

Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles.

Víctor Rojo¹, Pedro Vázquez¹, Sagrario Reyes², Miguel Cervero³

¹Servicio de Urgencias H. Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

²Servicio de Microbiología H. Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

³ Unidad de Enfermedades Infecciosas (Medicina Interna). H. Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

RESUMEN

Introducción: En los últimos años estamos asistiendo a un incremento de enterobacterias productoras de carbapenemasas, lo que supone un problema de salud de dimensiones mundiales debido a la facilidad de transmisión entre países y su impacto humano y económico. El objetivo del presente estudio es analizar los factores asociados a un mayor riesgo de infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPPC), así como los factores relacionados con peor pronóstico.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles apareados por localización anatómica y fecha de aislamiento donde se tuvieron en cuenta los aislamientos de KPPC durante un brote en un hospital del sur de Madrid entre octubre 2013 a diciembre 2015. Se aislaron 16 casos durante el periodo de estudio, causantes de infecciones clínicamente documentadas. Con las variables definidas, se llevó a cabo una regresión logística para tratar de responder a la cuestión planteada.

Resultados: la mortalidad global en el grupo de casos fue del 25%. La localización anatómica más frecuente fue la sangre (37.5%), seguida de la orina (25%). Todos los casos, excepto uno fueron OXA-48. En cuanto a factores relacionados con mayor riesgo de desarrollar infección, únicamente la exposición previa a antibióticos presentó significación estadística OR 13 (2.40-70.46). Con respecto a la mortalidad global, se asociaron a un mayor riesgo la presencia de neumonía OR 25 (1.93-323.55), o el empleo de ventilación mecánica invasiva 15.33 (1.92-122.8). Para la mortalidad atribuible sólo la ventilación mecánica invasiva, se asoció a una mayor mortalidad OR 18 (1.48-218.95).

Conclusiones: la exposición a antibióticos previos es un factor de riesgo independiente de desarrollar una infección por KPPC, ajustado por el resto de variables clínicas y demográficas, de ahí la importancia de desarrollar una adecuada política de uso de antibióticos para evitar la aparición de estas cepas multirresistentes. Factores de riesgo como la presencia de neumonía o el empleo de ventilación mecánica invasiva se relacionaron con un peor pronóstico en términos de mortalidad global y atribuible.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, OXA-48, factores de riesgo, mortalidad.

INTRODUCCIÓN

El incremento de resistencias microbianas es un problema alarmante y creciente que trasciende fronteras, constituyendo un verdadero reto en el tratamiento de algunas infecciones graves. Las enterobacterias poseen principalmente un mecanismo de resistencia basado en la producción de β -lactamasas, enzimas capaces de hidrolizar el anillo beta-lactámico de cuatro átomos, dejando así el antimicrobiano sin actividad. Las que han constituido una mayor relevancia clínica a finales del siglo XX han sido las que confieren resistencia a cefalosporinas de tercera generación, β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o del tipo AMPc. Hasta ahora disponíamos de un grupo de antibióticos que se mantenían activos frente a las infecciones producidas por estos gérmenes. Sin embargo en los últimos años estamos asistiendo a un surgimiento de bacterias con producción de carbapenemasas, enzimas que confieren resistencia a casi todos los antibióticos β -lactámicos, incluyendo los carbapenémicos. Estas enzimas se han encontrado en numerosas especies de enterobacterias, pero con diferencia el mayor impacto epidemiológico y clínico lo encontramos en los últimos años en el patógeno *Klebsiella pneumoniae*, siendo responsables de brotes endémicos y casos aislados en diversas regiones del mundo. Se han identificado mecanismos de transmisión horizontal mediados por transposones que contienen pequeños segmentos de material genético responsables de la producción de carbapenemasas y con capacidad de transmisión vía clonal.

En España los primeros casos de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) se identificaron en 2003 en Barcelona, con un genotipo de resistencia clase B (según la clasificación de Ambler) del tipo VIM-1. Desde entonces la epidemiología de las cepas ha ido variando con los años y en la actualidad encontramos un predominio claro de las cepas OXA-48 (clase D), causantes de la mayor parte de brotes intrahospitalarios con extensión interregional. Las carbapenemasas de clase A tipo KPC son menos frecuentes en nuestro país y no pertenecen en su mayoría a la cepa epidémica de alto riesgo ST258.

