

Ilduara Pintos-Pascual¹
Mireia Cantero-Caballero²
Elena Muñoz Rubio¹
Isabel Sánchez-Romero³
Ángel Asensio-Vegas²
Antonio Ramos-Martínez¹

Epidemiología y clínica de las infecciones y colonizaciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de tercer nivel

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid

²Servicio de Preventiva. Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid

³Servicio de Microbiología. Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid

Article history

Received: 24 October 2019; Revision Requested: 4 December 2019; Revision Received: 29 January 2020; Accepted: 12 February 2020; Published: 9 March 2020

RESUMEN

Objetivos. Describir la epidemiología de las Enterobacterias portadoras de carbapenemasas (EPC) en un hospital de tercer nivel.

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.

Resultados. Se incluyeron 272 pacientes (316 muestras): 155 (57%) varones. Media de edad de 70,4 años (IC 95% 68,2-72,7). Media del índice de Charlson 3,6 (IC95% 3,4-3,8). En el 63,2% la adquisición fue nosocomial, en el 35,3% fue asociada a cuidados sanitarios (ACS). Presentaron infección el 55,1%, siendo la más frecuente la infección del tracto urinario (ITU) (58,7%). Las especies más frecuentes fueron *Klebsiella pneumoniae* (62,7%) y *Enterobacter cloacae* (10,1%). Los tipos de carbapenemasa más frecuente fueron OXA-48 (53,8%) y VIM (43%). La adquisición nosocomial se asoció con el género masculino, trasplante, inmunosupresión, ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o Servicio Quirúrgico, tratamiento antibiótico previo, *Enterobacter*, VIM, infecciones respiratorias e intraabdominales. La adquisición ACS se asoció con mayor edad y comorbilidad, procedencia de residencia, sondaje vesical, mayor número de procedimientos ambulatorios, ingreso hospitalario previo, *K. pneumoniae* y *E. coli*, OXA-48, coproducción de betalactamasas de espectro extendido, ITU y sepsis.

Conclusiones. Los pacientes que adquieren la EPC en residencias presentan frecuentemente infección. Los pacientes con adquisición nosocomial se colonizan por EPC en la UCI, en re-

lación a procedimientos invasivos y trasplante. Esta población presenta mayor mortalidad por desarrollar infecciones respiratorias por EPC.

Palabras clave: Carbapenemasa, enterobacterias, multirresistencia.

Epidemiology and clinical of infections and colonizations caused by Enterobacterales producing carbapenemases in a tertiary hospital

ABSTRACT

Objective. To describe the epidemiology of Enterobacterales producing carbapenemases (EPC) in a tertiary hospital.

Material and methods. A retrospective observational study, all patients with a positive sample for EPC treated in hospitalization or in the Emergency Department were included, between January 1, 2014 and December 31, 2016.

Results. A total of 272 patients (316 samples) were included: 155 (57%) male. Mean age of 70.4 years (95% CI 68.2-72.7). Mean Charlson index was 3.6 (95% CI 3.4-3.8). In 63.2% the acquisition was nosocomial, in 35.3% it was health-care associated (HA). 55.1% presented infection, the most frequent infection was urinary tract infection (UTI) (58.7%). The most frequent species were *Klebsiella pneumoniae* (62.7%) and *Enterobacter cloacae* (10.1%). The most frequent types of carbapenemase were OXA-48 (53.8%) and VIM (43%). The nosocomial acquisition was associated with the male gender, transplantation, immunosuppression, admission to the Intensive Care Unit (ICU) or surgical service, prior antibiotic treatment, *Enterobacter*, VIM, respiratory and intra-abdominal infections. The HA acquisition was associated with age and comorbidity, nursery home origin, bladder catheterization, greater number of outpatient procedures, previous hospital admission, *K. pneumoniae* and *E. coli*, OXA-48, coproduction of extended spectrum betalactamases, UTI and sepsis.

Correspondencia:
Ilduara Pintos-Pascual
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Calle Manuel de Falla, 1, 28222 Majadahonda, Madrid
Tlfno.: 616951450
E-mail: ilduarapintos@gmail.com.

Conclusions. Patients who acquire EPC in nursery homes frequently have an infection. Patients with nosocomial acquisition are colonized by EPC in the ICU, in relation to invasive procedures and transplantation. This population has a higher mortality due to developing respiratory infections by EPC.

