. Las EPC tipo VIM se asociaron a pacientes trasplantados y con inmunosupresión (Tabla 50).

Tabla 50. Comorbilidad en pacientes con infección o colonización de EPC portadoras de carbapenemasas tipo VIM frente OXA-48.

Comorbilidad	OXA-48 (n = 149) n %	VIM (n =114) n %	OR	IC (95%)	p
Infarto de miocardio	19 (12,8)	22 (19,3)	1,64	(0,84-3,20)	0,149
Insuficiencia cardiaca	61 (40,9)	41 (36,0)	0,81	(0,49-1,34)	0,412
Enf vascular periférica	7 (4,7)	5 (4,4)	0,93	(0,29-3,01)	0,904
Accidente cerebrovascular	44 (29,5)	19 (16,7)	0,48	(0,26-0,87)	<b>0,017</b>
Hemiplejía	24 (16,1)	19 (8,8)	0,50	(0,23-1,09)	0,083
Demencia	77 (51,7)	5 (4,4)	0,04	(0,02-0,11)	<b>&lt;0,001</b>
Enfermedad pulmonar crónica	42 (28,2)	39 (34,2)	1,32	(0,78-2,24)	0,294
DM	51 (34,2)	29 (25,4)	0,66	(0,38-1,13)	0,125
DM Lesión órgano diana	24 (16,1)	9 (7,9)	0,45	(0,20-1,00)	0,051
Enf. renal moderada – grave	38 (25,5)	21 (18,4)	0,66	(0,36-1,20)	0,174
Enfermedad autoinmune	6 (4,0)	5 (4,4)	1,09	(0,33-3,68)	0,885
Úlcera digestiva	5 (3,4)	4 (3,5)	1,05	(0,27-3,99)	0,946
Enfermedad hepática	19 (12,8)	20 (17,5)	1,46	(0,74-2,88)	0,279
Neoplasia	22 (14,8)	22 (19,3)	1,38	(0,72-2,64)	0,329
Trasplante (TOS + MO)	8 (5,4)	31 (27,2)	6,58	(2,89-14,99)	<b>&lt;0,001</b>
Inmunosupresión	14 (9,4)	35 (30,7)	4,27	(2,17-8,43)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Índice de Charlson</b>					
Media (IC95%)	4,09 (3,87 - 4,31)	3,01 (2,77 - 3,24)	0,84	(0,76-0,94)	<b>0,001</b>
Sin comorbilidad	3 (2,0)	13 (11,4)	-		
Comorbilidad baja	44 (29,5)	45 (39,5)	0,24	(0,06-0,89)	<b>0,032</b>
Comorbilidad alta	102 (68,5)	56 (49,1)	0,13	(0,03-0,46)	<b>0,002</b>

Enf. = Enfermedad. DM = diabetes mellitus. TOS= trasplante órgano sólido. MO = Médula ósea.

### 6.8.3 CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO

Las EPC portadoras de carbapenemasas tipo OXA-48 se asociaron con haber tenido un ingreso previo durante el último año, procedencia de residencia y mayor número de procedimientos invasivos realizados en el último mes, siendo estadísticamente significativo el sondaje vesical. Las EPC portadoras de carbapenemasas tipo VIM se asociaron con la adquisición nosocomial (Tabla 51).

Tabla 51. Contacto previo con el sistema sanitario. Factores de adquisición asociados en pacientes con infección o colonización por EPC portadora de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48.

	OXA-48 (n = 149) n %	VIM (n =114) n %	OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	P
	Análisis univariante				Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson			
Ingreso año previo	106 (71,1)	44 (38,6)	0,25	(0,15-0,43)	<b>&lt;0,001</b>	0,28	(0,15-0,52)	<b>&lt;0,001</b>
Ingreso año previo UCI	13 (8,7)	13 (11,4)	1,35	(0,60-3,03)	0,471	0,85	(0,32-2,27)	0,750
Hospital de día	5 (3,4)	9 (7,9)	2,47	(0,80-7,58)	0,104	2,31	(0,65-8,13)	0,194
Residencia	85 (57,0)	2 (1,8)	0,01	(0,00-0,06)	<b>&lt;0,001</b>	0,02	(0,01-0,11)	<b>&lt;0,001</b>
Traslado	5 (3,4)	17 (14,9)	5,05	(1,80-14,14)	<b>0,002</b>	2,65	(0,83-8,46)	0,099
Hospital cuidados intermedios	5 (3,4)	4 (3,5)	1,05	(0,27-3,99)	0,949	1,96	(0,39-9,83)	0,412
<b>Procedimientos (1 mes previo ingreso)</b>								
Cirugía	3 (2,0)	2 (1,8)	0,87	(0,14-5,29)	0,879	1,03	(0,16-6,73)	0,976
Hemodiálisis	2 (1,3)	5 (4,4)	3,37	(0,64-17,70)	0,151	3,83	(0,60-24,62)	0,157
Endoscopia	3 (2,0)	0						
Catéter venoso central	2 (1,3)	3 (2,6)	1,99	(0,33-12,09)	0,456	2,75	(0,37-20,40)	0,321
Sondaje vesical	34 (22,8)	9 (7,9)	0,29	(0,13-0,63)	<b>0,002</b>	0,39	(0,16-0,93)	<b>0,035</b>
<b>Número de procedimientos</b>								
Media (IC95%)	0,30 (0,26 - 0,34)	0,17 (0,13 - 0,21)	0,54	(0,31-0,94)	<b>0,028</b>	0,62	(0,34-1,14)	0,126
Ningún procedimiento	108 (72,5)	98 (86,0)	-					
1 - 2 procedimiento	41 (27,5)	16 (14,0)	0,43	(0,23-0,81)	<b>0,010</b>	0,51	(0,24-1,06)	0,072
<b>Adquisición</b>								
ACS	85 (58,6)	7 (6,1)	-			-		
Nosocomial	60 (41,4)	107 (93,9)	21,65	(9,41-49,81)	<b>&lt;0,001</b>	11,73	(4,71-29,22)	<b>&lt;0,001</b>

ACS = Asociado a cuidados sanitarios de inicio comunitario.

#### 6.8.4 PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Los procedimientos invasivos durante la hospitalización se asociaron estadísticamente con la adquisición de EPC portadora de VIM. Además, a mayor número de procedimientos mayor riesgo (Tabla 52).

Tabla 52. Procedimientos invasivos realizados durante la hospitalización 3 meses previos a la adquisición en pacientes infectados o colonizados por EPC portadora de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48.

Procedimientos	OXA-48 (n = 149) n %	VIM (n =114) n %	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	P	OR	IC (95%)	P
Ventilación Mecánica	16 (10,7)	79 (69,3)	18,76	(9,76-36,07)	<0,001	11,38	(5,49-23,58)	<0,001
Traqueostomía	7 (4,7)	52 (45,6)	17,01	(7,32-39,55)	<0,001	8,50	(3,46-20,86)	<0,001
Catéter venoso central	26 (17,4)	90 (78,9)	17,74	(9,56-32,91)	<0,001	10,38	(5,24-20,58)	<0,001
Catéter arterial	25 (16,8)	90 (78,9)	18,60	(9,98-34,66)	<0,001	10,84	(5,49-21,42)	<0,001
Nutrición parenteral	8 (5,4)	33 (28,9)	7,18	(3,16-16,29)	<0,001	3,96	(1,59-9,85)	0,003
Sonda nasogástrica	15 (10,1)	58 (50,9)	9,25	(4,84-17,68)	<0,001	4,89	(2,42-9,91)	<0,001
Sonda vesical	40 (26,8)	96 (84,2)	14,53	(7,82-27,02)	<0,001	8,87	(4,46-17,63)	<0,001
Endoscopia	5 (3,4)	18 (15,8)	5,40	(1,94-15,03)	<0,001	3,84	(1,27-11,65)	0,017
Cateterismo cardiaco	4 (2,7)	22 (19,3)	8,67	(2,89-25,96)	<0,001	7,44	(2,35-23,49)	0,001
Hemodiálisis	5 (3,4)	26 (22,8)	8,51	(3,15-22,97)	<0,001	5,46	(1,92-15,54)	0,001
Tratamiento IS	4 (2,7)	28 (24,6)	11,80	(4,00-34,79)	<0,001	5,76	(1,81-18,30)	0,003
Trasfusión	22 (14,8)	58 (50,9)	5,98	(3,34-10,71)	<0,001	4,71	(2,46-9,01)	<0,001
Cirugía	26 (17,4)	68 (59,6)	6,99	(3,98-12,30)	<0,001	4,18	(2,23-7,84)	<0,001
<b>Nº de procedimientos</b>								
Media (IC95%)	1,36 (1,15 -1,58)	6,30 (6,00 - 6,60)	1,57	(1,42-1,73)	<0,001	1,46	(1,31-1,62)	<0,001
Ninguno	102 (68,5)	12 (10,5)	-					
1-6 procedimientos	35 (23,5)	39 (34,2)	9,47	(4,46-20,10)	<0,001	5,64	(2,49-12,77)	<0,001
≥ 7 procedimientos	12 (8,1)	63 (55,3)	44,62	(18,89-105,41)	<0,001	23,61	(9,45-59,01)	<0,001

IS: inmunosupresor.

### 6.8.5 ANTIBIOTERAPIA PREVIA

La antibioterapia de amplio espectro así como el mayor número de antibióticos recibidos en los 3 meses previos a la adquisición de la EPC, se asociaron estadísticamente con la adquisición de EPC portadora de carbapenemasa tipo VIM (Tabla 53).

Tabla 53. Antibioterapia recibida al menos 3 días en de los 3 meses previos a la adquisición en pacientes infectados o colonizados por EPC portadora de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48.

Antibioterapia	OXA-48 (n = 149) n %	VIM (n =114) n %	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	P
Quinolonas	35 (23,5)	57 (50,4)	3,32	(1,95-5,62)	<b>&lt;0,001</b>	2,45	(1,34-4,48)	<b>0,004</b>
Carbapemen	32 (21,5)	48 (42,5)	2,70	(1,57-4,64)	<b>&lt;0,001</b>	1,66	(0,88-3,11)	0,115
Amoxicilina-clavulánico	50 (33,6)	26 (23,0)	0,59	(0,34-1,03)	0,062	0,76	(0,40-1,46)	0,414
Piperacilina-Tazobactam	27 (18,1)	49 (43,4)	3,46	(1,98-6,05)	<b>&lt;0,001</b>	3,15	(1,66-5,96)	<b>&lt;0,001</b>
Linezolid	13 (8,7)	43 (38,1)	6,43	(3,24-12,74)	<b>&lt;0,001</b>	3,38	(1,60-7,16)	<b>0,001</b>
Cefalosporinas 3ª y 4ªg.	20 (13,4)	30 (26,5)	2,33	(1,24-4,37)	<b>0,007</b>	2,03	(0,97-4,24)	0,059
Glicopéptidos y Daptomicina	13 (8,7)	35 (31,0)	4,69	(2,34-9,40)	<b>&lt;0,001</b>	2,23	(1,02-4,90)	<b>0,045</b>
Tigeciclina, Aminoglucósidos y Colistina	9 (6,0)	29 (25,7)	5,37	(2,42-11,90)	<b>&lt;0,001</b>	2,44	(1,01-5,92)	<b>0,049</b>
Otros (Metronidazol / Fosfomicina)	9 (6,0)	9 (8,0)	1,35	(0,52-3,51)	0,542	1,26	(0,41-3,88)	0,684
<b>Número de antibióticos</b>								
Nº antibióticos, media (IC95%)	1,43 (1,20 - 1,56)	2,99 (2,78 - 3,20)	1,55	(1,33-1,80)	<b>&lt;0,001</b>	1,36	(1,15-1,61)	<b>&lt;0,001</b>
Más de 2 antibióticos	53 (35,6)	83 (72,8)	4,85	(2,85-8,25)	<b>&lt;0,001</b>	3,26	(1,76-6,03)	<b>&lt;0,001</b>

\*Cefalosporinas 3ª y 4ªg = Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación.

### 6.8.6 MICROBIOLOGÍA

Las especies que más frecuentemente presentaron EPC portadoras de carbapenemasa tipo OXA-48 fueron *K. pneumoniae* y *E. coli*, mientras que las EPC portadoras de VIM se asociaron con las especies *K. oxytoca* y *E. cloacae*. Las EPC portadoras carbapenemasas tipo VIM presentaron más frecuentemente resistencias antibióticas, siendo más frecuentemente XDR y PDR. Presentaron resistencia estadísticamente significativa a los antibióticos: piperacilina – tazobactam, imipenem, meropenem, amikacina y colistina. Por el contrario, el tipo OXA-48 se asoció a resistencias a aztreonam, fosfomicina y quinolonas. Además, las EPC portadoras de carbapenemasas tipo VIM presentaron más frecuentemente CMI  $\geq$  8 mg/L para imipenem y meropenem. Las BLEE estuvieron asociadas estadísticamente con las OXA-48 (Tabla 54).

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS**

Tabla 54. Características microbiológicas de las muestras procedentes de pacientes con infección o colonización por EPC portadora de carbapenemasas tipo VIM frente OXA-48.

Microbiología	OXA-48 (n = 170) n %	VIM (n = 136) n %	OR	IC (95%)	P	Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
						OR	IC (95%)	P
<b>Género</b>								
<i>Klebsiella spp</i>	136 (80,0)	86 (63,2)	0,43	(0,26-0,72)	<b>0,001</b>	0,63	(0,35-1,15)	0,135
<i>K. pneumoniae</i>	132 (77,6)	63 (45,6)	0,24	(0,15-0,40)	<b>&lt;0,001</b>	0,34	(0,19-0,60)	<b>&lt;0,001</b>
<i>K. oxytoca</i>	4 (2,4)	24 (17,6)	8,89	(3,00-26,33)	<b>&lt;0,001</b>	8,02	(2,45-26,22)	<b>0,001</b>
<i>Enterobacter spp</i>	14 (8,2)	31 (22,8)	3,29	(1,67-6,48)	<b>&lt;0,001</b>	1,91	(0,89-4,12)	0,097
<i>E. cloacae</i>	8 (4,7)	23 (16,9)	4,12	(1,78-9,54)	<b>0,001</b>	2,97	(1,17-7,58)	<b>0,023</b>
Otros <i>Enterobacter</i>	6 (3,5)	8 (5,9)	1,71	(0,58-5,05)	0,333	0,68	(0,20-2,35)	0,547
<i>E. coli</i>	16 (9,4)	4 (2,9)	0,29	(0,10-0,89)	<b>0,031</b>	0,26	(0,07-1,00)	<b>0,050</b>
Otros Géneros	4 (2,4)	15 (11,0)	5,14	(1,67-15,89)	<b>0,004</b>	4,57	(1,22-17,18)	<b>0,024</b>
<b>Resistencia a antibióticos</b>								
Piperacilina – Tazobactam	105 (62,5)	107 (79,9)	2,38	(1,41-4,02)	<b>0,001</b>	2,30	(1,23-4,31)	<b>0,009</b>
Cefalosporinas de 3ª g.	142 (83,5)	134 (100)						
Cefalosporinas de 4ª g.	124 (78,5)	110 (85,9)	1,68	(0,90-3,13)	0,106	2,08	(0,97-4,46)	0,059
Aztreonam	110 (93,2)	37 (56,1)	0,09	(0,04-0,22)	<b>&lt;0,001</b>	0,11	(0,04-0,29)	<b>&lt;0,001</b>
Ertapenem	146 (85,9)	106 (78,5)	0,60	(0,33-1,09)	0,094	0,69	(0,34-1,39)	0,298
Imipenem	29 (17,1)	111 (81,6)	21,59	(11,97-38,94)	<b>&lt;0,001</b>	20,80	(10,41-41,56)	<b>&lt;0,001</b>
Imipenem CMI ≥ 8 mg/L	22 (12,9)	73 (53,7)	7,80	(4,45-13,65)	<b>&lt;0,001</b>	8,40	(4,25-16,61)	<b>&lt;0,001</b>
Meropenem	24 (16,8)	70 (68,6)	10,85	(5,92-19,88)	<b>&lt;0,001</b>	11,91	(5,79-24,51)	<b>&lt;0,001</b>
Meropenem CMI ≥ 8 ml/L	18 (12,8)	53 (52,0)	7,39	(3,94-13,86)	<b>&lt;0,001</b>	7,17	(3,49-14,74)	<b>&lt;0,001</b>
Resistente a los 3 Carbapenems	18 (12,6)	61 (60,4)	10,59	(5,61-19,98)	<b>&lt;0,001</b>	12,59	(5,83-27,18)	<b>&lt;0,001</b>
Amikacina	4 (2,5)	39 (28,9)	15,64	(5,42-45,15)	<b>&lt;0,001</b>	17,12	(5,35-54,77)	<b>&lt;0,001</b>
Gentamicina	100 (58,8)	76 (55,9)	0,89	(0,56-1,40)	0,605	0,92	(0,54-1,57)	0,750
Tobramicina	110 (65,5)	102 (75,0)	1,58	(0,96-2,61)	0,073	1,40	(0,77-2,55)	0,272
Resistencia a los 3 aminoglucósidos	1 (0,6)	31 (23,0)	46,20	(6,21-343,71)	<b>&lt;0,001</b>	36,31	(4,72-279,30)	<b>0,001</b>
Tigecilina	10 (11,8)	24 (20,5)	1,94	(0,87-4,30)	0,105	2,08	(0,82-5,25)	0,122
Colistina	5 (10,2)	16 (39,0)	2,37	(1,36-4,15)	<b>0,002</b>	2,04	(1,11-3,75)	<b>0,023</b>
Fosfomicina	44 (42,3)	10 (21,7)	0,62	(0,41-0,92)	<b>0,018</b>	0,71	(0,45-1,10)	0,126
Quinolonas	155 (91,2)	103 (75,7)	0,30	(0,16-0,58)	<b>&lt;0,001</b>	0,47	(0,22-1,01)	0,052
BLEE	91 (53,5)	5 (3,7)	0,03	(0,01-0,09)	<b>&lt;0,001</b>	0,03	(0,01-0,09)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Multirresistencia</b>								
No resistente	26 (15,3)	14 (10,3)	-			-		
MDR	79 (46,5)	39 (28,7)	0,92	(0,43-1,95)	0,822	1,54	(0,59-4,03)	0,378
XDR + PDR	65 (38,2)	83 (61,0)	2,37	(1,15-4,90)	<b>0,020</b>	3,95	(1,53-10,22)	<b>0,005</b>

\*Cefalosporinas 3ª y 4ªg = Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación. BLEE = Betalactamasas de espectro extendido. MDR= multirresistente. XDR = extremadamente resistente. PDR = Panresistente.

### 6.8.7 CLÍNICA

Las EPC tipo OXA-48 se asociaron estadísticamente con infección. Los pacientes con infecciones portadoras de carbapenemasa tipo OXA-48 presentaron más frecuentemente ITU e infección intraabdominal, mientras que en las infecciones portadoras de VIM fueron las infecciones respiratorias y la bacteriemia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la gravedad (Tabla 55).

Tabla 55. Clínica de los pacientes infectados EPC portadoras de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48.

	OXA-48 (n = 170) n %	VIM (n = 136) n %	OR	IC (95%)	P	OR	IC (95%)	P
				Análisis univariante		Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
<b>Clínica</b>								
Colonización	65 (38,2)	91 (66,9)	-			-		
Infección	105 (61,8)	45 (33,1)	0,31	(0,19-0,49)	<b>&lt;0,001</b>	0,44	(0,25-0,77)	<b>0,004</b>
<b>Tipo de infección *</b>								
ITU	67 (67,0)	22 (48,9)	0,47	(0,23-0,97)	<b>0,040</b>	0,74	(0,32-1,70)	0,473
I. Respiratoria	10 (10,0)	14 (31,1)	4,06	(1,64-10,08)	<b>0,002</b>	2,45	(0,87-6,91)	0,090
IPPB	13 (13,0)	6 (13,3)	1,03	(0,36-2,91)	0,956	1,37	(0,42-4,40)	0,602
Intraabdominal	12 (12,0)	3 (6,7)	0,52	(0,14-1,96)	0,336	0,40	(0,09-1,77)	0,226
Bacteriemia	16 (16,0)	13 (28,9)	2,30	(0,99-5,37)	0,054	1,38	(0,50-3,85)	0,535
<b>Gravedad*</b>								
Escala SOFA								
(Media, IC 95%)	1,78 (1,57 - 1,99)	1,73 (1,29 - 2,17)	0,99	(0,86-1,15)	0,922	1,02	(0,87-1,21)	0,774
Sepsis	33 (30,6)	8 (17,8)	0,49	(0,20-1,18)	0,111	0,72	(0,26-2,03)	0,539
Shock séptico	9 (9,2)	5 (11,1)	1,24	(0,39-3,92)	0,719	1,44	(0,37-5,53)	0,597

ITU = Infección del tracto urinario. IPPB = Infección de piel y partes blandas.