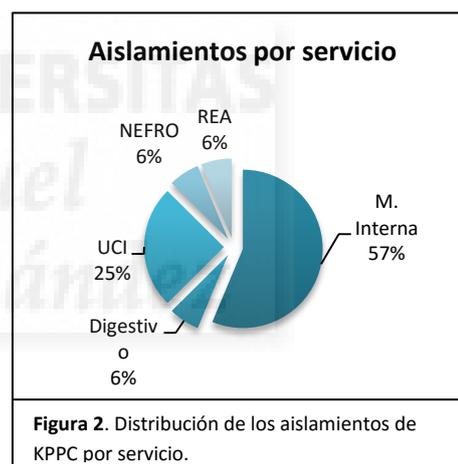
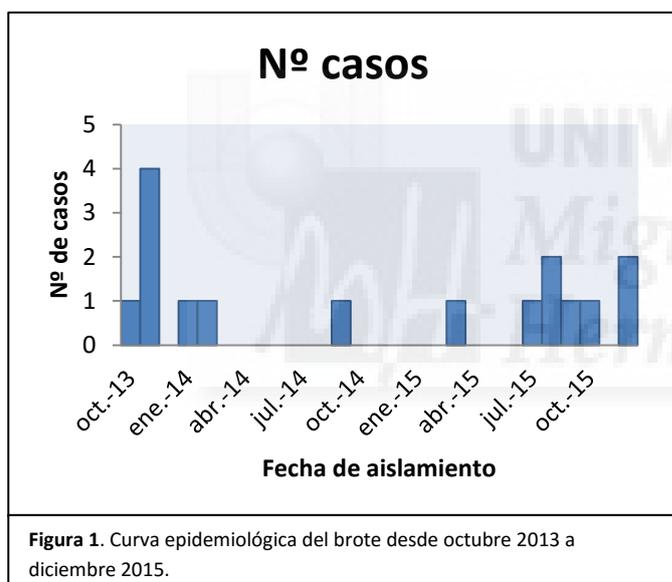
Los estudios publicados hasta la fecha sobre el impacto clínico de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas son escasos, muy heterogéneos y en algunas ocasiones no diferencian colonización de infección.

El objetivo del presente estudio es analizar las características clínicas y la mortalidad en las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPPC), su perfil de resistencias durante un brote en un hospital Universitario de segundo nivel de la Comunidad

de Madrid y hacer una comparación con las infecciones producidas por cepas con sensibilidad conservada a carbapenémicos. De igual modo, se intentaron identificar los factores asociados con peor pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en un hospital universitario del sur de Madrid de 406 camas durante un brote de infecciones por EPC que incluyó varias especies. Nos centramos en las infecciones producidas por KPPC por su relevancia clínico-epidemiológica. El primer caso notificado de infección invasiva por esta bacteria se declaró en octubre 2013. Desde entonces se ha producido un crecimiento de casos, no lográndose controlar el brote a pesar de las medidas de control instauradas por el servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología (Figura 1). En la Figura 2 se muestra el porcentaje por servicio durante el periodo de estudio.

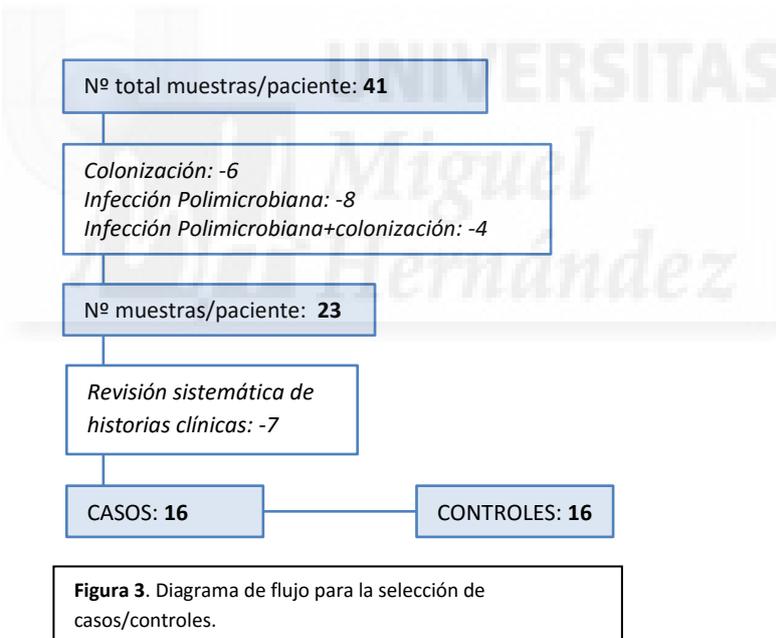


Diseño del estudio y participantes

Se diseñó un estudio de casos y controles apareados para tratar de identificar los factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de presentar infección por *K. pneumoniae* multirresistente y peor pronóstico intrahospitalario. Como casos se tuvieron en cuenta todos los pacientes con aislamientos en muestras biológicas de *K. pneumoniae* con sensibilidad disminuida o resistentes a carbapenémicos e infección clínica documentada, objetivados desde la declaración del primer caso hasta el 31 de diciembre de 2015. Por cada caso se escogió un control, constituido por pacientes con aislamiento de *K. pneumoniae* con sensibilidad a carbapenémicos conservada, apareado por localización anatómica. Cuando existían varios

controles potenciales se seleccionó aquel con edad similar y mayor proximidad en fecha al aislamiento del caso. Se excluyeron las infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de BLEE en el grupo control. Cada paciente fue incluido sólo una vez.