Key-words: Carbapenemase, Enterobacterales, multiresistance

INTRODUCCIÓN

La resistencia a antibióticos representa un problema sanitario a nivel global [1]. Entre los microorganismos resistentes, las enterobacterias representan un reto importante por su rápida adquisición y difusión de resistencias. Las especies principales de enterobacterias portadoras de carbapenemasas (EPC) son *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). 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 [2]. En 2012, España se encontraba en situación epidemiológica de brotes ocasionales hospitalarios [3]. Actualmente, se encuentra en situación epidemiológica de distribución inter-regional [4]. En 2013, un estudio en el que se incluían 83 hospitales españoles [5] describió la situación epidemiológica de las colonizaciones e infecciones por EPC en España.

Los objetivos de este estudio, son describir las características epidemiológicas y clínicas de las infecciones y colonizaciones por EPC en un hospital de tercer nivel; y establecer los factores de riesgo tanto de infección frente colonización, así como los factores de adquisición nosocomial frente a la asociación a cuidados sanitarios (ASC).

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes con muestra positiva para EPC obtenida en la actividad clínica hospitalaria (muestras clínicas o de cribado) atendidos en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (HUPHM), entre el 1 Enero de 2014 y el 31 de Diciembre de 2016, identificados por el Servicio de Microbiología. Se incluyeron los pacientes que requirieron ingreso en hospitalización y/o atención en el Servicio de Urgencias y se excluyeron aquellos procedentes de consultas o muestras notificadas de atención primaria o residencias. El HUPHM es un hospital de tercer nivel, referencia del área sanitaria del noroeste de la Comunidad de Madrid. Es además un hospital de referencia nacional en trasplante de órgano sólido y médula ósea.

Los datos se recogieron en una base de datos diseñada específicamente para el estudio tras una revisión exhaustiva de la historia clínica informatizada del centro, de la aplicación del laboratorio de microbiología que abarca toda el área sanitaria y la revisión de la aplicación de atención primaria e informes

de alta de toda la comunidad. Se incluyeron como variables los datos demográficos, comorbilidades y el servicio de ingreso en el que se aisló por primera vez la EPC. También se recogieron datos del contacto previo con sistema sanitario, los factores de riesgo extrínsecos tales como los procedimientos invasivos realizados durante el ingreso en los 3 meses previos a la adquisición de la EPC y los antibióticos recibidos durante al menos 3 días consecutivos dentro de los 3 meses previos a la adquisición.

Se consideró que la adquisición de la EPC había sido nosocomial cuando se había adquirido después de las 48h de ingreso y cuyos síntomas no estaban presentes previamente. Se consideró infección ACS a toda infección presente al ingreso en los pacientes procedentes de residencia, o con ingreso hospitalario en el último año o que habían sido sometidos a procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos de forma ambulatoria en los 30 días previos al ingreso. Y se consideró adquisición estrictamente comunitaria el resto de casos. Se clasificó a los pacientes en infectados y colonizados, considerando los criterios de las definiciones de los CDC para cada tipo de infección [6]. Se valoró la presencia de sepsis definida como una puntuación ≥ 2 escala SOFA y la presencia de shock séptico. Se recogieron datos de evolución como la recurrencia definida como nuevo episodio de infección por EPC dentro del año tras el alta y la mortalidad por todas las causas durante el ingreso y hasta el mes tras alta.

Se recogieron tanto el género, la especie causante como el tipo de carbapenemasa para cada infección individualizada. Los aislados bacterianos que presentaron resistencia a carbapenems, fueron enviadas al Instituto Carlos III de Majadahonda para la confirmación fenotípica y genotípica mediante la realización de PCRs múltiples e individuales para detectar los genes que codifican los distintos tipos de carbapenemasas. Se estudió la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los casos con perfil fenotípico sospechoso. La sensibilidad antibiótica fue estudiada mediante microdilución y los resultados se interpretaron de acuerdo a los puntos de corte del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) [7].

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 y la mediana con el rango. Para la asociación de variables se utilizó el Test de Chi al cuadrado o Test de Fisher. La magnitud de la asociación se calculó mediante regresión logística expresando resultado con Odd Ratio y su intervalo de confianza (IC) al 95%. Posteriormente, el análisis multivariante se ajustó por Índice de Charlson, sexo y edad. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico STATA 14.3.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo observacional mediante la revisión de historias clínicas, esta investigación no requirió la obtención de 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 HUPHM (referencia PI - 154/19).

