

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL**

CURSO 2018 – 2019



**“AISLAMIENTO DE MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE
CARBAPENEMASAS EN ORINA: SIGNIFICACIÓN CLÍNICA Y
DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO”**

AUTOR:

Isabel Jiménez Hinarejos

TUTORES:

- María Olmedo Samperio. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Madrid.

- Félix Gutiérrez Rodero. Catedrático de Enfermedades Infecciosas, Universidad Miguel Hernández. Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elche.

RESUMEN:

Introducción: la resistencia antibiótica es un problema de gran magnitud, siendo los microorganismos productores de carbapenemasas el paradigma de la multirresistencia. El tracto urinario es el sitio más común de infección, presentando la decisión de tratar su aislamiento una dificultad añadida por el perfil del paciente en el que se presenta.

Material y métodos: estudio descriptivo transversal unicéntrico y retrospectivo que incluyó 106 pacientes con aislamiento en urocultivo de un microorganismo productor de carbapenemasas. Se recogieron las variables descriptoras de la población, del tipo de infección, del microorganismo y del tratamiento antibiótico pautado, que fue calificado mediante una escala de calificación simplificada basada en el denominado “Medication Appropriateness Index”.

Resultados: de los 175 cultivos revisados se seleccionaron 106 según los criterios de inclusión, con una proporción de 62.3% de varones, una edad media de 70.6 años, mayoritariamente procedentes de domicilio y con un índice de Charlson de 4.9 puntos. El aislamiento tuvo origen nosocomial hasta en un 32.45%, observándose predominantemente *K. pneumoniae* (65.1%) y cepas productoras de OXA-48. Se administró tratamiento en 72 episodios, de los cuales 60 fueron monoterapia, siendo los carbapenémicos los fármacos más utilizados. Del total de la muestra murieron 9 pacientes, siendo la infección urinaria la causa únicamente en 3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico calificado como inadecuado versus adecuado, a excepción de la edad, siendo significativamente más jóvenes ($p=0.019$) aquellos pacientes que recibieron una calificación adecuada. Globalmente sólo el 33% de los casos obtuvo una calificación adecuada en el tratamiento. No se objetivaron desde esta comparación diferencias entre las características de la infección ni en la elección de monoterapia versus biterapia. Al desglosar los criterios de la escala diseñada no hubo diferencias entre los pacientes que fallecieron y los que no.

Conclusiones: siendo una población comparable a las presentes en otros estudios, al tratarse exclusivamente de infecciones del tracto urinario, es posible que, pese a una calificación global del tratamiento desfavorable, esto no influyese tanto en la evolución de los pacientes como en otras infecciones de mayor gravedad.

Palabras clave: carbapenemasas, tratamiento, infección urinaria, bacteriuria asintomática.

ABSTRACT:

Background: antibiotic resistance is a major problem, being carbapenem-resistant microorganisms the paradigm of multiresistance. Urinary tract is the most frequent site of infection, being the decision of treating its isolation an added difficulty due to the patient's profile.

Methods: descriptive transversal unicentric and retrospective study involving 106 patients with carbapenem-resistant microorganism in an urine culture. Epidemiological, clinical, microbiological characteristics and antibiotic treatment descriptive variables were gathered, and a rating scale was used to score the treatment based on the "Medication Appropriateness Index".

Results: considering the inclusion terms, 106 of the total 175 cultures reviewed were taken, with a male percentage of 62.3% with an average age of 70.6 years old, mainly from home and 4.9 points in Charlson's index. The isolation of the microorganism was nosocomial origin up to 32.45%, 65.1% corresponded to *K. pneumoniae* and producing strains of OXA-48. It was applied treatment in 72 patients, 60 of which were monotherapy, being carbapenems the widest drug used. From the total sample, 9 patients died, only 3 of them caused by urinary infection. No statistically significant differences were found among the patients who received antibiotic treatment classified as inadequate versus adequate, except for age, being the considerably younger ($p=0.019$) those who received an adequated qualification. Globally, only 33% got an adequate qualification in the treatment. From this comparative, no differences were found among the infection characteristics nor were they on the election of monotherapy versus bi-therapy. When looking at the scale design criteria there were no differences among the patients who died and those who did not.