Se seleccionaron para el estudio pacientes con primer aislamiento de infección invasiva documentada por *K. pneumoniae* desde octubre de 2013 hasta diciembre de 2015. Se incluyeron todos los casos tras una revisión minuciosa de los aislamientos facilitados por los servicios de Microbiología y Medicina Preventiva del hospital. Así mismo se consultaron las historias clínicas para seleccionar los casos incluidos en el análisis final. Las infecciones urinarias supusieron un reto, pues en muchas ocasiones es difícil diferenciar colonización de infección, especialmente si el paciente es portador de sonda urinaria. Sólo se incluyeron infecciones de orina asociadas a sepsis de ese origen, aquellas que fueron consideradas por el clínico responsable o que supusieron un cambio de estrategia de tratamiento tras revisión de historias clínicas. Como criterios de exclusión se descartaron colonizaciones e infecciones polimicrobianas. No se tuvieron en cuenta las infecciones extrahospitalarias. (Figura 3).



Se tuvieron en cuenta resistencias a antibióticos mediante revisión de antibiogramas de cada una de las muestras y se solicitó estudio molecular de resistencias para cada muestra analizada.

Variables a estudio

Para comprobar la distribución de variables en los casos y controles y su homogeneidad, se llevó a cabo un análisis estadístico en ambos grupos. Se tuvieron en cuenta variables demográficas como edad y sexo, así como variables clínicas como duración de la estancia

hospitalaria, tiempo de crecimiento de los aislamientos desde el momento del ingreso y localización anatómica (infección urinaria, bacteriemia, infección respiratoria, infección de piel y partes blandas, e infección abdominal). Véase tabla 1.

Entre ambos grupos se llevó a cabo un análisis univariable para aquellas variables que por su importancia clínica pudieran tener interés en el análisis de datos tales como edad, tiempo de crecimiento de los aislamientos desde el momento del ingreso, índice de Comorbilidad de Charlson, presencia de diabetes mellitus (DM), insuficiencia cardíaca (IC), inmunosupresión, enfermedad renal (moderada-grave), neoplasia sólida, ictus, portador de catéter venoso central (CVC), portador de sonda urinaria, empleo de ventilación mecánica no invasiva (VMI), ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), empleo previo de antibióticos, betalactámicos, fluorquinolonas, carbapenems o aminoglucósidos. Se tuvieron fundamentalmente en cuenta antibióticos con actividad frente a Gram negativos empleados en un periodo de tiempo de 90 días previos al aislamiento microbiológico. Posteriormente se seleccionaron aquellas variables con significación estadística o bien con un valor de $p < 0,3$ para el análisis multivariable.

De igual modo, se realizó una regresión logística para tratar de identificar factores de riesgo asociados a mortalidad global y atribuible en el grupo de infecciones producidas por KNPC. Se consideraron para este análisis variables como la edad, índice de comorbilidad de Charlson, DM, IC, enfermedad autoinmune, neoplasia sólida, localización de la infección (infección urinaria, bacteriemia, infección respiratoria, piel y partes blandas o abdomen), empleo de CVC, ingreso en UCI, empleo de VMI, exposición previa a antibióticos, colonización previa, desarrollo de shock y fracaso renal agudo. Se definió mortalidad atribuible cuando en el momento del fallecimiento el paciente presentaba datos de infección (leucocitosis/leucopenia, fiebre/hipotermia o compromiso de órganos/sistemas) a pesar de un tratamiento antibiótico correcto.

Análisis estadístico

Las medias, medianas, rango y frecuencia fueron calculados para cada variable. La comparación de las variables continuas se realizó mediante el test t de Student o Mann-Whitney; y el test de la Chi² o el test exacto de Fisher en las variables cualitativas.

Mediante un modelo de análisis multivariable de regresión logística, y con la estimación de la curva de rendimiento diagnóstico (COR) para tratar de valorar si el modelo diseñado es el adecuado, se desarrolló una herramienta para predecir el comportamiento de las variables con

significación estadística, calculando especificidad, sensibilidad y exactitud diagnóstica del modelo. Se introdujeron las variables definidas en el apartado anterior. Se presenta la OR ajustada y no ajustada con IC 95% utilizando el paquete estadístico SPSS® 20 para Mac.

Aspectos microbiológicos

La identificación bacteriana y los test de sensibilidad antimicrobiana se realizaron mediante paneles automatizados de microdilución (MicroScanR) y técnica de difusión disco-placa .