\* Calculado solo sobre los pacientes infectados.

### 6.8.8 TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico activo se estableció más frecuentemente en los pacientes infectados por EPC tipo VIM, siendo más frecuente el uso de tratamiento combinado, no se encontró diferencias estadísticamente significativas con respecto al retraso en inicio de tratamiento activo (Tabla 56).

Tabla 56. Tratamiento de los pacientes infectados EPC portadoras de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48.

Tratamiento	OXA-48 (n = 100) n %	VIM (n =45) n %	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	P
<b>Adecuación</b>								
Empírico	22 (22,0)	9 (20,0)	0,89	(0,37-2,12)	0,786	0,65	(0,23-1,87)	0,429
Dirigido	60 (60,0)	36 (80,0)	2,67	(1,16-6,13)	<b>0,021</b>	1,72	(0,66-4,51)	0,266
Sin tratamiento activo	379(39,0)	9 (20,0)	-			-		
Con tratamiento activo	61 (61,0)	36 (80,0)	2,56	(1,11-5,89)	<b>0,027</b>	1,60	(0,60-4,22)	0,345
Monoterapia	44 (68,9)	16 (44,4)	-			-		
Tratamiento combinado	19 (31,1)	20 (55,6)	2,76	(1,18-6,48)	<b>0,019</b>	2,45	(0,93-6,43)	0,069
Incluye carbapenem	17 (27,9)	17 (47,2)	2,32	(0,98-5,48)	0,056	2,13	(0,80-5,68)	0,130
<b>Retraso en inicio del tratamiento</b>								
Desde recogida muestra								
clínica	3,35 (2,85 - 3,85)	4,11 (3,13 - 5,09)	1,03	(0,95-1,13)	0,452	1,03	(0,93-1,13)	0,596
Desde fecha de antibiograma	0,58 (0,28 - 0,88)	1,50 (0,60 - 2,40)	1,07	(0,95-1,21)	0,292	1,04	(0,91-1,18)	0,568



### 6.8.9 EVOLUCIÓN

Los pacientes infectados por carbapenemasa tipo VIM tuvieron mayor mortalidad durante el ingreso y al mes tras alta, incluida la mortalidad atribuible. Además presentaron mayor estancia hospitalaria mayor total y post – adquisición (Tabla 57).

Tabla 57. Evolución de los pacientes infectados EPC portadoras de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48.

Evolución	OXA-48 (n = 100) n %	VIM (n =45) n %	OR	IC (95%)	p	Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
						OR	IC (95%)	P
Análisis univariante								
Reingreso al mes	22 (22,0)	5 (11,1)	0,44	(0,16-1,26)	0,126	0,55	(0,17-1,73)	0,304
Recurrencia al año	17 (17,0)	8 (17,8)	1,06	(0,42-2,66)	0,909	1,08	(0,36-3,28)	0,891
<b>Mortalidad</b>								
En el ingreso	15 (15,0)	16 (35,6)	3,13	(1,38-7,10)	<b>0,006</b>	3,69	(1,39-9,85)	<b>0,009</b>
Hasta 1 mes tras el alta	20 (20,0)	17 (37,8)	2,43	(1,12-5,28)	<b>0,025</b>	3,57	(1,37-9,33)	<b>0,009</b>
Atribuible (1 mes tras alta)	17 (17,0)	15 (33,3)	2,44	(1,09-5,49)	<b>0,031</b>	3,83	(1,41-10,40)	<b>0,008</b>
<b>Estancia hospitalaria (media nº días, IC 95%)</b>								
Total	22,1 (18,1-26,1)	80,9 (72,6 - 89,1)	1,03	(1,02-1,04)	<b>&lt;0,001</b>	1,02	(1,01-1,03)	<b>0,001</b>
Post-adquisición	14,4 (12,2 - 16,5)	46,7 (39,7 -53,7)	1,04	(1,02-1,06)	<b>&lt;0,001</b>	1,02	(1,00-1,04)	<b>0,014</b>

Los pacientes colonizados o infectados por EPC tipo VIM tienen mayor estancia hospitalaria total y posterior a la adquisición y mayor mortalidad global pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad atribuible (Tabla 58).

Tabla 58. Evolución de los pacientes infectados y colonizados por EPC portadoras de carbapenemasa tipo VIM frente OXA-48.

Evolución	OXA-48 (n = 149) n %	VIM (n =114) n %	OR	IC (95%)	p	Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
						OR	IC (95%)	P
Análisis univariante								
Reingreso al mes	32 (21,5)	17 (14,9)	0,64	(0,34-1,22)	0,178	0,90	(0,43-1,90)	0,788
Recurrencia al año	18 (12,1)	8 (7,0)	0,55	(0,23-1,31)	0,178	0,68	(0,24-1,91)	0,465
<b>Mortalidad</b>								
En el ingreso	17 (11,4)	28 (24,6)	2,53	(1,31-4,90)	<b>0,006</b>	2,56	(1,18-5,56)	<b>0,018</b>
Hasta 1 mes tras el alta	23 (15,4)	30 (26,3)	1,96	(1,06-3,60)	<b>0,031</b>	2,28	(1,10-4,69)	<b>0,026</b>
Atribuible (1 mes tras alta)	17 (11,4)	15 (13,2)	1,18	(0,56-2,47)	0,668	2,00	(0,85-4,73)	0,113
<b>Estancia hospitalaria (media nº días, IC 95%)</b>								
Total	21,7 (18,6 -24,9)	65,0 (60,3 - 69,7)	1,03	(1,02-1,03)	<b>&lt;0,001</b>	1,02	(1,01-1,03)	<b>&lt;0,001</b>
Post-adquisición	12,8 (11,2 - 14,5)	35,3 (31,6 - 38,9)	1,04	(1,02-1,05)	<b>&lt;0,001</b>	1,02	(1,01-1,04)	<b>0,002</b>

## 6.9 CARACTERÍSTICAS Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN FRENTE A COLONIZACIÓN

### 6.9.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SERVICIO DE INGRESO

El riesgo de infección fue estadísticamente superior en los pacientes con mayor edad, mayor estancia hospitalaria y estancia previa en UCI. Se colonizaron más frecuentemente los pacientes que ingresaron en UCI en algún momento (Tabla 59).

*Tabla 59. Características demográficas y servicio de ingreso de los pacientes portadores de EPC. Factores de riesgo de infección frente a colonización.*

	Colonización (n = 122) n %	Infección (n = 150) n %	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
				Análisis univariante		Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
<b>Datos demográficos</b>								
Edad, media (IC95%)	65,6 (63,8 - 67,5)	74,3 (72,9 - 75,7)	1,03	(1,01-1,04)	<b>&lt; 0,001</b>	-	-	-
Sexo (varón)	72 (59,0)	83 (55,3)	0,86	(0,53-1,40)	0,542	-	-	-
<b>Servicio de ingreso</b>								
S. Médico	55 (45,1)	98 (65,3)	-	-	-	-	-	-
S. Quirúrgico	10 (8,2)	25 (16,7)	1,40	(0,63-3,14)	0,409	1,57	(0,68-3,61)	0,287
UCI	57 (46,7)	27 (18,0)	0,27	(0,15-0,47)	<b>&lt; 0,001</b>	0,35	(0,18-0,66)	<b>0,001</b>
<b>Ingreso en UCI previo a adquisición o durante adquisición</b>								
	77 (63,1)	45 (30,0)	0,25	(0,15-0,42)	<b>&lt; 0,001</b>	0,31	(0,17-0,56)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Estancia previa a adquisición (media nº días, IC 95%)</b>								
Hospitalaria	25,1 (22,2 - 27,9)	35,9 (31,2 - 40,9)	1,01	(1,00-1,02)	<b>0,049</b>	1,01	(1,00-1,02)	<b>0,025</b>
UCI	19,4 (17,1 - 21,7)	32,6 (26,7 - 37,5)	1,02	(1,00-1,03)	<b>0,023</b>	1,02	(1,00-1,03)	<b>0,022</b>

S. Médico = Servicio Médico. S. Quirúrgico = Servicio Quirúrgico.

## 6.9.2 COMORBILIDAD

El riesgo de infección fue superior en los pacientes con mayor Índice de Charlson, fue además estadísticamente significativo en los pacientes con demencia, DM y neoplasia (Tabla 60).

Tabla 60. Comorbilidad en pacientes portadores de EPC. Factores de riesgo de infección frente a colonización.

Comorbilidad	Colonización (n = 122) n %	Infección (n = 150) n %	OR	IC 95%	P
Infarto de miocardio	22 (18,0)	20 (13,3)	0,70	(0,36-1,35)	0,286
Insuficiencia cardíaca	49 (40,2)	59 (39,3)	0,97	(0,59-1,57)	0,889
Enf vascular periférica	3 (2,5)	10 (6,7)	2,83	(0,76-10,53)	0,106
Accidente cerebrovascular	28 (23,0)	36 (24,0)	1,06	(0,60-1,86)	0,839
Hemiplejía	14 (11,5)	21 (14,0)	1,26	(0,61-2,59)	0,536
Demencia	30 (24,6)	54 (36,0)	1,72	(1,02-2,93)	<b>0,043</b>
Enfermedad pulmonar crónica	36 (29,5)	45 (30,0)	1,02	(0,61-1,73)	0,930
DM	28 (23,0)	54 (36,0)	1,89	(1,10-3,23)	<b>0,020</b>
DM Lesión órgano diana	11 (9,0)	23 (15,3)	1,83	(0,85-3,92)	0,117
Enfermedad renal moderada - grave	24 (19,7)	37 (24,7)	1,34	(0,75-2,39)	0,326
Enfermedad autoinmune	4 (3,3)	9 (6,0)	1,88	(0,57-6,27)	0,295
Úlcera digestiva	0	9 (6,0)			
Enfermedad hepática	20 (16,4)	21 (14,0)	0,83	(0,43-1,61)	0,583
Neoplasia	13 (10,7)	32 (21,3)	2,27	(1,13-4,56)	<b>0,018</b>
Trasplante (TOS + MO)	18 (14,8)	22 (14,7)	0,99	(0,51-1,95)	0,984
Inmunosupresión	21 (17,2)	32 (21,3)	1,30	(0,71-2,40)	0,394
<b>Índice de Charlson</b>					
Media (IC95%)	3,02 (2,81 - 3,24)	4,08 (3,85 - 4,31)	1,18	(1,07-1,31)	<b>0,001</b>
Sin comorbilidad	10 (8,2)	6 (4,0)	-		
Comorbilidad baja	49 (40,2)	45 (30,0)	1,53	(0,51-4,55)	0,444
Comorbilidad alta	63 (51,6)	99 (66,0)	2,62	(0,91-7,56)	0,075

Enf. = Enfermedad. DM = diabetes mellitus. TOS= trasplante órgano sólido. MO = Médula ósea.

### 6.9.3 CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO

Los pacientes con origen de la adquisición nosocomial presentaron menor riesgo de infección frente a colonización no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en otros factores relacionados con la atención sanitaria (Tabla 61).

Tabla 61. Contacto previo con el sistema sanitario. Factores de adquisición asociados a infección frente a colonización por EPC.

	Colonización (n = 122) n %	Infección (n = 150) n %	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
				Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson	
Ingreso año previo	63 (51,6)	90 (60,0)	1,40	(0,87-2,28)	0,167	1,03	(0,61-1,74)	0,901
Ingreso año previo UCI	10 (8,2)	16 (10,7)	1,34	(0,58-3,06)	0,491	1,40	(0,56-3,46)	0,471
Hospital de día	4 (3,3)	10 (6,7)	2,11	(0,64-6,89)	0,209	2,10	(0,62-7,15)	0,236
Residencia	33 (27,0)	56 (37,3)	1,61	(0,96-2,70)	0,072	0,95	(0,50-1,80)	0,884
Traslado	15 (12,3)	9 (6,0)	0,46	(0,19-1,08)	0,074	0,62	(0,24-1,56)	0,309
Hospital cuidados intermedios	4 (3,3)	5 (3,3)	1,02	(0,27-3,87)	0,980	0,74	(0,17-3,12)	0,680
<b>Procedimientos (un mes previo a adquisición)</b>								
Cirugía	3 (2,5)	3 (2,0)	0,81	(0,16-4,08)	0,798	0,64	(0,12-3,33)	0,599
Hemodiálisis	2 (1,6)	5 (3,3)	2,07	(0,39-10,85)	0,390	1,81	(0,32-10,10)	0,501
Endoscopia	1 (0,8)	2 (1,3)	1,64	(0,15-18,25)	0,690	1,74	(0,15-20,91)	0,661
Catéter venoso central	1 (0,8)	4 (2,7)	3,32	(0,37-30,05)	0,287	2,78	(0,29-26,59)	0,375
Sondaje vesical	15 (12,3)	29 (19,3)	1,71	(0,87-3,36)	0,120	1,23	(0,60-2,55)	0,571
<b>Número de procedimientos</b>								
Media (IC95%)	0,19 (0,15 - 0,23)	0,29 (0,25 - 0,33)	1,54	(0,92-2,59)	0,100	1,27	(0,74-2,17)	0,394
Ningún procedimiento	101 (82,8)	112 (74,2)				-		
1 -2 procedimientos	21 (17,2)	38 (25,3)	1,63	(0,90-2,96)	0,106	1,26	(0,67-2,39)	0,471
<b>Adquisición</b>								
ACS	23 (18,9)	73 (48,7)	-			-		
Nosocomial	98 (80,3)	74 (49,3)	0,24	(0,14-0,42)	< 0,001	0,29	(0,16-0,55)	< 0,001

ACS = Asociado a cuidados sanitarios de inicio comunitario.

#### 6.9.4 PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Los pacientes sometidos a procedimientos invasivos durante la hospitalización como la ventilación mecánica, catéteres venoso, arterial y urinario, cateterismo cardiaco y cirugía presentaron mayor riesgo de colonización (Tabla 62).

Tabla 62. Procedimientos invasivos realizados durante la hospitalización 3 meses previos a la adquisición. Factores de riesgo de infección frente colonización.

Procedimientos invasivos	Colonización (n = 122) n %	Infección (n = 150) n %	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Ventilación Mecánica	59 (48,4)	39 (25,8)	0,38	(0,23-0,62)	<b>&lt;0,001</b>	0,54	(0,30-0,98)	<b>0,043</b>
Traqueostomía	30 (24,6)	30 (19,9)	0,77	(0,43-1,36)	0,349	1,40	(0,73-2,71)	0,313
Catéter venoso central	71 (58,2)	50 (33,1)	0,36	(0,22-0,59)	<b>&lt;0,001</b>	0,50	(0,28-0,88)	<b>0,017</b>
Catéter arterial	72 (59,0)	47 (31,1)	0,32	(0,19-0,52)	<b>&lt;0,001</b>	0,42	(0,24-0,75)	<b>0,003</b>
Nutrición parenteral	22 (18,0)	21 (13,9)	0,74	(0,39-1,42)	0,352	1,34	(0,65-2,75)	0,434
Sonda nasogástrica	38 (31,1)	36 (23,8)	0,70	(0,41-1,19)	0,177	1,13	(0,62-2,08)	0,686
Sonda vesical	81 (66,4)	60 (39,7)	0,34	(0,21-0,56)	<b>&lt;0,001</b>	0,44	(0,25-0,76)	<b>0,004</b>
Endoscopia	9 (7,4)	15 (9,9)	1,40	(0,59-3,31)	0,458	2,17	(0,86-5,43)	0,099
Cateterismo cardiaco	23 (18,9)	6 (4,0)	0,18	(0,07-0,46)	<b>&lt;0,001</b>	0,19	(0,07-0,50)	<b>0,001</b>
Hemodiálisis	18 (14,8)	15 (9,9)	0,64	(0,31-1,33)	0,224	0,86	(0,40-1,85)	0,704
Tratamiento IS	16 (13,1)	18 (11,9)	0,90	(0,44-1,86)	0,766	1,49	(0,68-3,26)	0,321
Trasfusión	44 (36,1)	41 (27,2)	0,67	(0,40-1,12)	0,114	0,83	(0,48-1,43)	0,495
Cirugía	53 (43,4)	46 (30,5)	0,58	(0,35-0,95)	<b>0,027</b>	0,81	(0,47-1,40)	0,452
<b>Número de procedimientos</b>								
Media (IC95%)	4,39 (4,06 - 4,72)	2,83 (2,52 - 3,14)	0,90	(0,84-0,96)	<b>0,001</b>	0,95	(0,88-1,02)	0,151
Ninguno	34 (27,9)	84 (56,0)	-			-		
1-6 procedimientos	49 (40,2)	27 (18,0)	0,22	(0,12-0,41)	<b>&lt;0,001</b>	0,27	(0,14-0,53)	<b>&lt;0,001</b>
≥ 7 procedimientos	39 (32,0)	39 (26,0)	0,40	(0,22-0,73)	<b>0,003</b>	0,62	(0,31-1,23)	0,169

IS = inmunosupresor.

### 6.9.5 ANTIBIOTERAPIA PREVIA

No se encontró asociación estadística entre la exposición previa a antibióticos y el riesgo de infección (Tabla 63).

Tabla 63. Antibioterapia recibida al menos 3 días dentro de los 3 meses previos. Factores de riesgo de infección frente colonización.

Antibióterapia	Colonización (n = 122) n %	Infección (n = 150) n %	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	P
Quinolonas	40 (33,1)	54 (36,0)	1,14	(0,69-1,89)	0,613	1,45	(0,69-1,89)	0,177
Carbapemen	40 (33,1)	42 (28,0)	0,79	(0,47-1,32)	0,368	1,01	(0,47-1,32)	0,967
Amoxicilina-clavulánico	38 (31,4)	40 (26,7)	0,79	(0,47-1,35)	0,392	0,63	(0,47-1,35)	0,102
Piperacilina- Tazobactam	36 (29,8)	41 (27,3)	0,89	(0,52-1,51)	0,661	0,98	(0,52-1,51)	0,932
Linezolid	29 (24,0)	29 (19,3)	0,76	(0,42-1,36)	0,355	1,18	(0,42-1,36)	0,615
Cefalosporinas 3ª y 4ªg.	29 (24,0)	21 (14,0)	0,52	(0,28-0,96)	<b>0,035</b>	0,53	(0,28-0,96)	0,058
Glicopéptidos y Daptomicina	28 (23,1)	21 (14,0)	0,54	(0,29-1,01)	0,052	0,75	(0,29-1,01)	0,405
Tigeciclina, Aminoglucósidos y Colistina	20 (16,5)	19 (12,7)	0,73	(0,37-1,44)	0,368	1,12	(0,37-1,44)	0,761
Otros (Metronidazol / Fosfomicina)	7 (5,8)	12 (8,0)	1,42	(0,54-3,72)	0,478	1,52	(0,54-3,72)	0,419
<b>Número de antibióticos</b>								
Media (IC95%)	2,30 (2,11 - 2,49)	1,89 (1,74 - 2,05)	0,90	(0,80-1,02)	0,099	0,97	(0,80-1,02)	0,608
Más de 2 antibióticos	66 (54,1)	73 (48,7)	0,80	(0,50-1,30)	0,373	1,07	(0,50-1,30)	0,794

\*Cefalosporinas 3ª y 4ªg = Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación.

## 6.9.6 MICROBIOLOGÍA

Las EPC portadoras de carbapenemasas tipo OXA-48 se asociaron a mayor riesgo infección, coproducción de BLEE y de MDR, mientras que las VIM se asociaron con colonización. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al género y especie (Tabla 64).

Tabla 64. Características microbiológicas de las EPC. Factores de riesgo de infección frente colonización.