RESULTADOS

Se incluyeron 272 pacientes (316 muestras). 232 pacientes presentaron un único tipo de EPC (85,3%) y 40 presentaron 2 o 3 EPC diferentes. La incidencia global fue de 0,52 casos por 1000 estancias al año. Presentaron infección clínica 150 pacientes (55,1%) y colonización 122 pacientes (49,9%). De los 272 pacientes, 117 (43%) fueron mujeres y 155 (57%) 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 la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (46,5%). La estancia hospitalaria media previa a la adquisición fue de 29,7 días (27,9 - 32,2) con una mediana de 18 días. La estancia media en UCI previa a la adquisición fue de 24,4 días (21,9 - 27,0) con una mediana de 14 días. Durante la hospitalización previa a la adquisición se sometieron al menos a un procedimiento invasivo 156 pacientes (89,5%). La media de procedimientos fue 5,6 (IC 5,3 - 5,8). El procedimiento que se realizó más frecuentemente fue el sondaje vesical en 141 pacientes (82%). El 36,4% (99 pacientes) fueron sometidos a intervención quirúrgica correspondiendo 22 de ellas (8%) a trasplante de órgano. Entre los pacientes con adquisición ACS 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. Con respecto a la exposición previa a antibióticos, 206 pacientes (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).

De las 316 muestras positivas con 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 más frecuentemente fue en orina (60%). En 29 urocultivos (24,8%) se catalogó bacteriuria asintomática. El género más frecuentemente aislado fue *Klebsiella* con 226 casos (71,5%), seguido de *Enterobacter* con 48 a casos (15,2%). La especie más frecuente fue *K. pneumoniae* con 198 casos (62,7%), seguido de *Enterobacter cloacae* con 32 casos (10,1%), *Klebsiella oxytoca* con 28 casos (8,9%), *E. coli* con 21 casos (6,6%) y otras especies con 37 casos (11,7%). El tipo de carbapenemasa más frecuente en las EPC fue OXA-48 con 170 casos (53,8%), seguido de VIM 136 casos (43%), KPC 9 casos (2,8%) y un único caso de NDM.

La localización más frecuente fue la infección del tracto urinario (ITU) con 95 episodios (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, 40 pacientes (27%) presentaron sepsis y 15 pacientes (10,2%) cumplieron criterios de shock séptico.

En las tablas 1 y 2 se muestran las características epidemiológicas según el lugar de adquisición y los factores de riesgo de infección respectivamente. La adquisición nosocomial se asoció con el género masculino, el trasplante, el tratamiento inmunosupresor, el ingreso en UCI o Servicio Quirúrgico y haber recibido tratamiento antibiótico previamente. La adquisición ACS se asoció con mayor edad, mayor comorbilidad, procedencia de residencia, ser portador de sonda vesical, mayor número de procedimientos ambulatorios en el último mes e ingreso hospitalario previo en el último año. Desde el punto de vista microbiológico, las especies *K. pneumoniae* y *E. coli*, la carbapenemasa tipo OXA-48 y la coproducción de BLEE se asociaron estadísticamente con la adquisición ACS mientras que el género *Enterobacter* y la carbapenemasa tipo VIM se asociaron con la adquisición nosocomial. La infección se asoció con la adquisición ACS, mientras que la colonización se asoció con la adquisición nosocomial. La ITU y la sepsis fueron más frecuentes en los pacientes con adquisición ACS, mientras que las infecciones respiratorias e intraabdominales se asociaron con la adquisición nosocomial. La recurrencia durante el primer año se presentó más frecuentemente en los pacientes con adquisición ACS. Si comparamos aquellos pacientes que fallecieron con los supervivientes, las infecciones respiratorias causaron mayor mortalidad, 27,5% vs. 11,8%, OR 2,8 (IC 95%: 1,2 -7,0), $p = 0,024$, mientras que las ITU causaron menor mortalidad 45,0% vs 67,3%, OR 0,4 (IC 95%: 0,2- 0,8), $p = 0,015$.