Las cepas en las que los valores de CMI de uno o más de los tres carbapenémicos probados (imipenem, meropenem y ertapenem) se incrementaron por encima de los correspondientes puntos de corte epidemiológicos, se consideraron cepas con sensibilidad disminuida a carbapenems (EUCAST los ha establecido recientemente en >0,12 mg/L para ertapenem y meropenem y >1 mg/L para imipenem). <http://www.eucast.org>.

Cuando esto ocurrió, se realizó el test de Hodge modificado usando un disco de ertapenem y se probaron discos de un carbapenémico combinado con inhibidores (ROSCO), carbapenémico + EDTA, carbapenémico + ácido dicpicolínico, carbapenémico + ácido fenilborónico y carbapenémico + cloxacilina, comparando el halo de inhibición con discos de carbapenémico sin inhibidores. También se utilizó un disco de temocilina. Se siguieron los criterios de lectura e interpretación de las diferentes técnicas detalladas en el Procedimiento en Microbiología Clínica de la SEIMC número 38, 2a edición: *Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos*.

Las cepas con sospecha fenotípica de producción de carbapenemasas se informaron como “Cepa productora de carbapenemasas posible clase A, clase B ó clase D (OXA-48 like)” y se enviaron al CNM (Majadahonda, Madrid) para genotipado molecular.

RESULTADOS

Durante el periodo que comprendió el estudio se objetivaron 16 casos de enfermedad invasiva por KPC. La distribución por localización anatómica del primer aislamiento fue: 2 infecciones respiratorias, 4 infecciones urinarias, 6 bacteriemias, 2 infecciones intraabdominales y 2 infecciones de piel/partes blandas. La mortalidad en el grupo de infección por KPC alcanzó el 25%. Dos pacientes fallecieron en el grupo control por causas no atribuibles a la propia infección. En el grupo de infección por KPC acontecieron 4 fallecimientos, de los cuales 3 se atribuyeron a la misma. Las características demográficas y clínicas se recogen en la Tabla 1. No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas como edad,

sexo, duración de la estancia hospitalaria, comorbilidades o localización anatómica. Se observó una marcada diferencia en el tiempo para el aislamiento microbiológico con un incremento de días en los casos (12,5 (0-27)) frente a los controles (2 (0-5,5)), aunque no se alcanzó significación estadística ($p=0.12$).

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	p
Edad (años)	73,19 (12,92)	72,12 (13,97)	0,82
Sexo			0,46
hombre	11 (55%)	9 (45%)	
mujer	5 (41,7%)	7 (58,3%)	
Estancia (días)	27,5 (RIQ 15-56,5)	20 (RIQ 8-56,5)	0,36
Días en crecimiento	12,5 (0-27)	2 (0-5,5)	0,17
Índice de Charlson	4,95 (RIQ 3-8)	3,95 (RIQ 2.1-6,25)	0,24
Infección urinaria			0,69
Sí	4 (50%)	4 (50%)	
No	12 (50%)	12 (50%)	
Bacteriemia			1
Sí	6 (50%)	6 (50%)	
No	10 (50%)	10 (50%)	
Infección respiratoria			1
Sí	2 (50%)	2 (50%)	
No	14 (50%)	14 (50%)	
Inf. piel/partes blandas			1
Sí	2 (50%)	2 (50%)	
No	14 (50%)	14 (50%)	
Infección Abdominal			1
Sí	2 (50%)	2 (50%)	
No	14 (50%)	14 (50%)	

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con infección por KPPC (casos) y pacientes con KP carbapenem susceptibles entre octubre 2013 a diciembre 2015.

El 100% de las cepas de KNPC tenía resistencia a cefalosporinas de tercera generación, betalactámicos y fluorquinolonas, el 93.75% a tazocel, 93.75% a cotrimoxazol, el 18.75% a tigeciclina (el 12.5% presentaba resistencia intermedia para este antibiótico), el 12.5% era resistente a amikacina. En el caso de los carbapenémicos, el 87.5% de las cepas fueron resistentes a ertapenem, mientras que mantenían una cierta actividad in vitro frente imipenem (resistencias del 37.5%). No disponíamos de datos para el resto de antibióticos de interés como colistina o fosfomicina.

En cuanto al estudio molecular de resistencias, 14 cepas (87.5%) fueron OXA-48, conteniendo también todas ellas BLEEs del tipo CTX-M15; 1 KPC (correspondiente a un paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica) y 1 desconocida.