Microbiología	Colonización (n = 122) n %	Infección (n = 150) n %	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	P
<b>Género y especie</b>								
<i>Klebsiella spp</i>	91 (74,6)	122 (81,3)	1,48	(0,83-2,65)	0,181	1,13	(0,61-2,08)	0,699
<i>K. pneumoniae</i>	78 (63,9)	109 (72,7)	1,50	(0,90-2,51)	0,123	1,15	(0,66-2,00)	0,623
<i>K. oxytoca</i>	13 (10,7)	13 (8,7)	0,80	(0,35-1,79)	0,580	0,91	(0,38-2,17)	0,823
<i>Enterobacter spp</i>	18 (14,8)	17 (11,3)	0,74	(0,36-1,50)	0,403	1,05	(0,50-2,23)	0,892
<i>E. cloacae</i>	13 (10,7)	14 (9,3)	0,86	(0,39-1,91)	0,717	1,18	(0,51-2,72)	0,692
Otros <i>Enterobacter</i>	5 (4,1)	3 (2,0)	0,48	(0,11-2,04)	0,318	0,71	(0,16-3,24)	0,663
<i>E. coli</i>	3 (2,5)	8 (5,3)	2,23	(0,58-8,61)	0,240	2,67	(0,63-11,26)	0,182
Otros géneros	10 (8,2)	3 (2,0)	0,23	(0,06-0,85)	<b>0,030</b>	0,24	(0,06-0,94)	<b>0,041</b>
<b>Resistencia</b>								
<b>Tipo de carbapenemasa</b>								
OXA-48	49 (41,5)	100 (69,0)	-			-		
VIM	69 (56,5)	45 (31,0)	0,32	(0,19-0,53)	<b>&lt; 0,001</b>	0,43	(0,24-0,78)	<b>0,005</b>
BLEE	30 (24,6)	56 (37,3)	1,83	(1,08-3,10)	<b>0,025</b>	1,330	(0,76-2,33)	0,320
<b>Multirresistencia</b>								
No multirresistente	18 (14,8)	15 (10,0)	-			-		
MDR	26 (21,3)	78 (52,0)	3,60	(1,59-8,14)	<b>0,002</b>	2,96	(1,26-6,94)	<b>0,013</b>
XDR – PDR	78 (73,0)	57 (47,0)	0,88	(0,41-1,89)	0,737	0,83	(0,37-1,86)	0,653

BLEE = Betalactamasas de espectro extendido. MDR = multirresistente = XDR: extremadamente resistente. PDR = panresistente.

### 6.9.7 EVOLUCIÓN

Los pacientes con infección por EPC presentaron mayor recurrencia, mortalidad y mayor estancia hospitalaria post-adquisición (Tabla 65).

Tabla 65. Evolución de los pacientes con infección por EPC frente colonización. Reingreso, recurrencia mortalidad y estancia hospitalaria.

Evolución	Colonización (n = 122) n %	Infección (n = 150) n %	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Reingreso al mes	23 (18,9)	28 (18,7)	0,99	(0,54-1,82)	0,969	0,82	(0,43-1,55)	0,539
Recurrencia al año	1 (0,8)	27 (18,0)	26,56	(3,55-198,56)	< 0,001	25,90	(3,37-198,81)	0,002
<b>Mortalidad</b>								
En el ingreso	16 (13,1)	34 (22,7)	1,94	(1,01-3,72)	0,045	2,42	(1,21-4,84)	0,012
Hasta 1 mes tras el alta	18 (14,8)	40 (26,7)	2,10	(1,13-3,90)	0,018	2,44	(1,27-4,68)	0,007
<b>Estancia hospitalaria (media nº días, IC 95%)</b>								
Total	42,1 (37,7 - 46,5)	41,3 (36,8 - 45,9)	1,00	(1,00-1,00)	0,903	1,01	(1,00-1,01)	0,056
Post-adquisición	22,1 (19,0 - 25,2)	24,5 (21,6 - 27,3)	1,00	(0,99-1,01)	0,576	1,01	(1,00-1,02)	0,026



## 6.10 FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD

### 6.10.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SERVICIO DE INGRESO

La mortalidad se asoció estadísticamente con la adquisición en UCI (Tabla 66).

*Tabla 66. Características demográficas y servicio de ingreso de los pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.*

	Supervivientes (n = 110) n%	Éxito (n = 40) n%	OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	P
			Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
<b>Datos demográficos</b>								
Edad, media (IC95%)	74,0 (72,52 - 75,64)	74,9 (72,0 - 77,8)	1,00	(0,98-1,03)	0,786			-
Sexo (varón)	59 (53,6)	24 (60,0)	1,30	(0,62-2,70)	0,489			-
<b>Servicio de ingreso</b>								
S. Médico	78 (70,9)	20 (50,0)	-			-		
S. Quirúrgico	17 (15,5)	8 (20,0)	1,84	(0,69-4,86)	0,221	2,15	(0,78-5,93)	0,138
UCI	15 (13,6)	12 (30,0)	3,12	(1,26-7,71)	<b>0,014</b>	4,41	(1,49-13,04)	<b>0,007</b>
<b>Ingreso en UCI previo o durante adquisición</b>								
	27 (24,5)	18 (45,0)	2,52	(1,18-5,37)	<b>0,017</b>	3,64	(1,39-9,53)	<b>0,008</b>
<b>Estancia previa a adquisición (media nº días, IC 95%)</b>								
Hospitalaria	30,1 (24,8 - 35,5)	48,0 (38,7 - 57,4)	1,01	(1,00-1,02)	0,093	1,01	(1,00-1,02)	0,080
UCI	27,8 (20,9 - 34,7)	38,6 (29,9 - 47,4)	1,01	(0,99-1,03)	0,332	1,01	(0,99-1,03)	0,270

S. Médico = Servicio Médico. S. Quirúrgico = Servicio Quirúrgico.

## 6.10.2 COMORBILIDAD

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad con respecto a la comorbilidad de los pacientes infectados (Tabla 67).

*Tabla 67. Comorbilidad en pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.*

Comorbilidad	Supervivientes (n = 110) n%	Éxito (n = 40) n%	OR	IC (95%)	P
Infarto de miocardio	16 (14,5)	4 (10,0)	0,65	(0,20-2,08)	0,472
Insuficiencia cardiaca	40 (36,4)	19 (47,5)	1,58	(0,76-3,29)	0,219
Enf. vascular periférica	6 (5,5)	4 (10,0)	1,93	(0,51-7,21)	0,331
Accidente cerebrovascular	26 (23,6)	10 (25,0)	1,08	(0,46-2,49)	0,863
Hemiplejia	16 (14,5)	5 (12,5)	0,84	(0,29-2,46)	0,750
Demencia	41 (37,3)	13 (32,5)	0,81	(0,38-1,74)	0,591
Enfermedad pulmonar crónica	35 (31,8)	19 (25,0)	0,71	(0,31-1,62)	0,422
DM	40 (36,4)	14 (35,0)	0,94	(0,44-2,01)	0,878
DM Lesión órgano diana	17 (15,5)	6 (15,0)	0,97	(0,35-2,65)	0,946
E. renal moderada - grave	28 (25,5)	9 (22,5)	0,85	(0,36-2,00)	0,711
Enfermedad autoinmune	4 (3,6)	5 (12,5)	3,79	(0,96-14,89)	0,057
Úlcera digestiva	4 (3,6)	5 (12,5)	3,79	(0,96-14,89)	0,057
Enfermedad hepática	17 (15,5)	4 (10,0)	0,61	(0,19-1,93)	0,398
Neoplasia	25 (22,7)	7 (17,5)	0,72	(0,28-1,83)	0,491
Trasplante (TOS + MO)	16 (14,5)	6 (15,0)	1,04	(0,37-2,87)	0,945
Inmunosupresión	22 (20,0)	10 (25,0)	1,33	(0,57-3,13)	0,509
<b>Comorbilidad según Índice de Charlson</b>					
Media (IC95%)	4,22 (3,96 - 4,50)	3,70 (3,33 - 4,07)	0,93	(0,81-1,07)	0,319
Sin comorbilidad	4 (3,6)	2 (5,0)	-		
Comorbilidad baja	31 (28,2)	14 (35,0)	0,90	(0,15-5,52)	0,912
Comorbilidad alta	75 (68,2)	24 (60,0)	0,64	(0,11-3,71)	0,619

Enf. = Enfermedad. DM = diabetes mellitus. TOS= trasplante órgano sólido. MO = Médula ósea.

### 6.10.3 CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO

La adquisición nosocomial de la infección por EPC se asoció a mayor mortalidad. No se encontraron diferencias significativas en otros factores de adquisición relacionados con el contacto previo sanitario (Tabla 68).

*Tabla 68. Contacto previo con el sistema sanitario. Ingresos previos en el último año, procedimientos invasivos en el último mes y adquisición en pacientes con infección por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.*

	Supervivientes (n = 110) n%	Éxito (n = 40) n%	OR	IC (95%)	P	OR	IC (95%)	P
			Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
<b>Contacto previo S. sanitario</b>								
Ingreso año previo	70 (63,6)	20 (50,0)	0,57	(0,27-1,19)	0,134	0,58	(0,27-1,23)	0,156
Ingreso año previo UCI	14 (12,7)	2 (5,0)	0,36	(0,08-1,66)	0,191	0,41	(0,08-1,99)	0,268
Hospital de día	8 (7,3)	2 (5,0)	0,67	(0,14-3,30)	0,624	0,89	(0,17-4,67)	0,889
Residencia	41 (37,3)	15 (37,5)	1,01	(0,48-2,13)	0,980	0,95	(0,40-2,26)	0,900
Traslado	6 (5,5)	3 (7,5)	1,41	(0,33-5,91)	0,642	1,71	(0,37-7,85)	0,493
Hospital cuidados intermedios	4 (3,6)	1 (2,5)	0,68	(0,07-6,27)	0,733	0,86	(0,09-8,20)	0,894
<b>Procedimientos previos</b>								
Cirugía	3 (2,7)	0			-			
Hemodiálisis	5 (4,5)	0			-			
Endoscopia	0	2 (5,0%)			-			
Catéter venoso central	3 (2,7)	1 (2,5)	0,91	(0,09-9,06)	0,939	1,16	(0,11-12,11)	0,903
Sondaje vesical	25 (22,7)	4 (10,0)	0,38	(0,12-1,16)	0,090	0,33	(0,10-1,07)	0,065
<b>Número de procedimientos</b>								
Media (IC95%)	0,32 (0,27 - 0,37)	0,20 (0,14 - 0,26)	0,61	(0,28-1,35)	0,224	0,63	(0,28-1,43)	0,266
Ningún procedimiento	80 (72,7)	32 (80,0)	-		-			
1-2 procedimientos	30 (27,3)	8 (20,0)	0,67	(0,28-1,61)	0,367	0,68	(0,27-1,71)	0,416
<b>Adquisición</b>								
ACS	58 (54,2)	15 (37,5)	-		-			
Nosocomial	49 (45,8)	25 (62,5)	1,97	(0,94-4,15)	0,074	2,64	(1,10-6,35)	<b>0,030</b>

ACS = asociada a cuidados sanitario de inicio comunitario.

### 6.10.4 PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

La realización de procedimientos invasivos durante la hospitalización 3 meses previos a la adquisición se asoció estadísticamente con mayor mortalidad, presentando mayor riesgo cuanto se realizan  $\geq 7$  procedimientos (Tabla 69).

Tabla 69. Procedimientos invasivos realizados durante la hospitalización 3 meses previos a la adquisición en pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.

Procedimientos invasivos	Supervivientes (n = 110) n%	Éxito (n = 40) n%	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	p
Ventilación Mecánica	22 (20,0)	17 (42,5)	2,96	(1,35-6,46)	0,007	5,13	(1,80-14,64)	<b>0,002</b>
Traqueostomía	17 (15,5)	13 (32,5)	2,63	(1,14-6,10)	<b>0,024</b>	3,96	(1,35-11,63)	<b>0,012</b>
Catéter venoso central	30 (27,3)	20 (50,0)	2,67	(1,26-5,64)	<b>0,010</b>	4,37	(1,65-11,58)	<b>0,003</b>
Catéter arterial	28 (25,5)	19 (47,5)	2,65	(1,25-5,63)	<b>0,011</b>	4,03	(1,56-10,40)	<b>0,004</b>
Nutrición parenteral	12 (10,9)	9 (22,5)	2,37	(0,91-6,16)	0,076	3,04	(1,01-9,17)	<b>0,048</b>
Sonda nasogástrica	21 (19,1)	15 (37,5)	2,54	(1,15-5,64)	<b>0,022</b>	3,21	(1,27-8,08)	<b>0,013</b>
Sonda vesical	39 (35,5)	21 (52,5)	2,01	(0,97-4,19)	0,062	2,80	(1,14-6,88)	<b>0,025</b>
Endoscopia	10 (9,1)	5 (12,5)	1,43	(0,46-4,47)	0,540	1,45	(0,43-4,89)	0,552
Cateterismo cardiaco	3 (2,7)	3 (7,5)	2,89	(0,56-14,96)	0,205	2,91	(0,53-15,86)	0,217
Hemodiálisis	10 (9,1)	5 (12,5)	1,43	(0,46-4,47)	0,540	1,48	(0,46-4,84)	0,512
Tratamiento IS	11 (10,0)	7 (17,5)	1,91	(0,68-5,33)	0,217	2,35	(0,76-7,26)	0,139
Trasfusión	26 (23,6)	15 (37,5)	1,94	(0,89-4,21)	0,095	2,32	(0,98-5,50)	0,057
Cirugía	29 (16,4)	17 (42,5)	2,06	(0,97-4,40)	0,061	2,82	(1,15-6,93)	<b>0,024</b>
<b>Número de procedimientos</b>								
Media (IC 95%)	2,35 (2,01 - 2,69)	4,15 (3,47 - 4,83)	1,12	(1,03-1,23)	<b>0,012</b>	1,21	(1,07-1,37)	<b>0,003</b>
Ninguno	65 (59,1)	19 (47,5)	-			-		
1-6 procedimientos	22 (20,0)	5 (12,5)	0,78	(0,26-2,33)	0,653	1,01	(0,32-3,20)	0,980
$\geq 7$ procedimientos	23 (20,9)	16 (40,0)	2,38	(1,05-5,39)	0,038	3,67	(1,29-10,49)	<b>0,015</b>

IS = Inmunosupresor.

### 6.10.5 ANTIBIOTERAPIA PREVIA

Fue factor de riesgo para mortalidad la exposición previa a mayor número de antibióticos. Se asociaron estadísticamente con mayor mortalidad haber recibido en los 3 meses previos a la adquisición la administración de quinolonas, carbapenems, piperacilina tazobactam, antibióticos para cocos positivos resistentes (glicopéptidos y daptomicina) y antibióticos para gram negativos resistentes (tigeciclina, aminoglucósidos y colistina) como se observa en la Tabla 70.

Tabla 70. Antibioterapia recibida al menos 3 días dentro de los 3 meses previos a la adquisición en pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.

Antibióterapia	Supervivientes (n = 110) n%	Éxito (n = 40) n%	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	P	OR	IC (95%)	p
Quinolonas	34 (30,9)	29 (50,0)	2,24	(1,07-4,69)	<b>0,033</b>	2,43	(1,11-5,35)	<b>0,027</b>
Carbapemen	25 (22,7)	17 (42,5)	2,51	(1,16-5,42)	<b>0,019</b>	2,73	(1,20-6,21)	<b>0,016</b>
Amoxicilina-clavulánico	30 (27,3)	10 (25,0)	0,89	(0,39-2,04)	0,781	0,86	(0,37-1,99)	0,725
Piperacilina-Tazobactam	25 (22,7)	16 (40,0)	2,27	(1,05-4,91)	<b>0,038</b>	2,59	(1,11-6,07)	<b>0,028</b>
Linezolid	18 (16,4)	11 (27,5)	1,94	(0,82-4,57)	0,131	2,22	(0,84-5,85)	0,109
Cefalosporinas 3ª y 4ªg.	14 (12,7)	7 (17,5)	1,45	(0,54-3,91)	0,458	1,53	(0,55-4,24)	0,410
Glicopéptidos y Daptomicina	9 (8,2)	12 (30,0)	4,81	(1,84-12,56)	<b>0,001</b>	6,93	(2,26-21,21)	<b>0,001</b>
Tigeciclina, Aminoglucósidos y Colistina	9 (8,2)	10 (25,0)	3,74	(1,39-10,05)	<b>0,009</b>	4,88	(1,55-15,30)	<b>0,007</b>
Otros (Metronidazol / Fosfomicina)	7 (6,4)	5 (12,5)	2,10	(0,63-7,05)	0,229	2,09	(0,61-7,12)	0,238
<b>Número de antibióticos</b>								
Media (IC95%)	1,58 (1,42 - 1,74)	2,75 (2,39 - 3,11)	1,35	(1,12-1,62)	<b>0,002</b>	1,47	(1,17-1,85)	<b>0,001</b>
Más de 2 antibióticos	46 (41,8)	27 (67,5)	2,89	(1,35-6,19)	<b>0,006</b>	3,74	(1,56-8,98)	<b>0,003</b>

\*Cefalosporinas 3ª y 4ªg = Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación.

### 6.10.6 MICROBIOLOGÍA

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad con respecto al género o especie de la EPC. Fueron factores de mortalidad presentar infección por EPC con resistencia a imipenem, resistencia a los 3 carbapenem y CMI  $\geq 8$  mg/L para imipenem y meropenem. Además, fueron factores de mortalidad la presencia de resistencia a amikacina, resistencia a todos los aminoglucósidos, colistina y el tipo de carbapenemasa tipo VIM. No se

Ilduara Pintos Pascual  
**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS**

encontró diferencias estadísticamente significativas en relación a la presencia de BLEE y multirresistencia (Tabla 71).

Tabla 71. Características microbiológicas de las EPC en pacientes infectados. Género, especie y resistencias. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.

Microbiología	Supervivientes (n = 110) n%	Éxito (n = 40) n%	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	P
<b>Género y especie</b>								
<i>Klebsiella spp</i>	87 (79,1)	35 (87,5)	1,85	(0,65-5,25)	0,248	2,07	(0,69-6,20)	0,191
<i>K. pneumoniae</i>	79 (71,8)	30 (75,0)	1,18	(0,51-2,69)	0,699	1,13	(0,46-2,76)	0,792
<i>K. oxytoca</i>	8 (7,3)	5 (12,5)	1,82	(0,56-5,94)	0,320	2,68	(0,73-9,82)	0,136
<i>Enterobacter spp</i>	13 (11,8)	4 (10,0)	0,83	(0,25-2,71)	0,756	0,78	(0,23-2,66)	0,687
<i>E. cloacae</i>	11 (10,0)	3 (7,5)	0,73	(0,19-2,76)	0,643	0,67	(0,17-2,62)	0,561
Otros <i>Enterobacter</i>	2 (1,8)	1 (2,5)	1,38	(0,12-15,70)	0,793	1,48	(0,13-17,43)	0,754
<i>E. coli</i>	7 (6,4)	1 (2,5)	0,38	(0,04-3,17)	0,369	0,34	(0,04-2,91)	0,326
Otros géneros	3 (2,7)	0	-		-			
<b>Resistencia</b>								
<b>Resistencia a antibióticos</b>								
Piperacilina - Tazobactam	76 (69,1)	29 (72,5)	1,18	(0,53-2,63)	0,687	1,16	(0,51-2,60)	0,726
Cefalosporinas de 3ª g.	94 (85,5)	36 (90,0)	1,53	(0,48-4,89)	0,472	1,65	(0,50-5,47)	0,409
Cefalosporinas de 4ª g.	85 (83,3)	26 (78,8)	0,74	(0,28-1,99)	0,554	0,79	(0,29-2,16)	0,646
Aztreonam	65 (83,3)	21 (87,5)	1,40	(0,36-5,39)	0,625	1,48	(0,37-5,99)	0,582
Ertapenem	97 (89,0)	33 (82,5)	0,58	(0,21-1,61)	0,297	0,55	(0,20-1,55)	0,259
Imipenem	31 (28,2)	19 (47,5)	2,31	(1,09-4,87)	<b>0,028</b>	2,48	(1,09-5,63)	<b>0,030</b>
Imipenem CMI ≥ 8 mg/L	22 (20,0)	15 (37,5)	2,40	(1,09-5,30)	<b>0,030</b>	2,41	(1,03-5,66)	<b>0,044</b>
Meropenem	28 (28,9)	15 (41,7)	1,76	(0,79-3,90)	0,163	1,74	(0,75-4,06)	0,199
Meropenem CMI ≥ 8 mg/L	19 (19,8)	13 (36,1)	2,29	(0,98-5,33)	0,055	2,41	(0,98-5,93)	0,054
<b>Resistente a los 3</b>								
Carbapenems	20 (20,8)	15 (41,7)	2,71	(1,19-6,20)	<b>0,018</b>	2,41	(0,98-5,93)	<b>0,054</b>
Amikacina	11 (10,9)	10 (26,3)	2,92	(1,12-7,60)	<b>0,028</b>	3,39	(1,19-9,62)	<b>0,022</b>
Gentamicina	65 (59,1)	25 (62,5)	1,15	(0,55-2,43)	0,706	1,14	(0,54-2,42)	0,733
Tobramicina	73 (67,0)	28 (70,0)	1,15	(0,52-2,52)	0,726	1,17	(0,53-2,61)	0,694
<b>Resistencia a los 3 aminoglucósidos</b>								
Tigecilina	6 (12,0)	1 (4,3)	0,33	(0,04-2,94)	0,323	0,36	(0,04-3,38)	0,375
Colistina	10 (18,9)	10 (52,6)	2,19	(1,24-3,85)	<b>0,007</b>	2,33	(1,22-4,43)	<b>0,010</b>
Fosfomicina	29 (34,9)	11 (37,9)	1,07	(0,69-1,65)	0,772	1,02	(0,65-1,60)	0,921
Quinolonas	100 (90,9)	37 (92,5)	1,23	(0,32-4,73)	0,760	1,26	(0,32-4,95)	0,743
<b>Tipo de carbapenemasa</b>								
OXA-48	80 (74,1)	20 (54,1)	-					
VIM	28 (25,9)	17 (45,9)	2,43	(1,12-5,28)	<b>0,025</b>	3,47	(1,30-9,28)	<b>0,013</b>
BLEE	42 (38,2)	14 (35,0)	0,87	(0,41-1,85)	0,722	0,92	(0,42-2,00)	0,825
<b>Multirresistencia</b>								
No multirresistente	12 (10,9)	3 (7,5)	-					
MDR	58 (52,7)	20 (50,0)	1,38	(0,35-5,39)	0,644	1,33	(0,34-5,25)	0,683
XDR – PDR	40 (36,4)	17 (42,5)	1,70	(0,42-6,80)	0,453	1,57	(0,39-6,35)	0,527

\*Cefalosporinas 3ª y 4ª g = Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación. BLEE = Betalactamasas de espectro extendido. MDR = multirresistente = XDR: extremadamente resistente. PDR = panresistente.