DISCUSIÓN

Podemos distinguir dos perfiles de 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 presentan ITU de adquisición ACS, con antecedente de sondaje vesical, causadas por *K.pneumoniae* y *E.coli* portadoras de OXA-48 y BLEE. Esta población se asoció a infección por EPC frente a colonización, 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 la realización de procedimientos invasivos. En caso de presentar infección, estos pacientes presentaron más frecuentemente infecciones respiratorias o intraabdominales.

Son escasos los estudios que comparan los pacientes con adquisición ACS frente a los pacientes con adquisición nosocomial. En el estudio de Tang et al. [8] se compara las características de los pacientes según el lugar de adquisición, encontrando mayor edad y mayor proporción de mujeres entre aquellos con adquisición ACS. En el estudio de Palacios-Baena et al. [5], observaron asociación entre la EPC tipo OXA-48 con los pacientes de mayor edad, adquisición ACS (fundamentalmente residencias), ITU, *Klebsiella spp* y BLEE; mientras que los pacientes portadores de EPC del tipo metalobetalactamasas (VIM n=53, IMP n=5) se asociaron a adquisición en UCI y *Enterobacter spp*.

Tabla 1 Factores de riesgo de adquisición de EPC nosocomial frente ACS en pacientes infectados o colonizados.

| | 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 |
| Edad, media (IC95%) | 81,4 (80,0 - 82,8) | 64,4 (66,0 - 65,7) | 0,93 | (0,91-0,95) | < 0,001 | - | - | - |
| Sexo (varón) | 47 (49,0) | 108 (62,8) | 1,76 | (1,06-2,92) | 0,028 | - | - | - |
| Comorbilidad | | | | | | | | |
| Insuficiencia cardiaca | 41 (42,7) | 66 (38,4) | 0,84 | (0,50-1,39) | 0,487 | - | - | - |
| Hemiplejia | 18 (18,8) | 16 (9,3) | 0,44 | (0,21-0,92) | 0,026 | - | - | - |
| Demencia | 57 (59,4) | 27 (15,7) | 0,13 | (0,07-0,23) | 0,001 | - | - | - |
| Enf. pulmonar crónica | 28 (29,2) | 53 (30,8) | 1,08 | (0,63-1,87) | 0,778 | - | - | - |
| Diabetes Mellitus | 32 (33,3) | 48 (27,9) | 0,77 | (0,45-1,33) | 0,352 | - | - | - |
| 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) | 0,003 | - | - | - |
| Inmunosupresión | 12 (12,5) | 41 (23,8) | 2,19 | (1,09-4,41) | 0,025 | - | - | - |
| Media Índice de Charlson (IC95%) | 4,3 (4,0 - 4,6) | 3,3 (3,1 - 3,5) | 0,87 | (0,79-0,96) | 0,004 | - | - | - |
| Servicio de ingreso | | | | | | | | |
| Médico | 88 (91,7) | 61 (35,5) | - | - | - | - | - | - |
| Quirúrgico | 4 (4,2) | 31 (18,0) | 11,18 | (3,75-33,30) | < 0,001 | 10,84 | (3,46-33,99) | < 0,001 |
| UCI | 4 (4,2) | 80 (46,5) | 28,85 | (10,04-82,94) | < 0,001 | 16,71 | (5,44-51,30) | < 0,001 |
| Contacto previo sistema sanitario | | | | | | | | |
| Ingreso año previo | 69 (71,9) | 84 (48,8) | 0,37 | (0,22-0,64) | < 0,001 | 0,50 | (0,27-0,93) | 0,030 |
| Residencia | 65 (67,7) | 24 (14,0) | 0,08 | (0,04-0,14) | < 0,001 | 0,14 | (0,07-0,29) | < 0,001 |
| Sondaje vesical 1 mes previo | 30 (31,3) | 14 (8,1) | 0,20 | (0,10-0,39) | < 0,001 | 0,22 | (0,10-0,48) | < 0,001 |
| Media de procedimientos (1 mes previo al ingreso) (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 |
| Media de antibióticos recibidos en los 3 meses previos (IC95%) | 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 |
| Género y especie | | | | | | | | |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 82 (85,4) | 128 (74,4) | 0,50 | (0,26-0,96) | 0,038 | 0,82 | (0,38-1,76) | 0,610 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 76 (79,2) | 108 (62,8) | 0,44 | (0,25-0,79) | 0,006 | 0,81 | (0,41-1,58) | 0,530 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 6 (6,3) | 20 (11,6) | 1,97 | (0,76-5,10) | 0,060 | 1,17 | (0,40-3,42) | 0,781 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 4 (4,2) | 30 (17,4) | 4,86 | (1,66-14,25) | 0,004 | 2,66 | (0,83-8,52) | 0,098 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 2 (2,1) | 25 (14,5) | 7,99 | (1,85-34,53) | 0,005 | 5,07 | (1,09-23,66) | 0,039 |
| 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>Escherichia coli</i> | 8 (8,3) | 3 (1,7) | 0,20 | (0,05-0,75) | 0,018 | 0,12 | (0,02-0,73) | 0,021 |
| Otros géneros | 2 (2,1) | 11 (6,4) | 3,21 | (0,70-14,80) | 0,135 | 2,47 | (0,45-13,62) | 0,301 |
| Tipo de carbapenemasa | | | | | | | | |
| OXA48 | 85 (92,4) | 60 (35,9) | - | - | - | - | - | - |
| VIM | 7 (7,6) | 107 (64,1) | 21,65 | (9,41-49,81) | < 0,001 | 10,92 | (4,44-26,82) | < 0,001 |
| BLEE | 48 (50,0) | 36 (20,9) | 0,26 | (0,15-0,46) | < 0,001 | 0,42 | (0,23-0,76) | 0,005 |
| Clínica | | | | | | | | |
| Colonización | 23 (24,0) | 98 (57,0) | - | - | - | - | - | - |
| Infección | 73 (76,0) | 74 (43,0) | 0,24 | (0,14-0,42) | < 0,001 | 0,30 | (0,16-0,57) | < 0,001 |
| Tipo de Infección | | | | | | | | |
| ITU | 59 (61,5) | 30 (17,4) | 0,13 | (0,07-0,23) | < 0,001 | 0,16 | (0,09-0,31) | < 0,001 |
| Respiratoria | 4 (4,2) | 20 (11,6) | 3,03 | (1,00-9,13) | 0,040 | 2,85 | (0,86-9,50) | 0,088 |
| IPPB | 9 (9,4) | 10 (5,8) | 0,60 | (0,23-1,52) | 0,276 | 0,81 | (0,29-2,22) | 0,677 |
| Intraabdominal | 2 (2,1) | 15 (8,7) | 4,49 | (1,00-20,07) | 0,033 | 4,71 | (0,96-23,17) | 0,057 |
| Bacteriemia | 11 (10,3) | 20 (11,6) | 1,13 | (0,51-2,53) | 0,943 | 0,80 | (0,31-2,09) | 0,654 |