Se realizó una regresión logística con cada una de las variables para tratar de identificar factores de riesgo asociados a un incremento de las infecciones por KPPC en ambos grupos (casos y controles). La única variable que alcanzó significación estadística en el análisis univariable fue el empleo previo de antibióticos en los 90 días previos OR 13 (2.70-70.46) $p=0.003$. De acuerdo con otras publicaciones se decide incluir en el análisis multivariable aquellos resultados con un nivel de significación de $p<0.3$, además de la variable que alcanzó significación estadística. Por tanto se seleccionó diabetes mellitus OR 1.57 (IC 95% 0.15-16.74) $p=0.71$, insuficiencia cardíaca OR 7.89 (IC 95% 0.49-125.95) $p=0.11$, índice de Charlson OR 1.18 (0.1-1.55) $p=0.86$, ventilación mecánica invasiva OR 9 (IC 0.94-86.52) $p=0.06$, días de crecimiento microbiológico desde el ingreso OR 1.03 (0.99-1.08) $p=0.17$, uso de betalactámico previo OR 3.37 (IC 95% 0.69-16.65) $p=0.14$, uso de carbapenémico previo OR 4.2 (IC 95% 0.17-26.26) $p=0.12$. Tras ajustar por cada una de las variables en el análisis multivariante la única variable relacionada con mayor riesgo de presentar infección por KNPC fue el uso previo de antibióticos OR 13 (2.40-70.46) $p=0.17$. Debido al tamaño muestral no se alcanzó significación estadística al evaluar cada uno de los antibióticos por separado. Véase Tabla 2. El análisis de ROC nos confirma que nuestro modelo tiene una gran exactitud diagnóstica como herramienta para predecir el riesgo de desarrollar infección por KPPC, cuando ha existido exposición previa a antibióticos (AUC 0.78, Sensibilidad 81.3%, Especificidad 75%).

Para analizar factores de riesgo asociados a mayor mortalidad global y atribuible se planteó un modelo univariable incluyendo algunas variables recogidas en revisiones previas. El empleo de ventilación mecánica invasiva y la presencia de neumonía se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad global, con OR 15.33 (1.92-122.8) y 25 (1.93-323.55) respectivamente. Aunque no alcanzaron significación estadística otras variables dentro de este grupo presentaban mayor riesgo de mortalidad como la presencia de enfermedad autoinmune OR 6 (0.65-55.66), desarrollo de fracaso renal agudo OR 4.5 (0.70-29.81), uso de CVC OR 5.43 (0.81-36.51) o estancia en UCI OR 6.67 (0.97-45.79). En cuanto a la mortalidad atribuible, únicamente el uso de ventilación mecánica invasiva se relacionó con mayor riesgo de mortalidad OR 18 (1.48-218.95). Debido al diseño del estudio, el escaso tamaño muestral y la dispersión de datos, no fue posible la realización de un análisis multivariable para ninguno de los grupos de mortalidad. Véase tabla 3.

Factor de Riesgo	OR (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
Edad	1 (0.95-1.06)	0.82		
Diabetes mellitus	2.14 (0.52-8.81)	0.29	1.57 (0.15-16.74)	0.71
Inmunosupresión	3.46 (0.32-37.47)	0.31		
Insuficiencia cardíaca	5 (0.49-50.83)	0.17	7.89 (0.49-125.95)	0.11
Enfermedad hepática	3.46 (0.32-37.47)	0.32		
Enfermedad renal	0.43 (0.66-2.77)	0.37		
Neoplasia	1 (0.22-4.46)	1		
Ictus	3.46 (0.32-37.47)	0.31		
Índice de Charlson	1.18 (0.1-1.55)	0.24	0.86 (0.65-1.66)	0.86
Estancia hospitalaria	0.99 (0.98-1)	0.65		
Estancia en UCI	1.8 (0.39-8.22)	0.45		
CVC	1.32 (0.31-5.71)	0.71		
Sonda vesical	1.29 (0.32-5.33)	0.72		
VMI	9 (0.94-86.52)	0.06	6.27 (0.45-87.55)	0.17
Días crecimiento microb.	1.03 (0.99-1.08)	0.17	1.03 (0.97-1.09)	0.35
Exposición a Ab	13 (2.40-70.46)	0.003	13 (2.40-70.46)	0.003
Uso betalactámico	3.37 (0.68-16.65)	0.14	0.31 (0.02-4.70)	0.40
Uso fluorquinolonas	3.46 (0.13-37.47)	0.31		
Uso carbapenem	4.2 (0.7-25.26)	0.12	0.29 (0.01-6.67)	0.43
Uso aminoglucósido	2.14 (0.17-26.33)	0.55		

Tabla 2. Análisis de regresión logística univariable y multivariable de los factores de riesgo asociados con infección por KPPC