### 6.10.7 CLÍNICA

Las ITU se asociaron con menor mortalidad y las infecciones respiratorias con mayor mortalidad. También se encontró mayor mortalidad en los pacientes con shock séptico y mayor puntuación en la escala SOFA (Tabla 72).

Tabla 72. Tipo de infección y gravedad en pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.

Clínica	Supervivientes (n = 110) n%	Éxito (n = 40) n%	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	P
<b>Tipo de Infección</b>								
ITU	74 (67,3)	18 (45,0)	0,40	(0,19-0,83)	<b>0,015</b>	0,40	(0,18-0,86)	<b>0,020</b>
I. Respiratoria	13 (11,8)	11 (27,5)	2,83	(1,15-6,99)	<b>0,024</b>	2,87	(1,08-7,62)	<b>0,034</b>
IPPB	14 (12,7)	5 (12,5)	0,98	(0,33-2,92)	0,970	0,92	(0,31-2,80)	0,888
Intraabdominal	12 (10,9)	5 (12,5)	1,17	(0,38-3,55)	0,786	1,33	(0,42-4,20)	0,622
Bacteriemia	24 (21,8)	7 (17,5)	0,80	(0,31-2,05)	0,645	0,86	(0,32-2,31)	0,771
<b>Gravedad</b>								
Escala SOFA (media, IC 95%)	1,35 (1,17 - 1,53)	3,41 (2,79 - 4,03)	1,32	(1,13-1,54)	<b>0,001</b>	1,32	(1,13-1,56)	<b>0,001</b>
Sepsis	25 (22,9)	15 (28,5)	2,10	(0,96-4,60)	0,064	2,13	(0,94-4,82)	0,070
Shock séptico	7 (6,4)	8 (20,5)	3,76	(1,26-11,20)	<b>0,017</b>	3,59	(1,19-10,86)	<b>0,024</b>

ITU = Infección del tracto urinario. IPPB = Infección de piel y partes blandas.

### 6.10.8 TRATAMIENTO

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la adecuación del tratamiento empírico, dirigido, la pauta recibida (monoterapia o tratamiento combinado) o con el retraso en inicio del tratamiento. Con respecto al antibiótico utilizado, la tigeciclina se asoció con mayor riesgo de mortalidad (Tabla 73).

Tabla 73. Tratamiento de los pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.

Tratamiento	Supervivientes (n = 110) n%	Éxito (n = 40) n%	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	P	OR	IC (95%)	P
<b>Pauta</b>								
<b>Adecuación</b>								
Empírico	24 (21,8)	9 (22,5)	1,10	(0,46-2,63)	0,833	1,16	(0,47-2,84)	0,748
Dirigido	72 (65,5)	27 (67,5)	1,10	(0,51-2,37)	0,815	1,23	(0,54-2,80)	0,625
Sin tratamiento activo	37 (33,6)	13 (32,5)	-					
Con tratamiento activo	73 (66,4)	27 (67,5)	1,05	(0,49-2,28)	0,896	1,19	(0,52-2,71)	0,688
Monoterapia	47 (64,4)	13 (48,1)	-					
Tratamiento combinado	26 (35,6)	14 (51,9)	1,95	(0,80-4,76)	0,144	1,83	(0,72-4,64)	0,203
Incluye carbapenem	23 (31,5)	12 (44,4)	1,74	(0,70-4,30)	0,231	1,72	(0,67-4,44)	0,260
<b>Retraso en inicio de tratamiento</b>								
Desde recogida muestra clínica	3,9 (3,3 - 4,5)	3,4 (2,7- 4,1)	0,97	(0,88-1,08)	0,621	0,98	(0,88-1,08)	0,659
Desde fecha de antibiograma	1,1 (0,6 - 1,6)	0,9 (0,4 - 1,4)	0,99	(0,87-1,11)	0,818	0,99	(0,88-1,12)	0,879
<b>Antibiótico</b>								
Carbapenems	50 (45,5)	23 (57,5)	1,62	(0,78-3,37)	0,194	2,03	(0,88-4,71)	0,098
Empírico	31 (28,2)	15 (37,5)	1,53	(0,71-3,28)	0,275	1,72	(0,74-4,02)	0,208
Dirigido	42 (38,2)	17 (42,5)	1,20	(0,57-2,50)	0,632	1,36	(0,61-3,05)	0,448
Fosfomicina	28 (25,5)	8 (20,0)	0,73	(0,30-1,78)	0,490	0,79	(0,32-1,93)	0,600
Empírico	3 (2,7)	1 (2,5)	0,91	(0,09-9,06)	0,939	1,01	(0,10-10,39)	0,992
Dirigido	28 (25,5)	8 (20,0)	0,73	(0,30-1,78)	0,490	0,79	(0,32-1,95)	0,612
Tigeciclina	17 (15,5)	12 (30,0)	2,34	(1,00-5,49)	<b>0,050</b>	2,48	(0,98-6,27)	0,056
Empírico	2 (1,8)	2 (5,0)	2,84	(0,39-20,89)	0,305	2,92	(0,38-22,49)	0,303
Dirigido	17 (15,5)	11 (27,5)	2,08	(0,87-4,93)	0,098	2,15	(0,83-5,53)	0,113
Aminoglucósido	13 (11,8)	6 (15,0)	1,32	(0,46-3,74)	0,605	1,27	(0,43-3,76)	0,665
Empírico	2 (1,8)	1 (2,5)	1,38	(0,12-15,70)	0,793	1,83	(0,14-24,34)	0,645
Dirigido	12 (10,9)	6 (15,0)	1,44	(0,50-4,14)	0,497	1,45	(0,48-4,34)	0,510
Colistina	6 (5,5)	4 (10,0)	1,93	(0,51-7,21)	0,331	2,16	(0,53-8,82)	0,282
Empírico	2 (1,8)	2 (5,0)	2,84	(0,39-20,89)	0,305	2,75	(0,35-21,33)	0,334
Dirigido	4 (3,6)	3 (7,5)	2,15	(0,46-10,05)	0,331	2,71	(0,53-13,94)	0,233



### 6.10.9 ESTANCIA HOSPITALARIA

No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto la mortalidad y la estancia hospitalaria total y posterior a la infección.

*Tabla 74. Estancia hospitalaria total y posterior de los pacientes infectados por EPC. Factores pronósticos de mortalidad hasta un mes tras el alta hospitalaria.*

Estancia Hospitalaria (media nº días, IC 95%)	Supervivientes (n = 110) n %	Éxitus (n = 40) n %	Análisis univariante			Análisis ajustado por Edad, Sexo e Índice de Charlson		
			OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	P
Total	37,4 (32,3 - 42,6)	52,2 (42,9 - 62,4)	1,00	(1,00-1,01)	0,155	1,01	(1,00-1,01)	0,105
Post - adquisición	24,5 (21,0- 28,0)	24,3 (19,7 - 28,9)	1,00	(0,99-1,01)	0,975	1,00	(0,99-1,01)	0,871

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

## 7 DISCUSIÓN

Este trabajo describe las características de una muestra importante de pacientes que adquirieron infección o colonización por EPC en un hospital de tercer nivel. Se analizaron los factores de adquisición se asocian más frecuentemente a la adquisición ACS y a la nosocomial, las diferencias epidemiológicas entre los tipos principales de carbapenemasas, así como los factores de riesgo de infección frente a colonización y de mortalidad.

Podemos distinguir dos poblaciones diferentes que pueden presentar colonización o infección por EPC. Aquellos pacientes de edad avanzada con un Índice de Charlson elevado a costa de comorbilidades asociadas a la edad, que frecuentemente presentaron ITU con adquisición ACS, con antecedente de sondaje vesical, por *K.pneumoniae* y *E.coli* portadora de OXA - 48 y BLEE. A pesar de que esta población se asoció infección por EPC frente a colonización, no recibió tratamiento antibiótico correcto frecuentemente, presentando con más frecuencia sepsis y recurrencia pero no mayor mortalidad. Y otra población más joven, frecuentemente hombres, con ingreso en UCI o Servicios Quirúrgicos, que habitualmente se colonizaron por EPC tipo VIM y cuyos factores de riesgo de adquisición fueron la antibioterapia previa, trasplante y procedimientos que se realizan habitualmente en UCI. En caso de presentar infección, estos pacientes presentaron más frecuentemente infecciones respiratorias o intraabdominales, que se trataron con pautas antibióticas correctas frecuentemente y que a pesar de ello presentaron mayor mortalidad y estancia hospitalaria.

### 7.1 POBLACIÓN Y LUGAR DE ADQUISICIÓN

#### 7.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En nuestro estudio, la media de edad de los pacientes fue de 70,4 años (IC 95% 68,2 -72,7) siendo superior a la de otros estudios publicados(49,72,76,86,87,100–102)donde la media de edad se encontró entre los 61 y 66 años. No obstante, en estudios donde se incluyeron alta proporción de ITU, la edad de la población fue similar a la de nuestro estudio (3,26,61,103–105) o incluso fue superior en aquellos estudios que solo incluyeron ITU (64,66,83,85,106). En la mayoría de estudios se encontró mayor proporción de pacientes del género masculino frente a femenino, en una proporción similar a nuestro estudio (57% varones)

(3,26,49,72,76,86,87,100–104,107), salvo en aquellos estudios donde solo se incluyeron pacientes con ITU donde predominaba el género femenino(64,66,83,85,105,106).

### 7.1.2 SERVICIO DE INGRESO

El 56,3 % de los pacientes con infección o colonización por EPC ingresaron en Servicios Médicos, el 30,9% en UCI y en Servicios Quirúrgicos el 12,9%. Esta proporción fue similar en la mayoría de estudios (3,26,64,85,101,102) En aquellos trabajos que incluyeron otros tipos de infecciones además de la bacteriemia, se encontró mayor proporción de pacientes que ingresaron en Servicios Médicos. En estudios donde se incluyó exclusivamente bacteriemias, se encontró una proporción superior de pacientes que ingresaron en UCI (72,76). Por otro lado, *Capone 2012*(103), que incluyó infecciones en diversas localizaciones pero con pacientes con mayor comorbilidad, la mayor proporción de pacientes ingresaron en UCI.

### 7.1.3 COMORBILIDAD

La media de Índice de Charlson fue 3,6 (IC 95% 3,4-3,8), siendo superior a la de otros estudios donde la media fue en torno a 1-2 (26,64,72,76,86). Por el contrario, en estudios donde se incluyeron además de bacteriemias, otros tipos de infecciones el Índice de Charlson fue similar o superior a nuestro estudio(103–105,107). En el estudio de *Tumbarello 2015*(3), se encontró una proporción del 51,3% de pacientes con alta comorbilidad (Índice  $\geq 3$ ), resultado similar a nuestro caso (59,6%). Por otro lado, *Madueño* (87), en su estudio realizado en un hospital de tercer nivel de ámbito nacional, se estudió una población con comorbilidad similar a la de nuestro estudio con un Índice de Charlson de 4 (DE 2,4) y la población del estudio de *Van Duin* (85) presentó un índice de 3 con un rango intercuartílico (RIQ)de 2-5.

Las comorbilidades más frecuentes en la población de nuestro estudio fueron la insuficiencia cardiaca (39,7%), la demencia (30,9%) y la DM (30,1%). En muchos de los estudios no se incluyó la información acerca de la presencia de insuficiencia cardiaca. *Shilo* (66) en su estudio encontró un 36% de pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca. Otros estudios como los de *Tumbarello 2015*(3), *Schwaber* (48),*Messina*(105) y *Swaminathan*(49) incluyeron

antecedentes englobados en “enfermedades cardiovasculares” siendo la comorbilidad más frecuente con un 41,6%, 60%, 56% y 61% respectivamente. En el estudio de *López-González*, que se realizó en un hospital de tercer nivel de ámbito nacional (64), se analizó todas las comorbilidades incluidas en el Índice de Charlson en los pacientes con infección o colonización urinaria por EPC. Las comorbilidades más frecuentes encontradas en este estudio fueron la insuficiencia cardíaca, la demencia y la enfermedad tumoral en un 20,8% cada una de ellas. La proporción del resto de patologías fue similar a nuestro estudio, con la salvedad de que la DM no fue tan frecuente (13,8%) y que presentaron menor carga de comorbilidad global (Índice de Charlson  $\leq 3$  el 66,6%). La demencia y otras enfermedades neurológicas como el accidente cerebrovascular y la hemiplejía, tampoco fue analizada en muchos de los estudios. En el estudio de *Shilo* (66) el 54% presentaba antecedentes de demencia y el 36,3% en el estudio de *Borer* (61). No obstante, en el estudio de *López-González* (64) y en el de *Tumbarello 2015* (3) la frecuencia de estas enfermedades fue menor que en nuestro trabajo. Por otro lado, en el estudio de *Schwaber* (48) la presencia de enfermedades neurológicas de forma global fue del 42% y en el de *Swaminathan* (49) del 31%. La DM fue la patología más frecuente en la mayoría de los estudios, estando presente en un tercio de los pacientes de forma constante (3,26,48,49,66,87,100,101,103). En nuestra muestra, el 16,5% de los pacientes presentaron enfermedad neoplásica de forma similar a la de otros trabajos (3,26,49,64,66,72,100,102,103,105). En varios estudios no se incluyó la información sobre la presencia de trasplante o inmunosupresión, en aquellos que se analizó presentaron resultados variables (3,49,66,100,102,103).

#### 7.1.4 CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO, LUGAR DE ADQUISICIÓN Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

En nuestro hospital, en el 63,2% la adquisición de la EPC fue nosocomial, en el 35,3% fue ACS y en 4 casos estrictamente comunitaria. En el estudio multicéntrico nacional de *Palacios – Baena* (8), que incluyó colonizaciones e infecciones por EPC en distintas localizaciones, se obtuvieron resultados superponibles: 60% nosocomial, 37% ACS y 3% comunitaria estricta. En los estudios donde se incluyó exclusivamente bacteriemias la proporción de pacientes con adquisición nosocomial que es del 80-90% (76,87,101,107). En el estudio de *Tumbarello 2015* (3) la adquisición fue en un 88,5% nosocomial, no obstante, a pesar de incluir diferentes

localizaciones de infección, el 67,6% de las infecciones fueron bacteriemias. En estudios donde se incluyó solamente ITU la proporción de pacientes con adquisición ACS fue superior a la nosocomial (63,106).

El 56% de los pacientes habían estado ingresados en el último año, resultados similares se obtuvieron en los estudios de *Tumbarello*(3,72). En el caso del estudio de *Madueño*(87) fue del 61% en los últimos 3 meses. Este porcentaje fue superior (91,8%) en el estudio de *Capone* (103).

El 21,6% de los pacientes se sometieron a algún procedimiento ambulatorio previamente, siendo el procedimiento más frecuentemente realizado en el último mes el sondaje vesical (16,2%). En la gran mayoría de la literatura revisada, se analizó de forma global la exposición a procedimientos en los últimos meses sin clasificar la realización previa al ingreso o durante el ingreso, no obstante en el estudio de *López-González*(64) el 13,9% de los pacientes fueron portadores de sonda vesical permanente.

En relación a los pacientes con adquisición ACS, el 71,9% había tenido un ingreso hospitalario en el último año, el 67,7% de los pacientes procedían de residencias de ancianos, el 5,2% recibían terapia intravenosa en el hospital de día y el 3,1% estaban en diálisis. En estudio de *Palacios – Baena*(26) entre los pacientes con adquisición ACS, el 60% habían estado ingresados en el último año, el 42% procedían de residencia de ancianos, el 11,5% fueron atendidos en hospital de día y el 2% recibieron diálisis. En este aspecto, en nuestro trabajo obtuvimos resultados similares con la salvedad de que en nuestra muestra una mayor proporción de pacientes provenían de residencia. Esto probablemente es debido al gran número de residencias que atiende nuestro hospital, siendo nuestro resultado similar al del Hospital de El Escorial (67,3%) que atiende pacientes del mismo área(106) y los estudios de *Shilo* (66) y *Van Duin* (85), donde se incluyen exclusivamente muestras de orina, en estos casos el 51% y el 55% de los pacientes provenían de residencia respectivamente. En el estudio de *Borer*(61), que estudia el riesgo de desarrollar infección a partir de colonización, el 52,5% de los pacientes provenían de residencia y en el estudio de *Messina*(105) un 55%.

La estancia hospitalaria media previa a la adquisición fue de 29,7 días (IC 95% 27,9 - 32,2). *Palacios – Baena* (8) encontró una media de 26 días con RIQ de 15 – 45 días, *Paño – Pardo* 2013(104) de 33 días (rango 2-167), *Madueño*(87) de 29,8 días con Desviación Estándar (DE)

46,2 días, *Tumbarello 2015*(3) de 21 días (RIQ 10 - 36 días), *Swaminathan*(49) de 25,6 (DE 28,1) y *Capone*(103) de 15 días (RIQ 8 – 32).

Durante la hospitalización y en los 3 meses previos a la adquisición de la EPC, el 89,5% de los pacientes se sometieron al menos a un procedimiento invasivo. El procedimiento que se realizó más frecuentemente fue el sondaje vesical 82%, seguido de la colocación de catéter venoso central en el 70,3%. Además, el 57,6 % fueron sometidos a intervención quirúrgica, el 57% a ventilación mecánica, sonda nasogástrica 43%, tratamiento inmunosupresor 19,2%, diálisis 19,2% y el 14% a procedimientos endoscópicos digestivos. En los estudios con características similares al nuestro se obtienen resultados similares (3,64,66,72,87,103).

### 7.1.5 ANTIBIOTERAPIA PREVIA

El 76,1% de los pacientes recibieron al menos un antibiótico durante más de 3 días consecutivos dentro de los 3 meses previos a la adquisición, resultados similares se obtuvieron en otros estudios (26,64,66,104). En estudios en los que predomina la adquisición nosocomial, esta exposición fue superior al 85% (3,72,103,108). El estudio de casos y controles de *Schwaber*(48) fue de los primeros que relacionó la adquisición de EPC con la exposición previa a antibioterapia (carbapenems, aminoglucósidos y quinolonas entre otros). En este estudio, la exposición previa a antibióticos fue del 83%. El grupo antibiótico que más frecuentemente se expusieron los pacientes de nuestra muestra fueron a las quinolonas (34,6%) seguido de los carbapenems (30,5%), porcentajes similares de éstos y otros antibióticos se obtuvieron en estudios similares (26,48,49,103).

## 7.2 FACTORES DE ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL FRENTE ACS

Son escasos los estudios que comparan los pacientes con adquisición nosocomial frente a los pacientes con adquisición ACS (109). Al tratarse de un estudio no controlado, no pudimos establecer los factores de adquisición de EPC. No obstante, el objetivo que se planteó fue establecer qué factores conocidos se encuentran más frecuentemente entre los pacientes con adquisición nosocomial frente ACS.