Tabla 1 Factores de riesgo de adquisición de EPC nosocomial frente ACS en pacientes infectados o colonizados. (cont.)

| | 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 |
| Gravedad | | | | | | | | |
| Sepsis | 30 (41,1) | 9 (12,5) | 0,20 | (0,09-0,47) | < 0,001 | 0,24 | (0,09-0,62) | 0,003 |
| Shock séptico | 8 (11,0) | 7 (9,7) | 0,88 | (0,30-2,55) | 0,807 | 0,93 | (0,27-3,23) | 0,910 |
| Evolución | | | | | | | | |
| Recurrencia primer 1 año tras el alta | 16 (16,7) | 11 (6,4) | 0,34 | (0,15-0,77) | 0,007 | 0,29 | (0,11-0,78) | 0,015 |
| Mortalidad (ingreso) | 12 (12,5) | 38 (22,1) | 1,99 | (0,98-4,01) | 0,056 | 1,86 | (0,84-4,13) | 0,126 |
| Mortalidad (hasta 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 |

Enf. = Enfermedad. TOS = Trasplante órgano sólido. MO = Médula ósea. UCI = Unidad de Cuidados intensivos. BLEE = betalactamasas de espectro ampliado. ITU = Infección del tracto urinario. IPPB = Infección de piel y partes blandas.

En nuestro estudio, se encuentra una mayor proporción de pacientes infectados entre los pacientes con adquisición ACS que en los que presentan adquisición nosocomial como se ha publicado previamente [8-10]. El porcentaje de infección frente colonización puede variar entre el 30 – 60% según el tipo de hospital, así en hospitales de media estancia (HME) y complejidad menor, la infección clínica puede representar el 33,5% a costa de mayor frecuencia de colonización [9, 11], y por el contrario en hospitales de mayor complejidad el porcentaje de infección asciende al 66% [5, 11, 12].