Conclusions: being a comparable population with other studies and dealing exclusively with tract urinary infections, it could be that despite an overall unfavorable treatment,

this did not influence both the evolution of the patients and other more severe infections.

Keywords: carbapenemase, treatment, urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
HIPÓTESIS DE TRABAJO	
7 OBJETIVOS	
7 Objetivo general	
Objetivos específicos	
MATERIAL Y MÉTODO	
8 Diseño del estudio	
Ámbito	
Periodo	
Sujetos del estudio	
Criterios de selección	
Tamaño muestral	
Parámetros analizados	
Análisis estadístico	
Aspectos éticos	
Definiciones	
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	20
Limitaciones	
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	

INTRODUCCIÓN

La resistencia antibiótica es un problema de salud pública de primer orden a nivel mundial que se ha incrementado en los últimos años hasta alcanzar la categoría de emergencia sanitaria¹.

Los antibióticos β -lactámicos constituyen uno de los grupos más importantes de antimicrobianos, siendo los más utilizados en la práctica clínica. Las bacterias pueden desarrollar resistencia a estos por diferentes mecanismos, como la producción de porinas o bombas de expulsión que impiden penetrar al antibiótico en el lugar de acción; la modificación de la diana en las PBPs; o la hidrólisis e inactivación del fármaco por mecanismo enzimático mediante la producción de β -lactamasas².

La familia *Enterobacteriaceae* comprende microorganismos ubicuos que encontramos presentes en cualquier medio, incluyendo la colonización del tracto gastrointestinal de los humanos. Sin embargo, es en el tracto urinario donde con mayor frecuencia producen infección³. Esta característica y su frecuente adquisición de elementos genéticos externos le confieren la capacidad de crear nuevas cepas que en ocasiones constituyen resistencia antibiótica⁴, siendo el enzimático su principal mecanismo de resistencia a los antibióticos β -lactámicos. A pesar de las resistencias de enterobacterias a cefalosporinas de tercera generación, mediante la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o del tipo AMPc¹, hemos dispuesto de antibióticos efectivos frente a las infecciones producidas por estos gérmenes hasta finales del siglo XX. Desde la década de los 90 aparecen bacterias productoras de carbapenemasas que confieren resistencia a la totalidad de antibióticos β -lactámicos, incluyendo los carbapenémicos⁵. Las carbapenemasas son un tipo de β -lactamasas hidrolizantes de carbapenémicos, aislándose principalmente en *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y en la familia *Enterobacteriaceae*, donde las encontramos esencialmente en *K. pneumoniae* y en

menor medida en *E. coli*⁶.

La clasificación de Ambler establece cuatro clases de β -lactamasas en función de su estructura molecular⁷. Las enzimas de las clases A, C y D contienen una serina en su centro activo, por lo que se denominan serin- β -lactamasas, y las de la clase B son metalo β -lactamasas (MBL), dependientes de Zn^{+2} ⁸. Las carbapenemasas incluyen enzimas de clase A, B y D de Ambler: las inhibidas por ácido clavulánico, clase A, pueden codificarse cromosómicamente o en plásmidos como las carbapenemasas de tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa); las MBL, que pertenecen a la clase B (VIM, IMP), se han

P á g i n a 5 | 29

identificado como productoras de brotes de infección nosocomial; y las Oxacilinasas, clase D, se han identificado principalmente en *A. baumannii*.

Hace casi quince años, *Walsh et al.* publican una revisión donde se alerta de la probable expansión de las carbapenemasas⁹ que resulta premonitrice. En los últimos años, la velocidad de diseminación de estas resistencias, favorecida por su difícil control y tratamiento, ha desembocado en un problema de salud de crecimiento exponencial⁹⁻¹⁶. Las MBL más prevalentes son las pertenecientes a los tipos VIM e IMP, si bien en la primera década de siglo se describe un nuevo tipo, el denominado Nueva Delhi MBL (NDM-1) que inactiva todos los antibióticos β -lactámicos excepto aztreonam¹⁷. Este tipo de MBL se describe en 2008 en un paciente sueco que había viajado a la India, a partir de 2 cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli*¹⁸.