FACTOR DE RIESGO	Mortalidad global		Mortalidad atribuible	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad (años)	0.43 (0.91-1.04)	0.85	0.97 (0.90-1.05)	0.52
Índice de Charlson	1.03 (0.74-1.44)	0.847	1.17 (0.71-1.76)	0.43
DM	1.17 (0.20-6.89)	0.87	1.15 (0.14-9.39)	0.89
IC	1.10 (0.10-12.10)	0.94	2 (0.16-24.33)	0.59
E. Autoinmune	6 (0.65-55.66)	0.12	13 (1.14-147.82)	0.04
Shock	6.67 (0.97-45.79)	0.05	9 (0.80-101.15)	0.08
Neoplasia	0.39 (0.04-3.75)	0.41	0.70 (0.06-7.74)	0.77
Fracaso renal	4.50 (0.70-29.81)	0.12	6.33 (0.58-69.68)	0.13
Bacteriemia	0.80 (0.12-5.20)	0.82	1.80 (0.22-14.80)	0.59
Neumonía	25 (1.93-323.55)	0.01	2.79 (0.22- 35.95)	0.43
Inf. abdominal	1.53 (0.13-17.99)	0.73	2.79 (0.22-35.95)	0.43
CVC	5.43 (0.81-36.51)	0.08	7.5 (0.67-83.26)	0.10
Catéter urinario	1.47 (0.23-9.50)	0.69	2.25 (0.21-24.40)	0.5
VMI	15.33 (1.92-122.8)	0.01	18 (1.48-218.95)	0.02
Estancia en UCI	6.67 (0.97-45.79)	0.05	9 (0.80-101.15)	0.08
Exposición Ab	2 (0.31-12.891)	0.47	-	
S. a carbapenem				
Resistente	1.18 (0.17-8.33)	0.87	1.60 (0.13-19.84)	0.71
Intermedia	5.5 (0.24-128.99)	0.29	12 (0.384-374.84)	0.16
Colonización previa	1.12 (0.17-7.45)	0.90	2.5 (0.30-20.92)	0.40

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a mortalidad global y atribuible en pacientes con infección por KPPC. Análisis univariable.

DISCUSIÓN

La rápida expansión global de las infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas supone un reto sanitario a nivel mundial, debido a las limitaciones en su tratamiento y su asociación a una mayor mortalidad. El incremento del uso de carbapenémicos en el tratamiento de infecciones graves nosocomiales por enterobacterias productoras de BLEE consecuentemente ha generado un aumento del número de estas cepas multirresistentes. La eficacia en su diseminación radica en los plásmidos, estructuras

bacterianas capaces de contener pequeños segmentos de genes que codifican resistencias a antibióticos y con capacidad de transmitirse intra o interespecie.

En los últimos años en Europa estamos asistiendo a un auge en la prevalencia de carbapenemasas de la clase D (oxacilinasas), enzimas aisladas en enterobacterias, nunca en especies como *Pseudomonas* o *Acinetobacter*. En España el principal problema dentro de este grupo lo constituye *Klebsiella pneumoniae* OXA-48, especie que está emergiendo como causante de infecciones intra-interhospitalarias con transmisión vía clonal y no clonal. El primer informe de brote se declaró en Barcelona en abril de 2009, identificando el caso índice de un paciente procedente de una UCI de Marrakech. Su genotipo era OXA-48 CTX-M15. Desde ese momento con diferencia es el patógeno que mayor impacto clínico y epidemiológico ha tenido en los brotes de infección nosocomial en nuestro país. En nuestro estudio casi todos los aislamientos que originaron infección clínica eran OXA-48 CTX-M15, excepto un caso de KPC. Este genotipo le confiere a la bacteria una alta resistencia a la mayor parte de los antibióticos testados excepto a tigeciclina, amikacina o fosfomicina.

Un estudio multicéntrico llevado a cabo en España sobre una muestra de 21 pacientes con KPPC mostró una no susceptibilidad del 100% a ampicilina, amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino y ertapenem, aunque el 47.6% mostraba una sensibilidad conservada para ertapenem y meropenem. El 95.2% de las cepas de este estudio fueron no susceptibles a cefotaxima, ceftazidima y aztreonam, el 90.5% a tobramicina, 85.7% a cotrimoxazol, 66.7% a gentamicina, 61.9% a cefoxitina, 28.6%, 14.3% a amikacina y 9.5% a tigeciclina. En nuestra serie de 16 pacientes encontramos un 100% de no susceptibilidad a betalactámicos, cefalosporinas y quinolonas, 15 (93.75%) eran no susceptibles a tazocel, 15 (93.75%) a cotrimoxazol, 5 (31.25%) a tigeciclina y 3 (18.75%) a amikacina. Para los carbapenémicos, encontramos un 87.5% (14) de resistencia a ertapenem y un 37.5% (9) a Imipenem (18% de sensibilidad intermedia). No disponemos de los datos de resistencia completos para colistina y fosfomicina, pues dicha información únicamente se facilitaba al clínico si no existían otras alternativas terapéuticas. Oteo et al. analizan en una cohorte multicéntrica de 83 hospitales españoles las enterobacterias con sensibilidad disminuida a carbapenémicos, donde de un total de 270 aislamientos de KPPC tipo OXA-48, se puede observar que hay un porcentaje bastante alto con sensibilidad conservada a meropenem (80%), amikacina (84,8%) y colistina (95,2%).