En el estudio de López-Dosil et al. [9], se analizó las infecciones y colonizaciones adquiridas en ambiente nosocomial frente ACS en dos hospitales: un hospital de agudos (HA) frente a un HME, que atienden a pacientes del mismo área que el HUPHM. La colonización fue más frecuente en los pacientes del HME, mientras que los pacientes del HA presentaron más frecuentemente infección. Los pacientes del HA presentaron más frecuentemente infección adquirida ACS, mientras que los pacientes del HME presentaron en la mayoría de los casos adquisición nosocomial. En la discusión, atribuyeron estas diferencias a la procedencia de los pacientes, en el caso del HA un 67,3% provenían de residencias, mientras que en el HME fue un 33,3%. En nuestro estudio, el 37,3% de los pacientes con infección provenían de residencia frente un 27% en los colonizados, estando en el límite de la significación estadística ($p = 0,072$). Por lo tanto, de acuerdo a nuestro estudio, la infección se asocia con la adquisición ACS (fundamentalmente en residencias) y la colonización con la adquisición nosocomial.

Las formas clínicas de infecciones por EPC más frecuentes fueron las ITU como en otros estudios [5, 9]. La mayor parte de la información clínica y terapéutica se ha obtenido de estudios que incluyen bacteriemias por *K. pneumoniae* sin incluir otras especies de EPC ni otros tipos de infección [13], por lo tanto, pueden no ser representativos de la mayoría de las infecciones por EPC. Las ITU son además, más frecuentemente adquiridas ACS [8-10]. La adquisición ACS se asoció con sepsis y recurrencia de la infección. En los estudios de Palacios-Baena et al. [5] y Tumbarello et al. [14] que incluyeron distintas localizaciones de infección, el 15% de los pacientes presentaron sepsis o shock séptico. Por

lo tanto, los pacientes del HUPHM presentaron infecciones con mayor gravedad. Esto puede ser debido a una alta frecuencia de infecciones por EPC en residencias en nuestro medio como también discutió en su artículo López-Dosil et al. [9].

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 frente a colonización en estos pacientes. Los estudios de López-González et al. [12] y Qureshi et al. [15] trataron de establecer los factores de riesgo de ITU frente bacteriuria. Son escasos los estudios que tratan de establecer los factores de riesgo de infección frente colonización independientemente del tipo de infección [16].

Gran parte de los pacientes de nuestro estudio que adquirieron colonización por EPC lo hicieron durante el ingreso en UCI, incrementándose además el riesgo de infección cuanto mayor fue la estancia en UCI. Estos pacientes están sometidos con frecuencia a procedimientos invasivos y trasplante de órgano. Borer et al. [16] de forma similar a nuestro trabajo, estableció como factores de riesgo de infección: un Índice de Charlson ≥ 3 , la DM, hemiplejía y la enfermedad tumoral. Por otro lado, estableció como factor de desarrollo de infección la exposición a procedimientos invasivos. En nuestro caso, la realización de procesos invasivos se asoció a colonización al ser los pacientes con adquisición nosocomial más frecuentemente sometidos a procedimientos invasivos. En el estudio de Qureshi et al. [15] se estableció como factor de riesgo de ITU frente bacteriuria un mayor Índice de Charlson. Pero al contrario que nuestros resultados, la edad más joven, el sexo masculino y el trasplante de órgano en el estudio de Qureshi et al. [15] se asociaron con riesgo de infección. En este aspecto, nuestro estudio no objetivó mayor riesgo de infección entre los pacientes trasplantados, posiblemente esto se deba a la alta proporción de pacientes trasplantados que se colonizaron tras la cirugía en la UCI y que por tanto se sobreexpresan en el grupo de colonización. En el estudio de Patel et al. [17] observaron que los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de adquisición de EPC, sobre todo en el periodo inmediato