Los principales factores de riesgo para la colonización e infección por estas cepas son la administración de antibioterapia de amplio espectro con una duración inadecuada, la inmunosupresión, la realización de procedimientos invasivos y el ingreso en unidades de cuidados intensivos, entre otros¹⁹⁻²³.

Esta situación resulta en un abordaje terapéutico complejo, no bien establecido por la evidencia científica y que es aún tema de debate. Los estudios de los que se dispone hasta el momento son fundamentalmente observacionales, retrospectivos o series de casos, y tienen múltiples limitaciones²⁴. El uso creciente de carbapenémicos y el aumento del nivel de resistencia a los mismos, con elevación de la concentración mínima inhibitoria (CMI), así como por su utilización incorrecta constituye una preocupación. Las opciones de tratamiento para las infecciones por microorganismos resistentes a los

carbapenémicos son escasas. A pesar de su sensibilidad in vitro a algunos antibióticos como tigeciclina, colistina y fosfomicina, su uso está limitado por la falta de datos sobre su efectividad en monoterapia, la aparición de efectos adversos y la rápida aparición de resistencias durante el tratamiento²⁵. Hasta hoy la opción más comúnmente aceptada es la terapia combinada con un carbapenémico a doble dosis cuando la CMI es ≤ 8 mg/L junto con otro agente activo (tigeciclina, aminoglucósidos, colistina, fosfomicina o quinolonas), y en caso de ser mayor, una combinación de dos o más de estos antibióticos, recomendándose que al menos uno sea sensible en el antibiograma. La opción de la monoterapia con carbapenémicos a doble dosis se considera únicamente en infecciones leves²⁶.

La aparición de nuevos antibióticos como ceftazidima-avibactam constituye una expectativa para el futuro, aunque ya se han comunicado resistencias también a estos fármacos²⁷.

La justificación de este estudio surge de la necesidad de profundizar en el conocimiento de las infecciones producidas por microorganismos resistentes a los carbapenémicos y de la observación inicial de que el aislamiento más frecuente de estas bacterias es el tracto urinario, en gran medida condicionada por el uso de dispositivos urinarios^{8,27}, así como de la reflexión sobre la dificultad para una correcta distinción entre la infección del tracto urinario y la bacteriuria asintomática²⁸. La caracterización de estas infecciones y el análisis de la práctica clínica habitual puede ser útil para conocer los factores predisponentes, la historia natural y la evolución de estas infecciones en respuesta al tratamiento antibiótico utilizado. Además, nos propusimos considerar el grado de adecuación de los tratamientos empleados a las recomendaciones actuales de la comunidad científica, con la esperanza de que la información generada pueda ser valiosa en el futuro para poner en marcha estrategias orientadas a mejorar el manejo de este tipo de infecciones.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El objetivo principal de este proyecto, describir la población con aislamiento de microorganismos productores de carbapenemasas en urocultivos y el tratamiento

instaurado, es eminentemente descriptivo y no precisa hipótesis previa.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Caracterizar a la población con aislamiento en un urocultivo de microorganismos productores de carbapenemasas y analizar el tratamiento antibiótico que se administra en la práctica clínica.

Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes en los que se ha aislado en urocultivo un microorganismo productor de carbapenemasas en un hospital de tercer nivel.

Página 7 | 29

- Estimar la significación clínica de los aislamientos de microorganismos productores de carbapenemasas en urocultivo en un hospital de tercer nivel y la necesidad de tratamiento del paciente según el estado actual del conocimiento científico.

- Conocer la distribución de los microorganismos productores de carbapenemasas aislados en muestras de orina en un hospital de tercer nivel.

- Cuantificar la realización del estudio de situación de portadores de los pacientes.

- Estimar la idoneidad del tratamiento antibiótico instaurado, mediante una escala de calificación simplificada basada en el denominado “Medication Appropriateness Index” (MAI).