### 7.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y SERVICIO DE INGRESO

Los pacientes con adquisición ACS presentaron mayor edad y fueron más frecuentemente del género femenino, mientras que los pacientes con adquisición nosocomial fueron más jóvenes y del género masculino siendo estas diferencias estadísticamente significativas. El 51% de los pacientes con adquisición ACS fueron mujeres, con una edad media de 81,4 años (IC 95% 80,0 – 82,8) mientras que en los pacientes con adquisición nosocomial el 62,8% fueron varones, con una media de edad de 64,4 años (IC 95% 66,0 - 65,7). En el estudio de *Hung-Jen*(109), que comparó las características de los pacientes con adquisición de las EPC nosocomial frente a ACS, el 87% de los pacientes con adquisición ACS tuvieron más de 65 años y el 60,9% fueron mujeres, mientras que los pacientes con adquisición nosocomial fueron del género masculino en un 70,9% y tuvieron más de 65 años el 58,2%, siendo las diferencias estadísticamente significativas. En los estudios de *López-Dosil*(106) y *López-González*(64) donde se incluyó mayor proporción de pacientes con adquisición ACS tuvieron mayor edad y fueron más frecuentemente del género femenino. Por el contrario, los estudios (3,76,87,101,103,108) donde la gran mayoría de los pacientes presentaron adquisición nosocomial, fueron más frecuentemente del género masculino y presentaron una media de edad de entre los 63 y 68 años. Los pacientes con adquisición ACS ingresaron en su mayoría en Servicios Médicos (64) y los pacientes con adquisición nosocomial ingresaron más frecuentemente en UCI y Servicios Quirúrgicos (3,76,86,87,101,103,107).

### 7.2.2 COMORBILIDAD, CONTACTO PREVIO CON EL SISTEMA SANITARIO Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Los pacientes con adquisición ACS presentaron mayor comorbilidad (se asoció de forma estadísticamente significativa la hemiplejía, demencia y mayor Índice de Charlson), más hospitalizaciones previas, procedían de residencia más frecuentemente y se sometieron a mayor número de procedimientos invasivos ambulatorios, sobre todo el sondaje vesical. Los pacientes que adquirieron la EPC en el ambiente nosocomial ingresaron más frecuentemente en UCI y Servicios Quirúrgicos. En este contexto, estuvieron más expuestos a antibioterapia



previa y a procedimientos invasivos durante la hospitalización. Además, presentaron más frecuentemente trasplante de órganos e inmunosupresión.

En el estudio de *Hung-Jen*(109), no se incluyó el Índice de Charlson ni la presencia de patología neurológica, pero sí se analizó el antecedente de inmunosupresión que se encontró más frecuentemente en el grupo de pacientes que adquirieron la EPC nosocomial (36,4%) frente ACS (13%) aunque la diferencia no alcanzó la significación ( $p < 0,073$ ). Con respecto a los procedimientos invasivos en el estudio de *Hung-Jen*(109), se asociaron de forma significativa a adquisición nosocomial la endoscopia y la cirugía previa. No se encontró otra bibliografía que estableciera las diferencias entre los pacientes con adquisición nosocomial frente ACS.

Encontramos una proporción importantes de pacientes que adquirieron la EPC durante su estancia en UCI posterior al trasplante. En el estudio *Patel*(52) observaron que los pacientes trasplantados tuvieron mayor riesgo de adquisición de EPC, sobre todo en el periodo inmediato postrasplante. En nuestro estudio, no se revisó este periodo de tiempo dado que se escapa a los objetivos de este trabajo. En este estudio(52), además, se establecieron otros factores de riesgo de infección por *K.pneumoniae* portadora de carbapenemasas frente a *K.pneumoniae* sensible. Se asoció con infección por EPC: el uso previo de ventilación mecánica, la estancia prolongada previa, y el uso previo de cefalosporinas y carbapemens.

### 7.2.3 ANTIBIOTERAPIA PREVIA

En el estudio de *Papadimitriou*(108), que incluyó exclusivamente pacientes con colonización en UCI, encontró como factores independientes de adquisición de *Klebsiella* resistente frente a *Klebsiella* sensible, la administración en los 6 meses previos de carbapenems y de betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas. En este estudio, la frecuencia de uso de carbapenems (88,5%) y quinolonas (71,2%) fue superior a la que recibieron en nuestro estudio los pacientes con adquisición nosocomial (41,5% y 45% respectivamente) probablemente por incluir mayor periodo de tiempo de administración de antibióticos previo a la adquisición. En el estudio de *Swaminathan* (49) de casos y controles asoció también de forma independiente la administración previa de antibioterapia para la adquisición nosocomial de EPC.

## 7.3 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

### 7.3.1 MUESTRAS, GÉNERO, ESPECIE Y TIPO DE CARBAPENEMASA

El 61,7% de las EPC se identificaron en muestras clínicas. La muestra más frecuente fue el urocultivo (60%), resultados similares se obtuvieron en estudios similares(6,27,42).

Encontramos que la especie más frecuente fue *K. pneumoniae* (62,7%), seguido de *E. cloacae*(10,1%) y *E.coli* (6,6%). Los tipos más frecuentes de carbapenemasa fueron OXA-48 (53,8%) y VIM (43%). Resultados similares se encuentran en la mayoría de estudios nacionales(5,6,26,27,35,41,42,83,86,104,106).Por ejemplo, en el estudio multicéntrico nacional de *Palacios – Baena*(26) que incluyó colonizaciones y diferentes localizaciones de infección por EPC, se obtuvieron los siguientes resultados: *K. pneumoniae* fue la bacteria más frecuente (73,5%), seguido de *E. cloacae* (9,8%) y *E. coli* (9%). El 74,7% de las EPC eran tipo OXA-48, el 22 % fueron VIM, el 2% KPC y el 2% IMP.

En el 77,8% de las carbapenemasas tipo OXA-48 se encontraron en la especie *K. pneumoniae* y el 9,4% en *E. coli*. El tipo VIM se encontró en un 16,9% en *E. cloacae* y en un 17,6% en *K.oxytoca*.En el estudio multicéntrico nacional de *Oteo 2015*(27)que comparó las EPC tipo OXA-48 frente VIM, obtuvo los siguientes resultados: *K.pneumoniae* fue la especie más frecuente entre las OXA-48 (86,7%) vs VIM (44,8%) ( $p<0,001$ ). *E.cloacae* fue más frecuente entre las VIM, 29,9% vs OXA-48 1,8% ( $p<0,001$ ) y *K.oxytoca* más frecuente entre las VIM que en las OXA-48 (10,3% vs 0,4%,  $p<0,001$ ), diferencias que también encontramos en nuestro estudio.

### 7.3.2 FACTORES DE ADQUISICIÓN SEGÚN TIPO DE EPC

Las EPC portadoras de carbapenemasas tipo VIM se asociaron a pacientes de género masculino trasplantados, con inmunosupresión e ingresados en UCI o Servicios Quirúrgicos. Las EPC portadoras de carbapenemasas tipo OXA-48 se asociaron a pacientes del género femenino, mayor edad y comorbilidad (mayor índice de Charlson, enfermedad cerebrovascular y demencia) e ingreso en Servicios Médicos. Escasos estudios comparan los factores de

adquisición según el tipo de EPC. En el estudio de *Palacios – Baena*(26), compararon las carbapenemasas OXA-48 frente a las MBL (VIM n=53, IMP n=5): en el grupo OXA-48 los pacientes presentaron mayor edad, mientras que los pacientes portadores de MBL presentaron más frecuentemente adquisición en UCI, con respecto al género no se encontró diferencias estadísticamente significativas y no se analizaron las diferencias en la comorbilidad. En el trabajo de *Paño-Pardo*(104), en el que se incluyeron infecciones exclusivamente por OXA-48 presentaron una media de edad de 74 años (rango 16 - 96), el 56,3% fueron varones y la media de Índice de Charlson fue de 4 (rango 0 – 10). En el estudio de *López – Dosil*(106) el 97% de los pacientes del Hospital El Escorial fueron portadores de OXA-48, el 70,3% fueron mujeres con una media de edad de 85,3 años (DE 7,73).

Las EPC portadoras de carbapenemasas tipo OXA-48 se asociaron con haber tenido un ingreso previo durante el último año, procedencia de residencia y haber sido sometido a mayor número de procedimientos invasivos en el último mes, siendo estadísticamente significativo el sondaje vesical.

Las EPC portadoras de carbapenemasas tipo VIM se asociaron con la adquisición nosocomial, haber sido sometido a mayor número de procedimientos invasivos durante la hospitalización y mayor exposición a antibióticos. En el estudio de *Palacios – Baena* (26) se asoció estadísticamente el tipo VIM con la adquisición nosocomial y el tipo OXA-48 con la procedencia de residencia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la exposición previa a antibióticos y no se analizaron las diferencias en relación a procedimientos previos. En el estudio de *López – Dosil* (106) en el que la mayoría de pacientes fueron portadores de OXA-48, el 67,3% de los pacientes ingresados en el Hospital de El Escorial procedían de residencia.

Desde el punto de vista microbiológico, las especies *K. pneumoniae*, *E. coli*, la carbapenemasa tipo OXA-48 y la coproducción de BLEE se asociaron estadísticamente con la adquisición ACS, mientras que *Enterobacter* y la carbapenemasa tipo VIM se asoció con la adquisición nosocomial. En el estudio de *Hung – Jen* (109) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este aspecto. En el estudio de *López – Dosil* (106) con gran proporción de OXA-48, éstas se adquirieron ACS frecuentemente.

### 7.3.3 RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

El 43,7% de las EPC de nuestro estudio presentaron XDR. No se encontraron estudios similares al nuestro que incluyan información acerca de la multirresistencia por lo que no pudimos establecer comparaciones. El grupo de antibióticos con mayor porcentaje de resistencias fueron las cefalosporinas de tercera generación (91,1%) seguido de las quinolonas (84,8%). Los antibióticos con menor resistencia fueron la amikacina (15,5%) seguido de la tigeciclina (16,2%) y colistina (23,2%). Con respecto a los carbapenems, el ertapenem fue el carbapenem que presentó mayor porcentaje de resistencia (83,2%) y el meropenem el que menos (39,9%).

En el estudio de *Oteo 2015*(27), los antibióticos con menor resistencias globales fueron: colistina (4,5%), amikacina (18,7%), meropenem (25,3%), tigeciclina (29%) e imipenem (32,4%). En la mayoría de estudios que analizan la susceptibilidad antibiótica, tigeciclina, colistina y meropenem fueron los antibióticos con menor porcentaje de resistencias (3,72,76,83,87,103,104). Con respecto a la resistencia a aminoglucósidos, los estudios nacionales al igual que el nuestro obtuvieron alto porcentaje de susceptibilidad a amikacina y alta resistencia a gentamicina(27,83,87,104). Por otro lado, los estudios griegos e italianos, obtuvieron alta resistencia a amikacina y mayor susceptibilidad a gentamicina (3,72,76). Cabe destacar, que en nuestro trabajo la colistina presentó mayor frecuencia de resistencia global (23,2%), frente a otros estudios nacionales: *Oteo 2015*(27) 4,5%; *Paño-Pardo 2013* (104) 9,9%; *Madueño* 16% (87) y *García – Castillo* 16,7% (83).

#### *Resistencias por tipo de EPC*

Las EPC portadoras carbapenemasas tipo VIM presentaron más frecuentemente resistencia antibióticas, siendo más frecuentemente XDR y PDR. Presentaron mayor resistencia estadísticamente significativa las tipo VIM frente a las OXA-48 a: piperacilina – tazobactam, imipenem, meropenem, amikacina y colistina. Por el contrario, el tipo OXA-48 se asoció a resistencias a aztreonam, fosfomicina y quinolonas. Además, las EPC portadoras de carbapenemasas tipo VIM presentaron más frecuentemente CMI  $\geq$  8 mg/L para imipenem y meropenem.

Pocos estudios comparan las resistencias antibióticas según el tipo de EPC. *Oteo2015*(27) comparó las resistencias entre los tipos de EPC. El tipo VIM fue más frecuentemente resistente a imipenem, meropenem, amikacina, gentamicina, tobramicina, y cefalosporinas, mientras que OXA-48 fue con mayor frecuencia resistente a: aztreonam, fosfomicina, quinolonas y ertapenem. No se encontraron, al igual que en nuestro trabajo, diferencias en tigeciclina. Tampoco se encontraron diferencias en la colistina. Cabe destacar, que en nuestro trabajo la colistina presentó mayor resistencia entre las VIM que en las OXA-48 (39% vs 10,2%,  $p=0,002$ ).

Las EPC portadoras de OXA-48, fueron resistentes a ertapenem (85,9%), imipenem (17,1%) y meropenem (16,8%). Estos resultados fueron similares a los estudios de *Oteo 2012 y 2015* (6)(27). Las EPC portadoras de VIM fueron resistentes a ertapenem (78,5%), imipenem (81,6%) y meropenem (68,6%). En este caso nuestros resultados presentaron mayor porcentaje de resistencia que el estudio de *Oteo 2012 y 2015* (6), donde obtuvieron un 30% y 50,1% respectivamente de resistencias a imipenem y un 41% y 33,1% respectivamente a meropenem.

#### *BLEE por especie y carbapenemasa*

El 30,4% de las EPC presentaron BLEE. El 88,5% de las BLEE se identificaron en la especie *K. pneumoniae*. La *K. pneumoniae* fue la especie que más frecuentemente presentó BLEE (42,9%) seguida de *E. coli* (14,3%) y *E. aerogenes* (8,3%). *Oteo 2015*(27) obtuvo un porcentaje mucho mayor de EPC portadora de BLEE (70,4%) siendo las especies más frecuentes: *K. pneumoniae*(83,3%), *E. cloacae* (47,4%) y *E. coli* (34,4%), este hecho probablemente se deba a menor prevalencia global de BLEE en nuestro estudio.

Las EPC portadoras de carbapenemasa tipo OXA-48 presentaron BLEE en el 53,5% asociándose estadísticamente con este tipo de carbapenemasa como también mostró el estudio de *Palacios – Baena*(26). En nuestro estudio el 61,4% de las *K. Pneumoniae* OXA-48 portaron BLEE y el 37,5% de los *E. coli*OXA-48. *Oteo 2015*(27) también encontró como especies con mayor porcentaje de BLEE la *K. pneumoniae*OXA-48 aunque en un porcentaje mayor (90,6%) y el 28% de *E. coli*OXA-48.

### *Resistencias y tipo de carbapenemasa por género y especie*

Los estudios de *Brañas*(42) y *Hung – Jen* (109) compararon el patrón de resistencias de los distintos antibióticos en las principales EPC (*K.pneumoniae*, *E.cloacae* y *E. coli*), los resultados de estos estudios son similares, destacando en el trabajo de *Brañas*(42) que *E.cloacae* presentaba menor resistencia a colistina (20%) y en el trabajo de *Hung – Jen* (109) existe mayor resistencia global a tigeciclina.

La especie *K.pneumoniae* portó más frecuentemente OXA-48 (77,6%) y *K.oxytoca* el tipo VIM (85,7%). En el género *Enterobacter* la carbapenemasa más frecuente fue VIM (64,6%). La carbapenemasa más frecuente en *E. coli* fue OXA-48 (76,2%), resultados similares encontró *Brañas*(42) en su estudio en el que tipo de carbapenemasa más frecuente en *K. pneumoniae* fue OXA-48 en un 91% y en *E. cloacae* fue VIM en un 71.4%.

## 7.4 CLÍNICA

### 7.4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, SERVICIO DE INGRESO Y ADQUISICIÓN DE LA COLONIZACIÓN

Presentaron infección clínica el 55,1% de los pacientes y el 49,9% se consideraron colonizaciones. El porcentaje de infección producida por las EPC puede variar entre el 30 – 60% según el tipo de hospital, así en hospitales de media estancia y complejidad menor, la infección clínica puede representar el 33,5% a costa de mayor frecuencia de colonización(43,106), y por el contrario en hospitales de mayor complejidad el porcentaje de infección asciende a más del 66% (26,43,64,104,109). En este aspecto la epidemiología de las EPC difiere en función del ámbito donde nos encontremos y el lugar de adquisición.

En nuestra muestra, el 59% de los pacientes colonizados fueron varones, con una media de edad de 65,6 años (IC 95% 63,5 - 67,1). El 80,3% fueron adquisiciones nosocomiales. El 47,7% ingresaron en UCI. La estancia media hospitalaria previa a la colonización fue de 25 días (IC 95% 22 - 28). Son pocos los estudios que comparan las características de los pacientes infectados frente los colonizados. En el estudio de *Paño – Pardo*(104) en un hospital de tercer nivel, obtuvo resultados similares a los nuestros: los pacientes colonizados fueron varones en

un 66,7% con una mediana de edad de 66 años (rango 58 -83), con adquisición nosocomial en un 77,8%. La estancia media hospitalaria previa a la colonización fue de 26 días (rango 3-61). En el estudio de *López – González*(64) los pacientes con colonización urinaria fueron en un 56% varones, con una media de edad de 80 años (RIQ 68-85), el 20,6% ingresó en UCI, con una estancia media hospitalaria previa de 15,5 días (RIQ 9-30). En este caso los resultados difieren al tratarse de un estudio en el que incluyó exclusivamente muestras de orina, por lo que la edad media es mayor, menor proporción de pacientes ingresaron en UCI y la estancia media previa fue menor.

#### 7.4.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, SERVICIO DE INGRESO Y ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN

La media de edad de los pacientes con infección fue de 74,3 años (IC 95% 72,9 - 75,7), el 55,3% fueron varones. El 65,3% de los pacientes ingresaron en Servicios Médicos, el 16,7% en Servicios Quirúrgicos y el 18% en UCI. La estancia hospitalaria previa a la adquisición fue de 36 días (IC 95% 31—42). El 49,3% fueron infecciones de adquisición nosocomial, el 48,2% de adquisición ACS y el 2% presentaron infección estrictamente de adquisición comunitaria. El 37,3% provenían de residencias.

En el estudio de *Paño – Pardo*(104) obtuvo resultados similares a los nuestros: los pacientes infectados fueron varones en un 56,3% con una mediana de edad de 74 años (rango 16-96), con mayor proporción de adquisición nosocomial en un 71%. La estancia media hospitalaria previa a la infección fue de 33 días (rango 2-167).

Las características de la población infectada de nuestra muestra fueron similares a la mayoría de los estudios que incluyeron exclusivamente infecciones(3,72,76,87,100,101,103), salvo como hemos comentado anteriormente en los epígrafes 7.1.1, 7.1.2 y 7.1.4, nuestros pacientes presentaron una edad media superior y presentaron mayor proporción de adquisición ACS, probablemente en relación a la alta proporción de pacientes provenientes de residencias que atiende nuestro hospital.

### 7.4.3 LOCALIZACIÓN Y GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN

La causa más frecuente de infección fue la ITU (58,7%), seguido de las infecciones respiratorias (14,8%), IPPB (11,7%) e intraabdominales (10,5%). Hubo un 19% de bacteriemias (primarias y secundarias). Como en otras series (3,26,61,103,104,109), la causa más frecuente de infección fue la ITU, seguido en porcentajes similares de las IPPB, respiratorias e intraabdominales. La frecuencia de bacteriemia ya sea primaria o secundaria en diversos estudios varió desde un 10% a un 40% (3,26,61,103–105,109).

El 27% de los pacientes presentaron sepsis y el 10,2% cumplieron criterios de shock séptico. Datos similares obtuvieron en el trabajo de *Paño – Pardo*(104) donde el 32,8% presentó sepsis o shock séptico. Por otro lado, en los estudio de *Palacios – Baena*(26), *Capone*(103) y *Tumbarello* 2015 (3) el 15% de los pacientes presentaron sepsis o shock séptico. Por lo tanto, los pacientes de nuestra muestra presentaron infecciones con mayor gravedad.

#### *Características de las Infecciones del tracto urinario*

En un 52,2% los pacientes que presentaron ITU fueron mujeres con una media de edad de 76,6 años (IC 95%: 74,7 – 78,5). El 40,2% ingresaron en Medicina Interna. El índice de Charlson fue de 4,3 (IC 95%: 4,0-4,6). La comorbilidad más frecuente fue la demencia (42,4%). En el 64,1% la adquisición fue ACS. El 45,7% procedía de residencia y el 52,2% había estado expuesto a sonda vesical. Con respecto a la microbiología, la especie más frecuente fue *K. pneumoniae* (78,9%) y la carbapenemasa más frecuente fue OXA-48 (73,7%) siendo portadoras de BLEE en el 42%.