| Tabla 2 | Factores de riesgo de infección frente a colonización en pacientes portadores de EPC. | | | | | | | |
|--|---|----------------------------|----------------------|-------------|---------|---|--------------|--------|
| | Colonización (n = 122) n % | Infección (n = 150) n % | Análisis univariante | | | Análisis ajustado por edad, sexo e Índice de Charlson | | |
| | | | OR | IC95% | p | OR | IC95% | p |
| Edad, media (IC95%) | 65,63 (63,81 - 67,45) | 74,31 (72,93 - 75,67) | 1,03 | (1,01-1,04) | < 0,001 | - | - | - |
| Sexo (varón) | 72 (59,0) | 83 (55,3) | 0,86 | (0,53-1,40) | 0,542 | - | - | - |
| Comorbilidad | | | | | | | | |
| Insuficiencia cardiaca | 49 (40,2) | 59 (39,3) | 0,97 | (0,59-1,57) | 0,889 | - | - | - |
| 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) | 0,043 | - | - | - |
| Enf. pulmonar crónica | 36 (29,5) | 45 (30,0) | 1,02 | (0,61-1,73) | 0,930 | - | - | - |
| Diabetes Mellitus | 28 (23,0) | 54 (36,0) | 1,89 | (1,10-3,23) | 0,020 | - | - | - |
| Neoplasia | 13 (10,7) | 32 (21,3) | 2,27 | (1,13-4,56) | 0,018 | - | - | - |
| 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 | - | - | - |
| Media Índice de Charlson (IC95%) | 3,02 (2,81 - 3,24) | 4,08 (3,85 - 4,31) | 1,18 | (1,07-1,31) | 0,001 | - | - | - |
| Servicio de ingreso | | | | | | | | |
| Médico | 55 (45,1) | 98 (65,3) | - | - | - | - | - | - |
| Quirúrgico | 10 (8,2) | 25 (16,7) | 1,40 | (0,63-3,14) | 0,409 | 1,57 | (0,68-3,61) | 0,287 |
| UC | 57 (46,7) | 27 (18,0) | 0,27 | (0,15-0,47) | < 0,001 | 0,35 | (0,18-0,66) | 0,001 |
| Adquisición | | | | | | | | |
| ASC | 23 (18,9) | 73 (48,7) | - | (0,00-0,00) | - | - | - | - |
| Nosocomial | 98 (80,3) | 74 (49,3) | 0,24 | (0,14-0,42) | < 0,001 | 0,29 | (0,16-0,55) | <0,001 |
| Estancia hospitalaria previa a adquisición | 25,08 (22,22 - 27,94) | 35,99 (31,19 - 40,78) | 1,01 | (1,00-1,02) | 0,049 | 1,01 | (1,00-1,02) | 0,025 |
| Estancia UCI previa a adquisición | 19,37 (17,05 - 21,71) | 32,15 (26,72 - 37,54) | 1,02 | (1,00-1,03) | 0,023 | 1,02 | (1,00-1,03) | 0,022 |
| Contacto previo con el sistema sanitario | | | | | | | | |
| 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 |
| Residencia | 33 (27,0) | 56 (37,3) | 1,61 | (0,96-2,70) | 0,072 | 0,95 | (0,50-1,80) | 0,884 |
| Sondaje vesical 1 mes previo a ingreso | 15 (12,3) | 29 (19,3) | 1,71 | (0,87-3,36) | 0,120 | 1,23 | (0,60-2,55) | 0,571 |
| Media de procedimientos (1 mes previo al ingreso) (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) | 0,391 |
| Media de procedimientos (3 meses previos dentro del ingreso) (IC95%) | 4,39 (4,06 - 4,72) | 2,83 (2,52 - 3,14) | 0,90 | (0,84-0,96) | 0,001 | 0,95 | (0,88-1,02) | 0,151 |
| Media de antibióticos recibidos en los 3 meses previos (IC95%) | 2,30 (2,11 - 2,49) | 1,89 (1,74 - 2,05) | 0,90 | (0,80-1,02) | 0,099 | 0,97 | (0,85-1,10) | 0,608 |
| Género y especie | | | | | | | | |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 91 (74,6) | 122 (81,3) | 1,48 | (0,83-2,65) | 0,181 | 1,13 | (0,61-2,08) | 0,699 |
| <i>Klebsiella 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>Klebsiella 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</i> spp. | 18 (14,8) | 17 (11,3) | 0,74 | (0,36-1,50) | 0,403 | 1,05 | (0,50-2,23) | 0,892 |
| <i>Enterobacter 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>Escherichia coli</i> | 3 (2,5) | 8 (5,3) | 2,23 | (0,58-8,61) | 0,243 | 2,67 | (0,63-11,26) | 0,182 |
| Otros géneros | 10 (8,2) | 3 (2,0) | 0,23 | (0,06-0,85) | 0,028 | 0,24 | (0,06-0,94) | 0,041 |
| Tipo de carbapenemasa | | | | | | | | |
| OXA48 | 49 (41,5) | 100 (69,0) | - | - | - | - | - | - |
| VIM | 69 (56,5) | 45 (31,0) | 0,32 | (0,19-0,53) | < 0,001 | 0,43 | (0,24-0,78) | 0,005 |
| BLEE | 30 (24,6) | 56 (37,3) | 1,83 | (1,08-3,10) | 0,025 | 1,33 | (0,76-2,33) | 0,320 |
| Evolución | | | | | | | | |
| Mortalidad (ingreso) | 16 (13,1) | 34 (22,7) | 1,94 | (1,01-3,72) | 0,045 | 2,42 | (1,21-4,84) | 0,012 |
| Mortalidad (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 |