- Explorar si existen características clínicas y/o microbiológicas que se asocian con la idoneidad del tratamiento antibiótico administrado y si la adecuación del tratamiento administrado puede tener relación con la evolución de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio. Estudio descriptivo transversal unicéntrico y retrospectivo.

Ámbito. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). Se trata de un hospital de tercer nivel asistencial de un área de salud de la Comunidad de Madrid que abarca una población de 715 000 habitantes.

Periodo. Entre el 1 de octubre de 2017 y el 30 de septiembre de 2018.

Sujetos de estudio. Población adscrita al HGUGM a la que por indicación médica se le había realizado un urocultivo, aislándose en él un microorganismo productor de carbapenemasas.

Criterios de selección. Se incluyeron todas las muestras de orina cultivadas en el Servicio de Microbiología del HGUGM durante el período de estudio en las que se aisló un microorganismo productor de carbapenemasas. Se excluyeron los siguientes casos: a) urocultivos secuenciales realizados a un mismo paciente -se incluyó únicamente el primer urocultivo-; b) episodios consecutivos de tratamiento derivados de un mismo urocultivo -se incluyó únicamente el primer episodio-; c) pacientes en edad pediátrica (≤ 14 años), y d) pacientes en los que no se disponía de un conjunto mínimo de datos predefinido en la historia clínica hospitalaria (programas HCIS y Documentación Clínica) o

extrahospitalaria (programa Horus), o sobre el tratamiento administrados (programa FarHos).

Tamaño muestral. No se realizó una estimación formal del tamaño muestral por tratarse de un estudio descriptivo exploratorio. Se analizó una muestra de conveniencia que incluyó todos los pacientes con aislamiento de microorganismos productores de carbapenemasas en los urocultivos realizados durante el período de estudio en el Servicio de Microbiología del HGUGM que cumplían los criterios de selección.

Parámetros analizados. Se elaboró un cuaderno de recogida de datos (anexo I) para la anotación de las diferentes variables del estudio, a saber:

1.- Variables del paciente:

- a) Características demográficas del paciente y comorbilidades de estos sintetizadas mediante el índice de Charlson (índice que evalúa la esperanza de vida a medio y largo plazo según las comorbilidades del sujeto).
- b) Fecha de realización del urocultivo y procedencia (micción espontánea o sonda vesical). Historia de colonización mediante exudado extraído en los tres meses previos o los tres meses posteriores a la recogida del urocultivo, y en

caso de positividad refiriendo si se trataba del mismo microorganismo o de un microorganismo diferente. Presencia de catéter urinario permanente o temporal.

c) Características del paciente que condicionarían el tratamiento de una bacteriuria asintomática: embarazo; realización de procedimientos urológicos de alto riesgo; realización de cirugía de columna instrumentada en pacientes que presentan catéter urinario, vejiga neurógena o incontinencia urinaria²⁹.

d) Datos clínicos de la infección.

e) Función renal del paciente al inicio del tratamiento y evolución durante el mismo.

f) Evolución del paciente hacia la resolución de la infección y el alta o hacia un desenlace fatal.

2.- Variables no dependientes del paciente:

a) Microbiología: microorganismo aislado, tipo de carbapenemasa presente y sensibilidad del microorganismo aislado.

c) Solicitud de interconsulta al servicio de Microbiología.

b) Tratamiento: antimicrobianos utilizados, dosis y vía de administración, duración del tratamiento y cambios si los ha habido.

c) Calificación global del tratamiento: esta escala fue elaborada de una manera simplificada tomando como base el MAI, reduciéndolo a 5 criterios. Cada uno de ellos fue puntuado como 0 en el caso de que no se cumpliera y 1 cuando se cumplía, recibiendo cada tratamiento una calificación final entre 0 y 5 puntos. La puntuación de cada uno de los criterios fue realizada por el investigador principal según los datos de la historia clínica, teniendo como segunda opinión la de la tutora en los casos que generaban cierto conflicto. Se consideró un tratamiento adecuado aquel que recibía una calificación final de 5 puntos.