En el estudio de *López – González*(64), que incluyó pacientes entre 2013 – 2015 con urocultivo positivo para EPC en un hospital de tercer nivel cercano a nuestro área, el 65,5% de los pacientes fueron mujeres, con una media de edad de 81,5 años (RIQ 69-84). El 65,8% ingresaron en Servicios Médicos. El 36,8% tenía un índice de Charlson  $\geq 3$ . El 18,4% tenía demencia, la comorbilidad más frecuente fue la insuficiencia cardiaca (28,9%). El 78,9% había estado expuesto a sonda vesical. El 80,6% eran infecciones por *K. pneumoniae* siendo la carbapenemasa tipo OXA-48 en el 34,2% (fue más frecuente la carbapenemasa tipo KPC en un 44,7%). Portaban BLEE un 23,7%. En este estudio (64) no se analizó la procedencia de



residencia, pero en los estudios de *Van Duin*(85),*López – Dosil*(106)y de *Shilo*(66)en la mitad de los casos los pacientes procedían de las mismas.

En el resto de estudios que incluyen exclusivamente ITU, obtuvieron resultados similares a nuestro trabajo: hubo predominio de género femenino (66,83,85,106) y edad avanzada(66,83,85,106). Ingresaron frecuentemente en Servicios Médicos (85) y presentaron alta comorbilidad(85), siendo frecuente la demencia hasta en la mitad de los pacientes (66). En una alta proporción la adquisición fue ACS (83,106), procedían de residencia (66,85,106) y frecuentemente estuvieron expuestos a sonda vesical(66,85). La infección fue en la gran mayoría por *K. pneumoniae*(66,83,85,106), el tipo de carbapenemasa fue OXA-48(83,106),siendo portadoras de BLEE en proporción alta (106).

#### *Características de las bacteriemias*

El 67,7% de los pacientes con bacteriemia fueron varones, con una media de edad de 66,1 años (IC 95% 63,0 – 69,4). El 54,8% de los pacientes ingresó en un Servicio Médico. El índice de Charlson fue de 4,6 (IC 95% 4,0-5,2), la comorbilidad más frecuente fue la inmunosupresión en el 29%. En el 64,5% la adquisición fue nosocomial. El 22,6% ingresó en UCI, habiendo adquirido la EPC durante o posterior a estancia en UCI el 38,7%. El 51,6% habían portado catéter venoso central y/o arterial. El 70% presentaron sepsis y el 22,6% presentó shock séptico. El origen más frecuente fue urinario (48,4%). La especie más frecuente fue *K. pneumoniae* (67,7%) y la carbapenemasa más frecuente fue OXA-48 (51,6%) seguido de VIM (41,9%), el 33,5 % fueron portadoras de BLEE.

El estudio de *Tumbarello 2015* (3) incluyó una muestra de 661 pacientes con infección por *Klebsiella* tipo KPC de los cuales 447 fueron bacteriemias siendo el estudio que mayor número incluyó. Los pacientes con bacteriemia fueron del género masculino en un 62,9%, con una media de edad de 68 años (RIQ 55 – 76). El 41,1% ingresó en Servicio Médico, el 24% en Servicio Quirúrgico y el 34,8% en UCI. El Índice de Charlson fue  $\geq 3$  en un 51,3%. La comorbilidad más frecuente fue cardiovascular (41,6%), presentando inmunosupresión el 21,5%. En el 89,3% la adquisición fue nosocomial. El 60% portó catéter central. El 18,6% presentó shock séptico. El origen más frecuente de la bacteriemia fue desconocida (35,6%) seguido de urinaria (23%). En el estudio de *Madueño*(87), el origen fue urinario en un 43%.

En el resto de estudios que incluyeron bacteriemias exclusivamente, se obtuvieron resultados similares a los nuestros: fueron pacientes más frecuentemente varones (72,76,86,87,100–102,107), con una media de edad entre 61 – 66 años (72,76,86,87,100–102). Ingresaron frecuentemente en Servicios Médicos y UCI(72,76,86,87,100–102,107). Presentaron alta comorbilidad(102,107) y frecuentemente presentaron inmunosupresión(100,107). La adquisición en su mayoría fue nosocomial(76,87,101,107)en relación a alta exposición a procedimientos invasivos, sobre todo catéteres centrales (72,87,107). Frecuentemente presentaron datos de gravedad(72,76,100,102,107), con frecuencia con datos de sepsis o shock séptico. En algunos estudios se encontró sepsis o shock hasta en la mitad de los casos (86,101,107) El origen de la bacteriemia fue variado (100), siendo desconocido frecuentemente (101,102)o de origen urinario(76,86,87,107). Con respecto a la microbiología, la especie más frecuente fue *K. pneumoniae*(72,76,86,87,100–102,107)y no hubo un predominio claro de tipo de carbapenemasa aunque en algunos estudios fue frecuente los tipos distintos a OXA-48(72,76,86).

#### *Tipo de carbapenemasa según localización de la infección*

Los pacientes con infecciones por EPC tipo OXA-48 presentaron más frecuentemente ITU siendo esta asociación estadísticamente significativa, mientras que en las infecciones por EPC tipo VIM se asociaron estadísticamente con las infecciones respiratorias. Las EPC tipo VIM produjeron más frecuentemente bacteriemia que las tipo OXA-48: 16% vs 28,9% ( $p = 0,054$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas del tipo de carbapenemasa con la presencia de datos de gravedad (sepsis o shock).

Pocos estudios analizan la localización de infección según el tipo de carbapenemasa, no obstante, en el estudio de *Palacios – Baena*(26) encontraron asociación estadística entre las ITU y OXA-48 frente a las MBL 55,4% vs 33,3% ( $p = 0,007$ ) y tampoco encontró asociación entre el tipo de carbapenemasa y la gravedad.

#### 7.4.4 FACTORES DE RIESGO DE ADQUISICIÓN Y DE INFECCIÓN

##### *Localización y gravedad de la infección según adquisición nosocomial frente ACS*

En nuestro estudio encontramos que las ITU fueron más frecuentemente adquiridas ACS frente a nosocomial: 61,5% vs 17,4% ( $p < 0,001$ ) como se ha publicado previamente (65,106,109). Las infecciones respiratorias e intraabdominales se asociaron estadísticamente con la adquisición nosocomial. En el estudio de *Hung-Jen*(109) la infección intraabdominal se asoció estadísticamente con la adquisición nosocomial y las neumonías fueron más frecuentes en la adquisición nosocomial aunque en este caso no alcanzó significación estadística. En nuestro estudio la sepsis se asoció con ACS, no hemos podido comparar con otros estudios dado que no se analizó este dato en estudios similares.

##### *Factores de riesgo de infección frente colonización y según lugar de adquisición*

Como hemos dicho, las ITU fueron la causa más frecuente de infección por EPC. El mayor problema en esta situación es distinguir entre bacteriuria asintomática e infección, por lo que los estudios de *López – González*(64) y *Qureshi*(63) en contexto de ITU trataron de establecer los factores de riesgo de infección frente colonización. Son escasos los estudios que tratan de establecer los factores de riesgo de infección frente colonización independientemente del tipo de infección(61,104,110).

En nuestro estudio, se encontró una mayor proporción de pacientes infectados entre los pacientes con adquisición ACS que en los que presentaron adquisición nosocomial ( $< 0,001$ ). Además, ingresaron más frecuentemente en Servicios Médicos como en el estudio de *López – González*(64). Por otro lado, se encontró mayor frecuencia de colonización en el ambiente nosocomial, sobre todo en relación con el ingreso en UCI como publicó *Papadimitriou*(108) en su estudio donde estableció los factores de colonización por EPC. Sin embargo, el estudio de *Borer* (61) estableció como factor de riesgo de colonización de EPC frente a enterobacterias no portadoras de carbapenemasas la estancia previa en residencia.

La estancia hospitalaria previa fue estadísticamente superior en aquellos pacientes que presentaron infección (36 días vs 25 días) al igual que la estancia previa en UCI (32,2 días

frente 19,4 días). El estudio de *Borer* (61) obtuvo resultados similares, siendo factor de progresión a infección la estancia media hospitalaria previa (36,5 días vs 11,3 días). Al igual que en el de *López – González*(64) la estancia hospitalaria previa fue de 21,5 días frente 15,5 días.

En el estudio de *López – Dosi*(106), analizó las infecciones y colonizaciones adquiridas en ambiente nosocomial frente ACS en dos hospitales: un hospital de agudos frente y un hospital de media estancia, que atienden a pacientes del mismo área que la población de nuestro estudio. La colonización fue más frecuente en los pacientes del hospital de media estancia, mientras que los pacientes en el hospital de agudos presentaron más frecuentemente infección, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Los pacientes del hospital de agudos presentaron más frecuentemente infección adquirida ACS y la colonización fue más frecuentemente de adquisición nosocomial, mientras que los pacientes del hospital de media estancia presentaron en la mayoría de los casos adquisición nosocomial. En la discusión, además atribuyeron estas diferencias a la procedencia de los pacientes, en el caso del hospital de agudos un 67,3% provenían de residencias, mientras que en el hospital de media estancia fue un 33,3%. En nuestro estudio, los pacientes con infección provenían de residencia en un 37,3% frente un 27% en los colonizados, estando en el límite de la significación estadística ( $p = 0,072$ ).

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en otros factores relacionados con el contacto previo con el sistema sanitario. No obstante en varios estudios se estableció como factor de riesgo el sondaje vesical permanente(61,64,110).

En relación con los procedimientos invasivos realizados durante la hospitalización, como hemos dicho en el epígrafe 7.1.4, se sometieron a los mismos más frecuentemente aquellos pacientes que adquirieron la EPC de forma nosocomial. Se asoció significativamente con colonización frente a infección la ventilación mecánica, el uso de catéteres centrales, el sondaje vesical, el cateterismo cardiaco, la cirugía y el número total de procedimientos. Por lo tanto, al contrario que *Borer*(61), que estableció como factores de desarrollo de infección la exposición previa a procedimientos invasivos, en nuestro caso la realización de estos procedimientos se asocia a mayor riesgo de colonización frente a infección.

Otros factores que encontramos en nuestro estudio para presentar infección frente colonización fueron: la edad avanzada, mayor Índice de Charlson, la DM, demencia y enfermedad tumoral. *Borer* (61) de forma similar a nuestro trabajo, estableció como factores

de riesgo de infección: un Índice de Charlson  $\geq 3$ , la DM, hemiplejía y la enfermedad tumoral. En el estudio de *Paño - Pardo*(104) la media de edad de los pacientes infectados fue superior que en la de los colonizados y fueron más frecuentemente del género masculino. En el estudio de *Qureshi*(63) se establecieron como factores de riesgo de ITU frente bacteriuria mayor Índice de Charlson. Pero al contrario que nuestros resultados, la edad más joven, el sexo masculino y el trasplante de órgano se asociaron con riesgo de infección. En este aspecto, nuestro estudio no objetivó diferencias entre los pacientes trasplantados, posiblemente se deba a la alta proporción de pacientes trasplantados en nuestro hospital, que se colonizaron tras la cirugía en la UCI y que por tanto se sobre expresaron en el grupo de colonización.

No se encontró asociación estadística entre la exposición previa a antibióticos y el riesgo de infección. Tampoco se asoció estadísticamente el estudio de *Borer* (61) sin embargo, el uso previo de carbapenems sí se estableció como factor de riesgo de infección, al igual que en el estudio de *Correa*(110). En el estudio *López – González*(64) si se estableció la antibioterapia previa como factor de riesgo independiente de infección.

#### *Riesgo de infección según tipo de EPC y lugar de adquisición*

Las EPC portadoras de carbapenemasas tipo OXA-48 se asociaron a mayor riesgo infección, coproducción de BLEE y de MDR, mientras que las VIM se asociaron con colonización. No se encontró diferencias estadísticamente significativas con respecto al género y especie.

Como hemos dicho en los epígrafe 7.3.2 y 7.4.3, las EPC portadoras de carbapenemasas tipo OXA-48 se asociaron a infección en pacientes del género femenino, edad avanzada, mayor comorbilidad, demencia, ingreso en Servicios Médicos, adquisición ACS, procedencia de residencia, sondaje vesical en el último mes, ITU y *Klebsiella* portadora de BLEE. Datos similares obtienen, en el estudio de *López – Dosil*(106) en el que el 67% fueron mujeres con una media de edad de 83,6 años. Como hemos dicho en el epígrafe 7.4.4, en este estudio la adquisición ACS se asoció a infección probablemente en relación a alta proporción de pacientes procedentes de residencia. El 86,4% presentaron ITU, la EPC fue en el 87,8% *Klebsiella* y el 91,9% portadoras de OXA-48. El 82,7% presentaron BLEE estando estadísticamente asociadas al grupo que presentó mayor proporción de infección y procedencia de residencia.

Ninguno de los estudios mencionados en el epígrafe 7.4.4 en relación al riesgo de infección frente colonización, analizaron el tipo de carbapenemasa, salvo el estudio de *López – González*(64). Este estudio, la carbapenemasa tipo OXA-48 no fue la más frecuente (34,2%) sino la fue KPC (44,7%). Sus resultados, al igual que el nuestro, establecieron como factores de riesgo de ITU frente bacteriuria, el ingreso en Servicios Médicos, y también establecieron el género femenino y el sondaje vesical (que como acabamos de recordar se asoció a la OXA-48), sin embargo, en este estudio el ser portador EPC tipo OXA-48 se asoció con bacteriuria. Por lo tanto, posiblemente, OXA-48 frente a KPC sea un factor de riesgo de colonización frente a infección, pero OXA-48 frente a VIM sea un factor de riesgo de infección, sobre todo en la población mencionada (edad avanzada, mujer, residencia, ITU...).

Además, en el presente trabajo los pacientes con adquisición ACS presentaron más frecuentemente sepsis y recurrencia de la infección lo que apoyaría que existe una mayor proporción de pacientes infectados entre los pacientes con adquisición ACS que acuden a un hospital de tercer nivel. Esto puede ser debido a una alta frecuencia de ITU por EPC en residencias en nuestro medio como también discutió en su artículo *López – Dosil*(106).

Las EPC portadoras de carbapenemasa tipo VIM como hemos dicho en los epígrafe 7.3.2 y 7.4.3, se asociaron a colonización en pacientes más jóvenes, del género masculino con antecedentes de trasplante de órganos e inmunosupresión, que adquieren la EPC de forma nosocomial e ingresan en Servicios Quirúrgicos y UCI, en este contexto se someten a procedimientos invasivos y antibioterapia de amplio espectro. En el caso de presentar infección, presentan infección respiratoria más frecuentemente.

Como hemos dicho, salvo el estudio de *López – González*(64) en la bibliografía revisada no se analizó el riesgo de infección frente colonización. Además, la mayoría de los estudios incluyeron carbapenemasas tipo OXA-48 o KPC en su mayoría. En este estudio(64), se incluyó solo 10 EPC portadoras de EPC tipo OXA-48 y no se encontraron diferencias estadísticas significativas. Por otro lado, aunque el estudio de *Palacios - Baena*(26) no analizó infección y colonización según el tipo de carbapenemasa, sí incluye un número importante de carbapenemasas tipo VIM y las compara con las tipo OXA-48. Se encontró asociación de VIM con los pacientes con adquisición nosocomial e ingreso en UCI, por lo que apoyaría los resultados de nuestro estudio.

## 7.5 TRATAMIENTO

### 7.5.1 DESCRIPCIÓN

El tratamiento empírico se estableció de forma correcta en el 21,3% y el tratamiento dirigido fue correcto en el 66% de los casos. En nuestro estudio la proporción de pacientes tratados correctamente de forma empírica y dirigida fue inferior a otros estudios (3,72,76,86,103). No obstante, estos estudios incluyeron exclusivamente o en alta proporción pacientes con bacteriemia y nuestro estudio se incluyó más frecuentemente ITU.

El grupo de antibióticos que más frecuentemente se utilizó fueron los carbapenems (48,7%) tanto de forma empírica como dirigida. Siendo la pauta más frecuente usada la monoterapia (60%). La terapia combinada con carbapenem se usó en el 29% de los pacientes. Las frecuencias observadas fueron similares a otros estudios que analizaron el tratamiento de las infecciones por EPC (3,76,100). En los estudios de *Tumbarello 2012* (72) y de *Capone* (103) se usó con menor frecuencia los carbapenems, pero por el contrario se usaron otros antibióticos más frecuentemente, como por ejemplo en el caso de *Capone*: la colistina (29,6%), la tigeciclina (29,6%) y los aminoglucósidos (21,6%) utilizándose los carbapenems en solo el 4,3%. No obstante la proporción de utilización de monoterapia o terapia combinada en estos estudios fue similar a nuestro trabajo.

### 7.5.2 TRATAMIENTO RECIBIDO SEGÚN LUGAR DE ADQUISICIÓN

Los pacientes con infección con adquisición nosocomial recibieron tratamiento dirigido adecuado y activo más frecuentemente siendo la diferencia con las infecciones adquiridas ACS estadísticamente significativa. Además los pacientes con adquisición nosocomial recibieron más frecuentemente terapia combinada que incluyó carbapenem. En el estudio de *Tumbarello 2015* (3) encontró diferencias estadísticamente significativas en este aspecto, los pacientes ingresados en UCI recibieron terapia combinada en el 38,8% vs monoterapia 29% ( $p=0,003$ ). Resultado similar obtuvo en 2012 (72). Por el contrario, en el estudio de *Daikos* (76) esta diferencia no fue estadísticamente significativa y en el estudio de *Gutiérrez – Gutiérrez* (86) no

se encontró diferencias entre terapia adecuada e inadecuada en los pacientes ingresados en UCI.

### 7.5.3 TRATAMIENTO RECIBIDO SEGÚN TIPO DE CARBAPENEMASA

El tratamiento antibiótico activo se estableció más frecuentemente en los pacientes infectados por EPC tipo VIM, siendo más frecuente el uso de terapia combinada. Estos datos probablemente se deban a la mayor frecuencia de adquisición de VIM nosocomial (epígrafes 7.3.2, 7.4.3 y 7.4.4) en relación con ingreso en UCI. Por lo tanto, las EPC tipo VIM se trataron de forma correcta en relación al lugar de su adquisición (epígrafe 7.5.2). El estudio de *Gutiérrez – Gutiérrez*(86) analizó la adecuación del tratamiento según tipo de EPC sin obtener diferencias estadísticamente significativas. El resto de estudios, no analizó este dato.

### 7.5.4 TRATAMIENTO RECIBIDO SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN

El 66,3% de las ITU recibieron tratamiento activo, siendo junto con las IPPB las infecciones que más frecuentemente no recibieron terapia adecuada. Probablemente esto se deba a la dificultad en estas localizaciones para diferenciar entre colonización e infección. En cambio, el 87,1% de las bacteriemias recibieron tratamiento activo, siendo el tipo de infección que más frecuentemente recibió terapia adecuada y el 59,3% se trataron con terapia combinada. Resultados similares obtuvieron la mayoría de estudios que analizan el tratamiento en las bacteriemias(3,72,76,86,100,102,107).

El grupo de antibióticos que más se utilizó en las ITU fueron los carbapenems (43,2%) aunque se usaron menos frecuentemente que en otros tipos de infecciones donde fue el antibiótico que más se utilizó (bacteriemia 83,9%, infecciones respiratorias 66,7% e intraabdominal 58,8%). La ITU fue en la infección en la que más frecuentemente se utilizó la monoterapia (77,8%), siendo la fosfomicina el antibiótico más se usó en esta pauta (20%). La monoterapia y la fosfomicina en esta pauta podrían ser útil en pacientes seleccionados como los pacientes con ITU (77,111,112). En los estudios de *Tumbarello 2015* (3) y *Capone*(103) que incluyeron las



distintas localizaciones de infección además de las bacteriemias, se utilizaron pautas en monoterapia en las ITU sin encontrar mayor mortalidad. En el estudio de *Van Duin* (85), que analizó el éxito en el tratamiento (monoterapia 70%) de ITU por EPC, encontró éxito del tratamiento en el 57% frente al 26% de fracaso ( $p=0,02$ ). No obstante, no se incluyó la fosfomicina en monoterapia, siendo los antibióticos que más frecuentemente obtuvieron éxito la colistina y amikacina, por el contrario la tigeciclina obtuvo alta tasa de fracaso (OR 2,29, IC95% 1,03 – 5,13,  $p = 0,04$ ). En el estudio de *Satlin*(80) también presentó menor tasa de éxito la tigeciclina frente a otras monoterapias. Probablemente por este conocimiento, en nuestro estudio, la tigeciclina fue el antibiótico que se utilizó con menos frecuencia en las ITU frente a otras localizaciones de infección donde la tigeciclina fue el antibiótico más utilizado tras los carbapenems (bacteriemia 38,7%, infección respiratoria 41,7%, intraabdominal 47,1%).