Nuestros datos confirman con el resto de la literatura que imipenem, amikacina (y probablemente colistina) mantienen un alto porcentaje de sensibilidad conservada. Si bien no

hay ensayos clínicos respecto al tratamiento de estas infecciones en España, nuestros datos apuntan a que estos 3 fármacos constituyen la mejor opción terapéutica, al menos por el perfil de sensibilidad. En nuestro estudio no analizamos el impacto del tratamiento antibiótico sobre la mortalidad o la curación.

Existen numerosos estudios que analizan evolución clínica y mortalidad de las enterobacterias en diversas regiones del mundo. Sin embargo los estudios son muy heterogéneos y suelen centrarse en *K. pneumoniae* KPC debido a su impacto global en los últimos años. La serie que se presenta en este estudio representa la situación actual en España con un claro predominio de OXA-48. Aunque el comportamiento en términos de supervivencia o sensibilidad de estas cepas podría considerarse *a priori* muy similar al resto de carbapenemasas, el auge de este genotipo particular crea la necesidad de llevar a cabo estudios que analicen factores de riesgo asociados a mayor probabilidad de infección por este germen y su impacto sobre la salud de nuestros pacientes. El objetivo final es controlar los brotes, desarrollando las políticas sanitarias pertinentes.

En cuanto a los factores de riesgo asociados a mayor riesgo de desarrollar infección o colonización por KPPC, se ha descrito previamente que la enfermedad grave, uso de fluorquinolonas y cefalosporinas de amplio espectro eran factores de riesgo independientes. En nuestra serie vemos que el factor que aparece asociado de forma significativa a la infección por KPPC es el uso previo de tratamiento antibiótico, que es congruente con las demás publicaciones en la literatura. Observamos también que el tiempo de hospitalización tiende a ser mayor entre los casos, pero sin encontrar una diferencia significativa. Al igual que en otros trabajos los casos presentaron mayor necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UCI. Por localización anatómica encontramos más frecuente la bacteriemia (37.5%) que la infección urinaria (25%), tracto respiratorio (12.5%), infección de piel y partes blandas (12.5%) o intraabdominal (12.5%). La diferencia con otros estudios publicados radica fundamentalmente en los criterios de selección para inclusión de pacientes con infección urinaria. En nuestro estudio sólo se seleccionaron pacientes con infección, excluyendo colonizaciones.

La mortalidad descrita en la literatura sobre infecciones producidas por EPC es muy variable (10-72%). En nuestro estudio alcanzó el 25%. Factores conocidos relacionados con una mayor mortalidad son la presencia de bacteriemia y neumonía, shock séptico/gravedad de la infección, comorbilidades, resistencia antibiótica a carbapenem u otros antibióticos, empleo de antibióticos inapropiados, retraso en el inicio de antibióticos correctos, empleo de monoterapia frente a terapia combinada y la no eliminación de la fuente de infección.

Nosotros encontramos mayor mortalidad en aquellos pacientes que presentaban neumonía y shock séptico, no encontrando diferencias en el resto de variables, probablemente debido a la potencia del estudio.

No existen estudios en pacientes de nuestro entorno hasta la fecha que evalúen factores de riesgo en una población con infecciones por KPPC de predominio OXA-48 y su impacto en la mortalidad global, de ahí la importancia de su realización. La ventaja de llevarlo a cabo en un mismo centro hospitalario es el tipo de población analizada. Al pertenecer a la misma área geográfica y estar expuestos a los mismos factores de exposición dependientes del hospital, en cierta medida se garantiza un grado de homogeneidad, algo que se refleja en la tabla 1. No existe consenso sobre cuál es el mejor método para la elección de un grupo control para nuestra población a estudio. Creemos que el seleccionar un control apareado por localización anatómica y cercanía en la fecha de aislamiento podría ser de utilidad para comprobar el impacto clínico de la resistencia a los carbapenémicos, ya que se minimiza la influencia de otros posibles factores de confusión.