1.- *Indicación del medicamento*. Siguiendo las recomendaciones del panel de expertos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC)²⁹, se puntuó con 1 este apartado cuando se cumplía una las siguientes condiciones:

- El paciente no recibió tratamiento si presentaba: bacteriuria

asintomática, o fiebre o elevación de reactantes de fase aguda con otro foco diferente al urinario.

- El paciente recibió tratamiento si presentaba: clínica urinaria; sospecha de infección (fiebre, elevación de reactantes de fase aguda) tras descartar otros focos; o una bacteriuria asintomática y además pertenecía a una población de riesgo (embarazadas, pacientes que se van a someter a procedimientos urológicos de alto riesgo, a los que se va a realizar una cirugía de columna y son portadores de catéter urinario, presentan vejiga neurógena o incontinencia urinaria, y en los trasplantados renales durante el primer mes tras el trasplante)²⁹ y fue tratado.

En caso de no cumplirse una de estas condiciones, la calificación global fue de 0, aunque se puntuasen los demás criterios.

2.- *Efectividad del fármaco para la indicación propuesta.* Siguiendo las recomendaciones actuales para tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de carbapenemasas, según lo referido en el apartado de introducción²⁶.

Página 10 | 29

3.- *La dosificación correcta del fármaco* en función del filtrado glomerular y el peso del paciente³⁰, considerándose que no se cumplía cuando la dosis del antibiótico no estaba bien ajustada según la evolución del fracaso renal o del peso del paciente a lo largo del tratamiento administrado.

4.- *La vía utilizada para la administración del tratamiento.* Se consideró incorrecto la ausencia de paso a vía oral en caso de poderse administrar el tratamiento por esta vía.

5.- *La duración del ciclo antibiótico*, ya que todas las infecciones urinarias estudiadas eran complicadas, se aceptó como correcto el tratamiento durante 7 días con un error en +/- un día³¹, y se siguieron las recomendaciones de la SEIMC²⁹ para los casos de bacteriuria asintomática que se debían tratar.

Análisis estadístico. Los datos resultantes se introdujeron en una base de datos informática Acces y se realizó el análisis de los mismos mediante el paquete estadístico SPSS versión 18. En primer lugar, se llevó a cabo un examen descriptivo mediante

expresión por números absolutos o frecuencias relativas en el caso de las variables categóricas, y por medias y desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos para las variables continuas de distribución normal o de distribución no-normal respectivamente. Se realizaron también test estadísticos según las características de las variables, para compararlas, mediante prueba t de Student (para variables con distribución normal) o la prueba U de Mann-Whitney (para variables no distribuidas normalmente), y en el caso de variables categóricas Chi cuadrado a excepción de variables con valores de n bajos que se evaluaron con la prueba exacta de Fisher. La significación estadística se consideró para valores de $p < 0.05$.

Aspectos éticos. La realización de este estudio se considera aceptable desde el punto de vista ético por cumplir los principios de beneficencia, no maleficencia y de justicia, ya que los pacientes no corren riesgos adicionales por la participación en el estudio, y al tratarse de un estudio retrospectivo éste no va a modificar el curso de la enfermedad ni el tratamiento de la misma. De esta manera, valorando el perfil del paciente que presumiblemente formará parte del estudio, la necesidad de hoja de información y consentimiento informado haría inviable su realización.

El tratamiento, la comunicación y la asignación de los datos personales de todos los participantes se realizaron en conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (UE)

Página 11 | 29

2016/679 General de Protección de Datos. Los datos recopilados para el estudio se identificaron mediante un código, y sólo los investigadores del estudio tuvieron acceso a ellos y a los datos personales relacionados con los participantes.