## 7.6 EVOLUCIÓN

### 7.6.1 DESCRIPCIÓN DE LA MORTALIDAD

La mortalidad cruda al mes tras el alta en los pacientes infectados fue del 26,7%, siendo la mortalidad atribuible del 23,3%. La mortalidad observada fue similar a la que se publicó en estudios en los que se incluye además de las bacteriemias, otros tipos de infecciones (3,26,61,103). En los trabajos en los que se incluyó exclusivamente bacteriemias o alta proporción de las mismas (48,52,62,72,76,86,87,89,91,92,107) la tasa de mortalidad es superior.

### 7.6.2 MORTALIDAD SEGÚN FACTORES Y LUGAR DE ADQUISICIÓN

En nuestro estudio no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas con respecto a la comorbilidad, aunque los pacientes supervivientes presentaron mayor Índice de Charlson frente a los no supervivientes (4,2 vs 3,7). En la mayoría de los estudios el mayor Índice de Charlson y otros índices que miden gravedad (McCabe, Pitt, APACHE II) fueron un factor independiente de mortalidad (3,26,48,52,62,72,76,86,90–92,100,103). Los resultados

obtenidos probablemente se deban a una mayor mortalidad en UCI en pacientes con menor Índice de Charlson al ingreso. En nuestro estudio como índice de gravedad en el momento de la adquisición se recogió la escala SOFA, que comentaremos en el epígrafe correspondiente (7.6.4).

Los pacientes con adquisición nosocomial presentaron mayor mortalidad (22,1% vs 12,5%) sin alcanzar significación estadística ( $p=0,056$ ), en el análisis ajustado por edad, sexo y Charlson esta tendencia no se mantiene. No obstante, el 62,5% de los pacientes no supervivientes adquirieron la EPC de forma nosocomial, siendo la diferencia estadísticamente significativa en el análisis ajustado frente a los supervivientes (62,5% vs 45,8%  $p=0,030$ ). En el estudio de *Gutiérrez- Gutiérrez*(86), en el análisis sin ajustar asoció estadísticamente significativa la adquisición nosocomial como factor de riesgo de mortalidad. Presentaron mayor mortalidad aquellos pacientes que presentaron adquisición o ingreso previo en UCI con tendencia no significativa a estancia previa más prolongada. El ingreso en UCI fue un factor independiente en los estudios de *Capone*(103) y estadísticamente significativo en el análisis sin ajustar en los estudios de *Gutiérrez- Gutiérrez*(86) y de *Schwaber* (48). En este contexto, los pacientes fueron expuestos más frecuentemente a antibioterapia de amplio espectro y sometidos a mayor número de procedimientos previa a la adquisición (ventilación mecánica, catéteres, sondas...).

### 7.6.3 MORTALIDAD SEGÚN TIPO DE EPC, CARBAPENEMASA Y RESISTENCIAS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad con respecto al género o especie de la EPC, pocos estudios analizaron este dato, pero en los que lo analizan no encontraron diferencias al igual que en nuestro trabajo(26,86,90).

Los pacientes infectados por EPC tipo VIM presentaron mayor mortalidad en el ingreso, y mayor mortalidad cruda y atribuible hasta el mes tras alta, siendo estadísticamente significativa esta diferencia. Entre los pacientes fallecidos el 45,9% presentan infección por tipo VIM, frente el 25,9% entre los supervivientes, siendo estadísticamente significativa la diferencia. En los pocos estudios que analizan este datos, no encuentran diferencias entre los tipos de EPC (26,76,86,90). Esto probablemente sea debido, a que en nuestro estudio las EPC

tipo VIM se asoció a la adquisición en UCI por lo tanto, dado que se asoció mayor mortalidad en UCI, objetivamos mayor mortalidad en las EPC tipo VIM.

Fueron factores de mortalidad la infección por EPC resistente a carbapenems, aminoglucósidos y colistina. No se encontró diferencias significativas la presencia de BLEE y la mutirresistencia. La resistencia a carbapenems como factor independiente de mortalidad se observó en múltiples estudios (3,48,51,62,76,91). Además, observamos mayor mortalidad en los pacientes que tienen EPC con resistencia a amikacina y colistina a pesar de su baja frecuencia de utilización de estos antibióticos en nuestra muestra y de ser de los antibióticos que menor resistencia global presentan las EPC como hemos comentado en los epígrafes 7.3.3 y 7.5.1. Estas resistencias las encontramos más frecuentemente en las EPC tipo VIM (epígrafe 7.3.3), que se encuentran más frecuentemente en la UCI por lo que podría tratarse de un factor de confusión. Por otro lado, en estudios relevantes (3,103) relacionaron la resistencia a colistina como un factor independiente de mortalidad. Estos resultados, junto la escasa utilización de colistina en nuestro estudio y el aumento creciente de resistencias a la colistina, apoyarían como factor independiente de mortalidad la resistencia a dicho antibiótico.

#### 7.6.4 MORTALIDAD SEGÚN TIPO DE INFECCIÓN Y GRAVEDAD

La mortalidad cruda en el ingreso ajustada por edad, Charlson y sexo fue superior en los pacientes infectados que en colonizados (22,7% vs 13,1%  $p=0,012$ ) y al igual que la mortalidad al mes tras el alta (26,7% vs 14,8%  $p = 0,007$ ). Borer (61) encontró resultados similares con una mortalidad en infectados frente a colonizados en el ingreso de 30% vs 18,8% y a los 30 días 32,5% vs 27,5%,  $p = 0,021$ .

Como en otros estudios, encontramos menor mortalidad entre las ITU y mayor mortalidad en las infecciones respiratorias (26,103). Dado que las infecciones respiratorias se asociaron con la adquisición nosocomial y las ITU a la adquisición ACS, este hecho puede contribuir en la mayor mortalidad asociada a la adquisición nosocomial. En nuestro caso, no encontramos diferencias en la mortalidad de las bacteriemias como si lo hicieron la mayoría de estudios previamente mencionados, por ejemplo *Tumbarello 2015*(3) comparó la mortalidad de las bacteriemias frente a las infecciones por EPC no bacteriémicas: 38,7% vs 24,3%  $p < 0,001$ . Este resultado, probablemente lo obtuvimos debido al bajo número de casos de bacteriemia y a

que el origen más frecuente en nuestro estudio es el urológico, que presentó menor mortalidad (90).

Se encontró mayor mortalidad en los pacientes con shock séptico y una tendencia mayor en los pacientes con sepsis estando en el límite de la significación, no obstante al calcular la escala pronóstica SOFA, a mayor puntuación se asoció estadísticamente mayor mortalidad. En múltiples estudios se establece como factor independiente de mortalidad la presencia de sepsis y /o shock séptico (3,26,72,76,90,92,100).

#### 7.6.5 MORTALIDAD SEGÚN EL TRATAMIENTO

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad con respecto la adecuación del tratamiento empírico, dirigido, la pauta recibida (monoterapia o tratamiento combinado) o con el retraso en inicio del tratamiento. El retraso en el inicio del tratamiento, la inadecuación del tratamiento efectivo y la monoterapia frente a terapia combinada con carbapenem se establecieron como factores independiente de mortalidad en múltiples estudios (3,8,26,51,72,76,77,86–90). Probablemente no encontramos asociación estadística, debido a que los pacientes no supervivientes ingresaron más frecuentemente en UCI. Como habíamos dicho en los epígrafes 7.5.2, 7.5.3, 7.6.2, 7.6.3 los pacientes con adquisición nosocomial y con EPC tipo VIM (asociados con ingreso en UCI) recibieron tratamiento correcto más frecuentemente, pero a pesar de ello presentaron mayor mortalidad (por ser pacientes ingresados en UCI, donde se adquieren más frecuentemente infecciones respiratorias, hechos que representan peor pronóstico).

La única asociación que obtuvimos entre tratamiento y la mortalidad, fue la mayor mortalidad asociada con el uso de tigeciclina, hecho que se ha comunicado previamente(80,82,85).

Como dato destacable, en nuestro hospital se utilizó frecuentemente fosfomicina en monoterapia como tratamiento dirigido, sin objetivar diferencias en la mortalidad, por lo tanto apoya lo referido en el epígrafe 7.5.2 sobre su posible utilidad en casos seleccionados.

### 7.6.6 RECURRENCIA Y REINGRESO

La recurrencia durante el primer año tras el alta fue del 18% con una la mediana de 35 días (rango 11 – 298). El reingreso por cualquier causa al mes fue del 18,7%. La mayoría de estudios revisados no incluyeron análisis sobre recurrencia o reingreso. No obstante, el estudio de *Giannella*(102) estableció los factores de riesgo de recurrencia a los 3 meses en las bacteriemias de EPC por *Klebsiella*. En este estudio el 16,6% de los pacientes presentaron recurrencia, con una mediana de 35 días (RIQ 25-45 días). En otros 2 estudios (113,114) que evaluaron la respuesta al tratamiento con ceftazidima – avibactam, obtuvieron una recurrencia del 23% y 35% a los 3 meses. Por otro lado, el estudio de *Messina*(105) estudió el reingreso por infección por EPC a los 3 meses obteniendo un 20%.

Los pacientes con adquisición ACS tuvieron una tendencia mayor al reingreso durante el primer mes (25% vs 15,7%  $p = 0,063$ ), probablemente debido a una mayor edad (81,4 años vs 64,4 años), mayor comorbilidad y gravedad que presentaron estos pacientes que además recibieron tratamiento no adecuado más frecuentemente. Tras ajustar por edad sexo e Índice de Charlson esta diferencia no fue significativa. La recurrencia durante el primer año se presentó más frecuentemente en los pacientes con adquisición ACS (16,7% vs 6,4%) siendo la diferencia significativa tanto en el análisis sin ajustar como ajustado, por lo tanto, es posible que la gravedad observada y la falta de adecuación del tratamiento juegue un papel relevante.

### 7.6.7 ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL Y POSTERIOR A LA ADQUISICIÓN

Existen pocos estudios que ofrezcan datos sobre la estancia hospitalaria total y posterior a la adquisición. En nuestro estudio, la estancia hospitalaria total de todos los pacientes fue de 61,8 días (IC 95% 57,5 - 66,1) con una mediana de 43 días (1 – 280). La estancia post-adquisición fue de 23,4 días (IC 95% 21,3 - 25,5) con una mediana de 10 días (1 – 260). En el estudio de *Souli*(115) que incluyó pacientes colonizados o infectados con cualquier localización presentaron una estancia hospitalaria posterior de 62 días (DE 48 días) siendo superior a nuestro estudio, probablemente se deba a que en este estudio se incluye una alta proporción

de pacientes inmunosuprimidos (31%) y alta proporción tenían infecciones graves por EPC, bacteriemia 25 % y neumonía 31% frente un 12,5% de ITU.

Con respecto a la estancia hospitalaria tanto total como posterior a la adquisición, fue notablemente más prolongada en los pacientes con adquisición nosocomial, esto puede ser debido a que estos pacientes ingresan más frecuentemente en UCI y además adquirieron infecciones más graves como las infecciones respiratorias y las intraabdominales. En la bibliografía revisada no encontramos datos para comparar con nuestros resultados.

Los pacientes con infección por EPC tipo VIM tuvieron mayor estancia hospitalaria total y posterior a la adquisición, 80,9 días (IC 95% 72,6 - 89,1) vs 22,1 días (IC 95% 18,1-26,1)  $p < 0,001$  y 46,7 (IC 95% 39,7 -53,7) vs 14,4 (IC 95% 12,2 - 16,5)  $p < 0,001$  respectivamente. Como habíamos descrito en el epígrafe 7.3.2 las EPC tipo VIM se asociaron a adquisición nosocomial fundamentalmente en UCI.

La estancia hospitalaria total fue estadísticamente superior en los pacientes colonizados 42,11 (IC 95% 37,73 - 46,50) vs 41,33 (IC 95% 36,80 - 45,86) OR 1,01 (1,00 – 1,01)  $p=0,056$ . No obstante la magnitud de la diferencia fue clínicamente no significativa.

En el estudio de *Madueño*(87) los pacientes infectados por bacteriemia tuvieron una estancia hospitalaria total de 53,5 días (DE 41,6 días), similar a la nuestra aunque algo superior probablemente debido a que incluyó exclusivamente bacteriemias. En el estudio de *Borer*(61) obtuvieron una media de días de hospitalización total que fue superior en los pacientes con infección 36,5 días (3 – 112) frente a 11,3 días (1-87) en los pacientes colonizados, siendo la diferencia estadísticamente significativa. En nuestro estudio obtuvimos una estancia hospitalaria de los pacientes infectados similar, pero en nuestro caso presentamos mayor estancia de días en los pacientes colonizados, esto puede deberse a que la colonización se relacionó con la estancia en UCI (epígrafe 7.4.4), siendo pacientes que presentaron mayor estancia como hemos comentado previamente.

Los pacientes con infección por EPC presentaron mayor estancia hospitalaria posterior a la adquisición ajustada por edad, sexo e Índice de Charlson con una media de 24,45 días (IC 95% 21,62 - 27,28) vs 22,09 (IC 95% 18,96 - 25,22), OR 1,01 (1,01 – 1,02)  $p=0,026$ . No obstante la magnitud de la diferencia fue clínicamente no significativa.

En el estudio de *Shilo*(66) los pacientes con colonización urinaria tuvieron una estancia hospitalaria total de 28 días (DE 33 días), mientras que los pacientes del grupo control 22 días (DE 28 días) siendo la diferencia estadísticamente significativa. No obtuvieron diferencias en la estancia post-adquisición, aunque había una tendencia a mayor estancia el grupo portador de EPC.

En el estudio descriptivo de *Paño – Pardo*(104) los pacientes infectados presentaron una estancia hospitalaria posterior a la adquisición de 15 días (0 – 140) mientras que en los colonizados fue algo menor, 12 días (0 – 103), siendo estas estancias menores posiblemente por mayor proporción de ITU en su estudio. En el estudio de *Navarro-San Francisco*(107) que incluyó pacientes con bacteriemia tuvieron una estancia hospitalaria posterior a la infección de 29,2 días de media con una mediana de 19 días (0 – 152). El resultado fue similar al nuestro, pero tenemos que tener en cuenta que se incluyeron solo bacteriemias, por lo que la estancia esperable al ser una infección grave es superior, no obstante en este estudio hubo una alta mortalidad (65%).

Los pacientes infectados fallecidos tuvieron una estancia hospitalaria total de 52,15 días (IC 95% 42,92 - 62,38) frente a 37,40 días (IC 95% 32,25 - 42,55) en los supervivientes, la diferencia no fue significativa. Sin embargo, en el estudio de *Madueño*(87) los pacientes supervivientes tuvieron una estancia hospitalaria total de 60,6 días (DE 48,1) frente a los no supervivientes de 41,5 días (DE 25,1) no siendo la diferencia estadísticamente significativa. Con respecto a la estancia post-adquisición tanto en supervivientes como fallecidos fue aproximadamente de 24 días.

Con respecto al conjunto datos sobre estancias hospitalarias de los pacientes infectados o colonizados por EPC son muy variables, en función de la tasa de mortalidad, estancia hospitalaria previa, tipo de infección adquirida, como la gravedad de los pacientes, en cualquier caso, los pacientes infectados o colonizados por EPC presentan estancias hospitalarias prolongadas.

## 7.7 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Entre las principales limitaciones de este trabajo, se encuentra el ser un estudio retrospectivo observacional con las limitaciones que este tipo de estudios conllevan, sin embargo, se ha realizado una exhaustiva revisión de las historias clínicas y se ha aplicado rigurosamente las definiciones y criterios definidos en el protocolo de recogida de datos. Se trata de un estudio unicéntrico, pero con un tamaño muestral relevante superior a los 245 casos del estudio multicéntrico de *Palacios – Baena* (26). Se incluyen además de pacientes con infección, pacientes con colonización, además de los diversos tipos de localizaciones de infección por EPC y distintos tipos de EPC frente otros estudios donde se incluye exclusivamente las bacteriemias por *Klebsiella*. Dados los resultados obtenidos, consistentes con la mayoría de la literatura revisada, los resultados de este trabajo son extrapolables a otras poblaciones. Pocos estudios con estas características muestrales analizan los factores de adquisición que se asocian más frecuentemente a la adquisición nosocomial frente ACS, las diferencias epidemiológicas entre los tipos principales de carbapenemasas, así como los factores de riesgo de infección frente a colonización y de mortalidad. Otra limitación, fue que en nuestro estudio no se estableció grupo control, sin embargo, en nuestros objetivos no se encontraba establecer los factores de riesgo de adquisición. En nuestro hospital, con frecuencia no se informó en la historia clínica de la resistencia de todos los antibióticos estudiados, por lo que en este aspecto nuestro estudio tiene las limitaciones derivadas de la ausencia de esta información.

## 7.8 CONTRIBUCIONES

En nuestro hospital existe una proporción importante de pacientes infectados por EPC. Como hemos visto, la proporción de infección frente colonización, depende del tipo de hospital así como la proporción de pacientes procedentes de residencia. En hospitales de media estancia y menor complejidad predomina la colonización, mientras que en hospitales de agudos y gran complejidad predomina la infección. Esta diferencia, guarda relación con la proporción de pacientes procedentes de residencia. Nuestro hospital así como otros hospitales de tercer nivel reciben alta proporción de pacientes procedentes de residencia, donde en muchas ocasiones es difícil diferenciar entre infección y colonización. En la práctica clínica existe gran dificultad para diferenciar entre ITU y bacteriuria, sobre todo en pacientes de edad avanzada



con enfermedades neurológicas provenientes de residencia. Nuestro estudio revela una importante proporción de estos pacientes con infección, lo que contribuye a una mayor sospecha clínica de infección en estos pacientes frente a la colonización.

En el presente trabajo encontramos datos relevantes que pueden ser de gran utilidad para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por EPC. Observamos que una importante proporción de pacientes de edad avanzada procedentes de residencia presentaron infecciones por EPC, fundamentalmente ITU, que en alta proporción no recibieron tratamiento activo. Las ITU junto con las IPPB fueron las infecciones que recibieron menos frecuentemente tratamiento activo, este hecho probablemente se deba a la dificultad por parte del clínico para diferenciar entre colonización e infección en las muestras de estas localizaciones. Las ITU se asociaron con menor mortalidad como en otros estudios, no obstante, en nuestra muestra presentaron más frecuentemente sepsis y recurrencia, de tal forma que en este aspecto, en nuestro medio podría optimizarse la sospecha clínica, la interpretación de las muestras microbiológicas y el tratamiento de los pacientes por ITU por EPC.

Entre los pacientes con ITU con adquisición ACS que recibieron tratamiento activo, la mayoría recibió tratamiento en monoterapia, principalmente con fosfomicina, sin que esto represente mayor mortalidad. En este aspecto, parece suficiente la antibioterapia en monoterapia siendo una posible opción la fosfomicina y así contribuir a la reducción de la gravedad, la recurrencia y el reingreso. No obstante, no todos los antibióticos en monoterapia son una opción terapéutica posible, pues el uso de tigeciclina se asoció con un incremento de la mortalidad.

Los pacientes con ACS fueron sometidos a sondaje vesical de forma ambulatoria más frecuentemente siendo un factor de riesgo de adquisición y de contribución al desarrollo de infección, por lo tanto, este trabajo también puede contribuir a la reducción en la medida de lo posible del uso del sondaje vesical no estrictamente necesario para reducir el riesgo de infección por EPC.

Gran parte de los pacientes de nuestro estudio que adquirieron colonización por EPC lo hicieron durante o posteriormente a ingresar en UCI, incrementándose además el riesgo de infección cuanto mayor fue la estancia en UCI. Estos pacientes están sometidos con frecuencia a procedimientos invasivos, entre ellos frecuentemente a trasplante de órgano y tratamiento inmunosupresor. En el caso de desarrollar infección, fueron más frecuentes las infecciones respiratorias que se asociaron con mayor mortalidad. Los pacientes con adquisición

nosocomial recibieron tratamiento correcto frecuentemente, lo que indica una correcta sospecha clínica y conocimiento del manejo de las EPC en las UCI. Aún con esta sospecha y correcto manejo, se objetivó mayor mortalidad en este grupo de pacientes. Nuestro hospital es de referencia en trasplante de órgano por lo tanto el conocimiento de la epidemiología, microbiología, clínica y factores de riesgo de adquisición e infección, podría ayudar a reducir la frecuencia de colonización, el posterior desarrollo de infección y mortalidad. Entre las posibles medidas a establecer, se debería reducir en la medida de lo posible la administración antibiótica profiláctica no necesaria, la reducción de procedimientos invasivos no estrictamente necesarios, así como establecer medidas preventivas frente las infecciones respiratorias dada su asociación con el aumento de mortalidad.