El estudio presenta algunas limitaciones que cabe mencionar. La principal limitación es el tamaño muestral. La causística de estas infecciones es relativamente baja en nuestro hospital si lo comparamos con otros centros de la Comunidad de Madrid. Al tratarse de un estudio retrospectivo presenta una serie de sesgos inherentes. La exposición a antibióticos previos es difícil de cuantificar, pues aunque conocemos aquellos pautados en régimen de ingreso en los 90 días previos, desconocemos la presión antibiótica por parte de su centro de atención primaria. La causa de la muerte es muy difícil de determinar consultando historias clínicas, lo cual podría influir en los resultados finales. Encontramos también dificultad en la diferenciación de colonización de infección sobre todo en lo relativo a aislamientos en secreciones respiratorias y muestras urinarias de pacientes sondados. Como criterios de gravedad clínica sólo se tuvieron en cuenta el desarrollo de shock séptico o fracaso renal agudo, debido a la dificultad de aplicar las escalas de gravedad por ausencia de algunas variables tras la revisión de historias clínicas. Debido al tamaño de la muestra y la ausencia de colonizados por KPPC en el grupo control no se pudo valorar el impacto de esta variable sobre los resultados finales. Por último no se ha evaluado en el presente estudio la influencia de una antibioticoterapia correcta o el control del foco de infección sobre la mortalidad, aspectos contemplados en otros trabajos previos como factores independientes de infección/colonización y mortalidad.

En conclusión las infecciones producidas por KPPC son un problema actual en expansión que debería despertar nuestro interés por el alto impacto que supone sobre la morbimortalidad. Identificar los factores de riesgo asociados a mayor riesgo de infección es de vital importancia para instaurar las medidas de contención necesarias. En nuestra serie encontramos que la exposición previa a antibióticos es el factor independiente que más se relaciona con infección por estas bacterias, de ahí la importancia de instaurar políticas de utilización de antibióticos que incluyan empleo de antibióticos con menor espectro de acción cuando es posible. Se necesitan estudios de mayor tamaño muestral para comprobar el grado de influencia de otras variables en nuestros hospitales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al; Iniciativa STROBE. [Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration]. *Gac Sanit.* 2009; 23(2): 158. Epub 2009 Feb 26. Spanish.
2. 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.
3. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al; Spanish Collaborating Group for the Antibiotic Resistance Surveillance Program. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57 (12): 6344-7. Epub 2013 Sep 16.
4. Albiger B, Glasner C, Struelens M, Grundmann H, Monnet D, the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20 (45): pii=30062.
5. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 (8): 1135-41. Epub 2011 Jun 2.
6. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (9): 821-30.

7. Tzouvelekis 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.
8. Oteo J, Hernández JM, Espasa M, Fleites A, Sáez D, Bautista V, et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68 (2): 317-21. Epub 2012 Oct 2.
9. 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. Epub 2012 Oct 7.
10. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. [The threat of the carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain: positioning report of the SEIMC study groups, GEIH and GEMARA]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 (10): 666-70. Epub 2014 Apr 22. Spanish.
11. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9 (4): 228-36.
12. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13 (9): 785-96.
13. Lippmann N, Lübbert C, Kaiser T, Kaisers UX, Rodloff AC. Clinical epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14 (4): 271-2. Comment.
14. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 (12): 1099-106.
15. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al; GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI. 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. Epub 2015 Mar 30.
16. Fernández J, Poirel L, Rodicio MR, Nordmann P. Concomitant and multiclonal dissemination of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Spanish hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71 (6): 1734-6. Epub 2016 Jan 31.
17. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-

- producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 (12): 1798-803. Epub 2011 May 20.
18. 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. Epub 2011 Jul 11.
 19. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33 (5): 337.e1-337.e21. Epub 2015 Jan 15.
 20. Carvalhaes CG, Cayô R, Gales AC. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the intensive care unit: a real challenge to physicians, scientific community, and society. *Shock.* 2013; 39 Suppl 1: 32-7.
 21. Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol.* 2014; 22 (12): 686-96. Epub 2014 Oct 7.
 22. Boyle DP, Zembower TR. Epidemiology and Management of Emerging Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Extended-Spectrum β -Lactamases and Beyond. *Urol Clin North Am.* 2015; 42 (4): 493-505. Epub 2015 Jul 15.
 23. Pascual Á, Pintado V, Rodríguez-Baño J, Miró JM. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: the end of the antibiotic era? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Suppl 4: 1-3.
 24. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Suppl 4:4-9.
 25. López-Cerero L, Almirante B. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: reservoirs and transmission mechanisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Suppl 4: 10-6.
 26. 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 Suppl 4: 17-23.
 27. Bou G, Vila J, Seral C, Castillo FJ. Detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in various scenarios and health settings. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Suppl 4: 24-32.

28. Cantón R, Canut A, Morosini MI, Oliver A. Breakpoints for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: is the problem solved? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Suppl 4: 33-40.
29. 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.
30. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Gudiol C, Martínez JA. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Suppl 4: 49-55.
31. Horcajada JP, Torre-Cisneros J, Peña C, Fariñas MC. Future alternatives for the treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: what is in the pipeline? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Suppl 4: 56-60.
32. Asensio Á, Cantero M, Shaw E, Vergara-López S. Control strategies for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at different levels of the healthcare system. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Suppl 4: 61-6.