Enf. = Enfermedad. TOS = Trasplante órgano sólido. M.O = Médula ósea. UCI = Unidad de Cuidados intensivos. ASC = Asociado a cuidados sanitarios.

BLEE = betalactamasas de espectro ampliado.

postrasplante. Dado que el HUPHM es de referencia en trasplante el conocimiento de la epidemiología y los factores de adquisición de las EPC podría ayudar a reducir la frecuencia de colonización, y el posterior desarrollo de infección. La mortalidad observada es similar a la que se publica en estudios en los que se incluye además de las bacteriemias, otros tipos de infecciones [5]. La mayoría de estudios sobre mortalidad incluyen bacteriemias sin incluir otros tipos de infecciones clínicas [18-20]. Como en otros estudios, encontramos menor mortalidad entre las ITU y mayor mortalidad en las infecciones respiratorias [5]. Por lo tanto, al ser las ITU las infecciones más frecuentes en nuestro estudio, se objetiva menor mortalidad global. Por otro lado, observamos una mayor mortalidad en los pacientes con adquisición nosocomial. Estos pacientes presentaron infecciones respiratorias más frecuentemente.

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 et al. [5]. 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 se suponen extrapolables a otras poblaciones.

Este estudio aporta conocimiento acerca de la epidemiología de las EPC. Los pacientes con EPC de adquisición ACS (fundamentalmente residencias) presentan más frecuentemente infección, estando asociada la ITU y *K.pneumoniae* con OXA-48. Los pacientes con adquisición nosocomial se colonizan por EPC en relación a ingreso en UCI, realización de procedimientos invasivos y trasplante. Esta población en caso de adquirir infección presentan localizaciones que asocian mayor mortalidad.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med*. 2015; 277: 501–512. doi: 10.1111/joim.12342.
- 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. doi: 10.1128/AAC.01513-13. Epub 2013 Sep 16.
- Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18: 413–31. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03821.x.
- 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). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.9.1900123.
- 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. doi: 10.1016/j.jinf.2015.10.008. Epub 2015 Nov 4.
- CDC. CDC / NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. *Surveill Defin*. 2016;2015(January):1–24.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement Clinical and Laboratory Standards Institute [Internet]. Vol. 31, M100-S21. 2011. 1–163 p. Available from: http://vchmedical.ajums.ac.ir/_vchmedical/documents/CLSI_2011.pdf
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0151897. eCollection 2016.
- López-Dosil M, Bischofberger 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. PMID: 29141402.
- 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. doi: 10.1089/mdr.2013.0036. Epub 2013 Aug 20.
- Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 4. Volumen 24. Abril 2018.
- 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. PMID: 30968674.
- Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 (Suppl 4):41-8.. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70173-9.
- 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. doi: 10.1093/jac/dkv086. Epub 2015 Apr 21.
15. 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. doi: 10.1128/AAC.02445-13. Epub 2014 Mar 17.
 16. 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. doi: 10.1016/j.ajic.2011.05.022. Epub 2011 Sep 9.
 17. 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. *Source Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(12):1099–106. doi: 10.1086/592412.
 18. 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. doi: 10.1093/cid/cis588. Epub 2012 Jul 2.
 19. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1170–5. doi: 10.3201/eid2007.121004.
 20. 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. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1. Epub 2017 Apr 22.