Entre el inicio del tratamiento correcto y la recogida de la muestra trascurrieron una media de 3,7 días pudiendo ser de hasta 4,2 días en el ambiente nosocomial. Por el contrario el retraso en el inicio del tratamiento correcto desde el conocimiento del antibiograma fue de 1 día. Estos retrasos en el inicio del tratamiento en nuestro estudio no condicionaron un aumento de mortalidad, no obstante algunos estudios sí asociaron un incremento de la mortalidad con el retraso en el inicio del tratamiento. Solo el 25% de los pacientes recibieron tratamiento empírico el mismo día de recogida de la muestra mientras que el 82% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico activo el día que se informó el antibiograma. Por lo tanto, por un lado en nuestro medio se puede mejorar tanto la sospecha clínica como la adecuación del tratamiento empírico, pudiendo contribuir a esta mejora el conocimiento aportado por nuestro estudio. Y por otro lado, el conocimiento de los tiempos del retraso en el inicio de tratamiento, podría contribuir en una reducción en el tiempo de disponibilidad del antibiograma para establecer el tratamiento correcto de forma precoz.

El conocimiento del patrón de resistencias de cada tipo de EPC puede ayudar a aproximar un tratamiento empírico correcto. En nuestro estudio los antibióticos que presentaron menor resistencia global fueron la amikacina y la tigeciclina, por lo que son antibióticos que deberían de ser considerados para su utilización en terapia combinada según la localización de la infección. La colistina suele ser un antibiótico sensible para las EPC, no obstante nuestro estudio reveló un 39% de resistencia a colistina en EPC portadoras de VIM. Estas EPC se asociaron con la adquisición en UCI, el hecho de la baja utilización de este antibiótico en nuestro medio, demuestra que existe conocimiento de esta resistencia y por tanto objetivamos un correcto uso de antibioterapia en este medio. Por otro lado, la resistencia a

colistina se asoció a mayor mortalidad como en otros estudios, por lo tanto, la información de este dato en el antibiograma podría servir como marcador pronóstico. En nuestro hospital, con gran frecuencia no se informó en la historia clínica (Selene) del patrón de resistencias de todos los antibióticos testados, siendo accesible a la información completa solo a través del programa Servolab, al que la mayoría de facultativos prescriptores de antibióticos no tienen acceso. Por otra parte, en solo 95 de las 316 muestras se testó la colistina en el antibiograma. En este sentido, la accesibilidad a la información a la resistencia antibiótica completa podría mejorarse tanto para orientar el tratamiento como para contribuir a establecer el pronóstico.

## 8 CONCLUSIONES

1. La incidencia global de EPC fue de 0,52 casos por 1000 estancias al año y la incidencia de EPC de adquisición nosocomial fue de 0,33 casos por 1000 estancias al año.
2. Las especies de EPC más frecuentes fueron *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *E. coli*. Los tipos más frecuentes de carbapenemasa fueron OXA-48 y VIM. La carbapenemasa OXA-48 se asoció con *K. pneumoniae* y *E. coli* y la tipo VIM con *E. cloacae*. La coproducción de BLEE se asoció con *K. Pneumoniae* tipo OXA-48.
3. Los pacientes con adquisición ACS tuvieron mayor edad, fueron más frecuentemente del género femenino, procedían de residencia e ingresan más frecuentemente en Servicios Médicos. Presentaron mayor Índice de Charlson, demencia, hemiplejía, con mayor uso reciente de sondaje urinario ambulatorio. Adquirieron más frecuentemente *K. pneumoniae*, *E. coli* tipo OXA-48 con coproducción de BLEE. La infección se asoció estadísticamente con la ACS, siendo la más frecuente la ITU.
4. Los pacientes con adquisición nosocomial fueron más jóvenes, más frecuentemente del género masculino e ingresaron más frecuente en UCI y Servicios Quirúrgicos. En este contexto estuvieron más expuestos a antibioterapia previa, procedimientos invasivos, trasplante de órganos e inmunosupresión. Adquirieron más frecuentemente *Enterobacter* tipo VIM asociándose con la colonización y en caso de presentar infección, éstas fueron infecciones respiratorias o intraabdominales. La estancia hospitalaria previa a la adquisición nosocomial fue de 29,7 días, siendo de 25 días en pacientes colonizados y 36 días en infectados ( $p < 0,049$ ).
5. Son factores de infección frente a colonización: la edad avanzada, mayor Índice de Charlson, la DM, demencia, enfermedad tumoral, mayor estancia hospitalaria previa, adquisición ACS, portar EPC tipo OXA-48, con producción de BLEE y multirresistencia.

6. La proporción de pacientes tratados correctamente de forma empírica y dirigida fue inferior a otros estudios. Los pacientes con adquisición nosocomial y con EPC tipo VIM recibieron tratamiento correcto más frecuentemente que las infecciones ACS y tipo OXA-48 siendo la diferencia estadísticamente significativa. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad con respecto a la adecuación del tratamiento.
7. La infección por EPC más frecuente fue la ITU. Un tercio de los pacientes con ITU no recibieron tratamiento activo. La pauta activa más frecuente fue la monoterapia. No presentaron mayor mortalidad.
8. La mortalidad cruda al mes tras el alta en los pacientes infectados fue del 26,7%, siendo la mortalidad atribuible del 23,3%. La mortalidad cruda en el ingreso fue superior en los pacientes infectados que en colonizados (22,7% vs 13,1%  $p=0,012$ ) y al mes tras el alta (26,7% vs 14,8%  $p = 0,007$ ).
9. Son factores de mortalidad por infección por EPC: Ingreso en UCI, adquisición nosocomial, exposición a ventilación mecánica, traqueostomía, catéter venoso central catéter arterial, nutrición parenteral, sonda nasogástrica, sondaje vesical, cirugía, mayor número de procedimientos, exposición mayor número de antibioterapia de amplio espectro, resistencia a imipenem, meropenem, amikacina y colistina, EPC tipo VIM, infección respiratoria, mayor puntuación en escala SOFA, shock séptico y tratamiento con tigeciclina.
10. La recurrencia global durante el primer año tras el alta fue del 18%. Los pacientes con adquisición ACS, presentaron más frecuentemente sepsis y frecuentemente no recibieron tratamiento adecuado. La recurrencia durante el primer año fue más frecuente en los pacientes con adquisición ACS (16,7% vs 6,4%).
11. La estancia hospitalaria total de los pacientes colonizados o infectados por EPC fue de 61,8 días (IC 95% 57,5 - 66,1). La estancia post- adquisición fue de 23,4 días (IC 95% 21,3 - 25,5). Los pacientes con adquisición nosocomial y EPC tipo VIM presentaron mayor estancia que los ACS y EPC tipo OXA-48.

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS

## 10 BIBLIOGRAFÍA

1. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Clinical perspectives on detection, treatment and infection control. Vol. 277, Journal of Internal Medicine. 2015. p. 501–12.
2. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrašević A, Canton R, Carmeli Y, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: A survey among national experts from 39 countries, February 2013. Eurosurveillance. 2013;18(28).
3. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother. 2014;70(7):2133–43.
4. Temkin E, Adler A, Lerner A, Carmeli Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Biology, epidemiology, and management. Ann N Y Acad Sci. 2014;1323(1):22–42.
5. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Vol. 18, Clinical Microbiology and Infection. 2012. p. 413–31.
6. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain in 2012. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(12):6344–7.
7. Tsakris A, Pournaras S, Woodford N, Palepou MFI, Babini GS, Douboyas J, et al. Outbreak of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1 carbapenemase in Greece. J Clin Microbiol. 2000;38(3):1290–2.
8. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev. 2012;25(4):682–707.
9. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho PL, Keness Y, Doi Y, et al. Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? J Antimicrob Chemother. 2012;67(7):1569–77.
10. Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, et al. PCR Typing of Genetic Determinants for Metallo- $\beta$ -Lactamases and Integrases Carried by Gram-Negative Bacteria Isolated in Japan, with Focus on the Class 3 Integron. J Clin Microbiol. 2003;41(12):5407–13.
11. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(4):1151–61.
12. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Vol. 18, Clinical Microbiology and Infection. 2012. p. 432–8.



13. Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, Srinivasan A, Navon-Venezia S, Carmeli Y, et al. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: Clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(8):3365–70.
14. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: The quiet before the storm? Vol. 18, *Clinical Microbiology Reviews*. 2005. p. 306–25.
15. Miriagou V, Tzelepi E, Gianneli D, Tzouveleki LS. *Escherichia coli* with a self-transferable, multiresistant plasmid coding for metallo-beta-lactamase VIM-1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(1):395–7.
16. Vatopoulos. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece - A review of the current evidence. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2008;13(4):1854–61.
17. Wright LL, Turton JF, Livermore DM, Hopkins KL, Woodford N. Dominance of international “high-risk clones” among metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):103–10.
18. Tórtola MT, Lavilla S, Miró E, González JJ, Larrosa N, Sabaté M, et al. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two Enterobacteriaceae isolates in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3492–4.
19. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5046–54.
20. Bercot B, Poirel L, Nordmann P. Updated multiplex polymerase chain reaction for detection of 16S rRNA methylases: High prevalence among NDM-1 producers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;71(4):442–5.
21. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep;10(9):597-602.
22. Zhao W-H, Hu Z-Q. IMP-type metallo- $\beta$ -lactamases in Gram-negative bacilli: distribution, phylogeny, and association with integrons. *Crit Rev Microbiol*. 2011;37(3):214–26.
23. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. Vol. 57, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006. p. 373–83.
24. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: The phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(7):1597–606.
25. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):15–22.

26. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect.* 2016;72(2):152–60.
27. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3406–12.
28. Marranzano M, Agodi A, Romeo M, Saporito A, Sciacca A, Campanile F. Molecular typing of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a neonatal intensive care unit. *New Microbiol.* 1996;19(4):293–300.
29. Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, Quale J, Mooty M, Nichani S, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: Molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):128–32.
30. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN Annual Update:Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007 • . *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(11):996–1011.
31. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* in israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):848–55.
32. Pournaras S, Protonotariou E, Voulgari E, Kristo I, Dimitroulia E, Vitti D, et al. Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(2):348–52.
33. Mezzatesta ML, Gona F, Caio C, Petrolito V, Sciortino D, Sciacca A, et al. Outbreak of KPC-3-producing, and colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* infections in two Sicilian hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(9):1444–7.
34. Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, et al. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing enterobacteriaceae in europe, assessment by national experts from 37 countries, july 2018. *Eurosurveillance.* 2019;24(9).
35. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: What should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(S4):17–23.
36. Ruiz-Garbajosa P, Hernández-García M, Beatobe L, Tato M, Méndez MI, Grandal M, et al. A single-day point-prevalence study of faecal carriers in long-term care hospitals in Madrid (Spain) depicts a complex clonal and polyclonal dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(2):348–52.

37. Oteo J, Alcaraz R, Bou G, Conejo C, Díaz-lamas AM, Fernández-martínez M, et al. Rates of faecal colonization by carbapenemase-producing enterobacteriaceae among patients admitted to ICUs in Spain. Vol. 70, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015. p. 2916–8.
38. Tato M, Coque TM, Ruíz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo-beta-lactamase in Spain: toward endemicity? *Clin Infect Dis*. 2007;45(9):1171–8.
39. Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC beta-lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(2):253–9.
40. Pitart C, Solé M, Roca I, Fàbrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4398–401.
41. Hernández-García M, Pérez-Viso B, Carmen Turrientes M, Díaz-Agero C, López-Fresneña N, Bonten M, et al. Characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from colonized patients in a university hospital in Madrid, Spain, during the R-GNOSIS project depicts increased clonal diversity over time with maintenance of high-risk clones. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(11):3039–43.
42. Brañas P, Gil M, Villa J, Orellana MÁ, Chaves F. Epidemiología molecular de las infecciones/colonizaciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(2):100–3.
43. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 4. Volumen 24. Abril 2018.
44. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: An environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(5):355–62.
45. Vergara-López S, Domínguez MC, Conejo MC, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. Wastewater drainage system as an occult reservoir in a protracted clonal outbreak due to metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella oxytoca*. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(11).
46. Gijón D, Curiao T, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Fecal carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: A hidden reservoir in hospitalized and nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1558–63.
47. Yusuf E, Huang T-D, Schallier A, Trémérier J-M, Mertens R, Jans B, et al. OXA-48 Producing *Klebsiella pneumoniae* in a Household Contact of a Previously Infected Patient: Person-to-Person Transmission or Coincidental Community Acquisition? *Microb Drug Resist*. 2016;22(2):134–6.
48. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1028–33.

49. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, Patel G, Banach DB, Phillips M, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(8):809–17.
50. Debby BD, Ganor O, Yasmin M, David L, Nathan K, Ilana T, et al. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1811–7.
51. Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. Vol. 32, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2014. p. 41–8.
52. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of Carbapenem-Resistant Infection and the Impact of *Klebsiella pneumoniae* Antimicrobial and Adjunctive Therapies Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies. *Source Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(12):1099–106.
53. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, Hines DW, Spear JB, Petrak R, et al. The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of *klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2013;57(9):1246–52.
54. Saegeman V, Van den Eynde J, Niclaes L, De Ridder D, Schuermans A, Glupczynski Y. Performance of different culture methods and of a commercial molecular assay for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in nursing homes and rehabilitation centers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(5):991–7.
55. Nordmann P, Couard JP, Sansot D, Poirel L. Emergence of an autochthonous and community-acquired NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Europe. Vol. 54, *Clinical Infectious Diseases.* 2012. p. 150–1.
56. Glupczynski Y, Huang TD, Bouchahrouf W, Rezende De Castro R, Bauraing C, Gérard M, et al. Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(2):168–72.
57. Prabaker K, Lin MY, McNally M, Cherabuddi K, Ahmed S, Norris A, et al. Transfer from high-acuity long-term care facilities is associated with carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multihospital study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(12):1193–9.
58. Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Meitus I, Navon-Venezia S, Carmeli Y. Environmental contamination by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):177–81.
59. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Vol. 18, *Clinical Microbiology and Infection.* 2012. p. 439–48.
60. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect.* 2010;74(4):344–9.

61. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenber K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control*. 2012;40(5):421–5.
62. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(12):1250–6.
63. Qureshi ZA, Syed A, Clarke LG, Doi Y, Shields RK. Epidemiology and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3100–4.
64. Lopez-Gonzalez L, Candel F, Vinuela-Prieto J, Gonzalez-Del Castillo J, Garcia A, Pena I, et al. Useful independent factors for distinguish infection and colonization in patients with urinary carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolation. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(6):450–7.
65. Cascio G Lo, Soldani F, Mazzariol A, Lleo MM. The High Incidence of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Urine from Elderly Hospital Patients May Facilitate the Spread of Resistant Strains to the Community. *Microb Drug Resist*. 2014;20(1):67–72.
66. Shilo S, Assous M V., Lachish T, Kopuit P, Bdolah-Abram T, Yinnon AM, et al. Risk factors for bacteriuria with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its impact on mortality: A case-control study. *Infection*. 2013;41(2):503–9.
67. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(5):451–6.
68. Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. Vol. 8, *Virulence*. 2017. p. 391–402.
69. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014;58(9):1274–83.
70. Rodrigues dos Santos BG, Amaral ES, Fernandes PFCBC, Oliveira CMC, Rodrigues JLN, Perdigão Neto L V., et al. Urinary Tract Infections and Surgical Site Infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Renal Transplant. *Transplant Proc*. 2016;48(6):2050–5.
71. Lübbert C, Hau HM, Rodloff A, Mössner J, Mischnik A, et al. Clinical impact of infections with carbapenem-resistant enterobacteriaceae in liver transplant recipients. *Z Gastroenterol*. 2015;53(11):1276–87.

72. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):943–50.
73. Wiskirchen DE, Nordmann P, Crandon JL, Nicolau DP. Efficacy of humanized carbapenem exposures against New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase (NDM-1)-producing enterobacteriaceae in a murine infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):3936–40.
74. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD003344.
75. Rafailidis PI, Falagas ME. Options for treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(6):479–83.
76. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2322–8.
77. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):654–63.
78. Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: A pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(12):6343–8.
79. Ho VP, Jenkins SG, Afaneh CI, Turbendian HK, Nicolau DP, Barie PS. Use of Meropenem by Continuous Infusion to Treat a Patient with a Bla(kpc-2)-Positive *Klebsiella pneumoniae* Blood Stream Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2011;12(4):325–7.
80. Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, Cohen AB, Furuya EY, Wilson SJ, et al. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5893–9.
81. Michalopoulos A, Vartzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomicin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: A prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(2):184–6.
82. Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(11):834–44.

83. García-Castillo M, García-Fernández S, Gómez-Gil R, Pitart C, Oviaño M, Gracia-Ahufinger I, et al. Activity of ceftazidime-avibactam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from urine specimens obtained during the infection-carbapenem resistance evaluation surveillance trial (iCREST) in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):511–5.
84. Alexander BT, Marschall J, Tibbetts RJ, Neuner EA, Dunne WM, Ritchie DJ. Treatment and Clinical Outcomes of Urinary Tract Infections Caused by KPC-Producing Enterobacteriaceae in a Retrospective Cohort. *Clin Ther*. 2012;34(6):1314–23.
85. Van Duin D, Cober E, Richter SS, Perez F, Kalayjian RC, Salata RA, et al. Impact of therapy and strain type on outcomes in urinary tract infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2014;70(4):1203–11.
86. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):726–34.
87. Madueño A, González-García J, Alonso Socas M del M, Miguel Gómez MA, Lecuona M. Características y evolución clínica de las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo OXA-48 en un hospital de tercer nivel. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(8):498–501.
88. Trecarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Vol. 8, *Virulence*. 2017. p. 470–84.
89. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to enterobacteriaceae: Results of a systematic literature review and meta-analysis. Vol. 5, *Open Forum Infectious Diseases*. 2018.
90. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Hsueh PR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(10):1362–71.
91. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(1):54–60.
92. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1170–5.
93. Lee G, Burgess D. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) infections: a review of published series and cases. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2012;11(1):32.
94. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *AJIC Am J Infect Control*. 1988;16(3):128–40.

95. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL 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(10):791–7.
96. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
97. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268–81.
98. CDC. CDC / NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. *Surveill Defin.* 2016;2015(January):1–24.
99. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Vol. 315, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2016. p. 801–10.
100. Gomez-Simmonds A, Nelson B, Eiras DP, Loo A, Jenkins SG, Whittier S, et al. Combination regimens for treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(6):3601–7.
101. Harris PNA, Pezzani MD, Gutiérrez-Gutiérrez B, Viale P, Hsueh PR, Ruiz-Garbajosa P, et al. Geographical variation in therapy for bloodstream infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a post-hoc analysis of the INCREMENT study. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(5):664–72.
102. Giannella M, Graziano E, Marconi L, Girometti N, Bartoletti M, Tedeschi S, et al. Risk factors for recurrent carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(10):1965–70.
103. Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(1):E23–30.
104. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by oxa-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(1):89–96.
105. Messina JA, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, et al. Hospital readmissions in patients with carbapenem resistant *klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;37(3):281–8.
106. López-Dosil M, Bischofberge C, Sáez D, García-Picazo L. Epidemiology of the carbapenemase-producing enterobacteriaceae spread in a community acute hospital and a non-acute rehabilitation hospital in Madrid. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(6):458–63.



107. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: A major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(2).
108. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2976–81.
109. Tang H-J, Hsieh C-F, Chang P-C, Chen J-J, Lin Y-H, Lai C-C, et al. Clinical Significance of Community- and Healthcare-Acquired Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151897.
110. Correa AAF, Fortaleza CMCB. Incidence and predictors of health care-associated infections among patients colonized with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control.* 2019;47(2):213–6.
111. Thaden JT, Pogue JM, Kaye KS. Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Vol. 8, *Virulence.* 2017. p. 403–16.
112. Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect. European Society of Clinical Infectious Diseases;* 2014;20(9):862–72.
113. De la Calle C, Rodríguez O, Morata L, Marco F, Cardozo C, García-Vidal C, et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(4):520–4.
114. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):1615–8.
115. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An Outbreak of Infection due to  $\beta$ -Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-Producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: Molecular Characterization, Epidemiology, and Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):364–73.

Ilduara Pintos Pascual  
EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE ADQUISICIÓN, PRONÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS  
INFECCIONES Y COLONIZACIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE  
CARBAPENEMASAS