Definiciones. Según las recomendaciones de la SEIMC²⁹, se utilizaron las siguientes definiciones:

- **Infección del tracto urinario:** para una mujer con clínica urinaria el crecimiento de 10^2 UFC/mL en las cistitis y de 10^4 UFC/mL en las pielonefritis se considera significativo, mientras que en los varones es necesario un recuento mayor en las cistitis (10^3 UFC/mL). En pacientes portadores de un sondaje permanente (uretral, suprapúbico o sondajes intermitentes) o en aquellos en los que se ha retirado en las últimas 48-72 horas, un urocultivo con crecimiento de al menos 10^3 UFC/mL de un solo microorganismo con clínica de infección del tracto urinario se considera diagnóstico²⁹. Para la toma de urocultivo en los pacientes portadores de catéter urinario de larga duración, se debe

comprobar la fecha de colocación de éste, y en caso de ser mayor a 2 semanas, realizar una sustitución del catéter antes de la toma de la muestra. En pacientes portadores de catéter urinario se consideraron signos y síntomas compatibles con infección del tracto urinario la fiebre, la alteración del nivel de consciencia y el malestar general sin otra causa identificable, así como signos locales en el tracto urinario, dolor abdominal en flancos o pelvis, costovertebral o la hematuria aguda sin otra justificación²⁹.

- Bacteriuria asintomática, para su diagnóstico en mujeres es necesario tener al menos dos urocultivos consecutivos con crecimiento de un mismo uropatógeno con un recuento $\geq 10^5$ UFC/mL, o solo uno junto con una muestra de orina con nitritos positivos. En cuanto a las bacteriurias asintomáticas en varones, un recuento $\geq 10^5$ UFC/mL de un solo microorganismo se considera diagnóstico²⁹.

Se acepta que en ciertas poblaciones se deben tratar las bacteriurias asintomáticas. Estas poblaciones de riesgo son las embarazadas, pacientes que se van a someter a procedimientos urológicos de alto riesgo, a los que se va a realizar una cirugía de columna y son portadores de catéter urinario, presentan vejiga neurógena o incontinencia urinaria, y los trasplantados renales durante el primer mes tras el trasplante²⁹.

- Sospecha de infección sin claro foco: pacientes que, presentando fiebre o elevación de reactantes de fase aguda, no presentan focalidad identificable mediante la clínica o no se puede determinar debido a una situación mental alterada.

P á g i n a 12 | 29

- Nosocomial: aquella infección o colonización adquirida durante la estancia hospitalaria, considerándose como tales las que se inician 48 horas tras su admisión en el hospital y hasta 7 días después del alta³².

- Asociada a los cuidados sanitarios: aquella infección o colonización que se produce en pacientes institucionalizados o con un contacto frecuente con la asistencia sanitaria (centros de diálisis, centros de día, hospitalización a domicilio...), o que han tenido un ingreso en los últimos 90 días³².

- Adquirida en la comunidad: todas aquellas que no cumplen los criterios definitorios de nosocomial ni de asociada a los cuidados sanitarios.

RESULTADOS

Desde el 1 de octubre de 2017 al 30 de septiembre de 2018, de un total de 175 muestras recogidas en las que se aisló un microorganismo productor de carbapenemasas, según los criterios de exclusión, se eliminaron 69 (39.43%), siendo el tamaño de la muestra final 106 muestras (figura 1). Las razones más frecuentes para la exclusión fueron la realización de un nuevo urocultivo en un paciente ya incluido en la muestra (28, 16%) y la falta de información recogida en la historia clínica (27, 15.43%).



Características generales de la población.

Figura 1. Selección de la muestra

Las características generales de los pacientes se detallan en la tabla 1. La población de 106 pacientes estudiada se compone de 66 varones (62.3%) y 40 mujeres (37.7%), con una edad media de 70.6 años (DT=14.9 años), en su mayor parte procedentes de domicilio, y con una media de 4.9 puntos en el índice de Charlson (DT=3.0), siendo pacientes portadores de catéter urinario permanente el 45.3 % (48).

De los 106 episodios valorados: 19 correspondían a un episodio de infección leve (17.92%), 11 a un episodio de infección grave o sepsis (10.38%), 29 a un proceso sospechoso de infección sin claro foco (27.36%) y 47 a una bacteriuria asintomática (44.34%).

Se consideró que el aislamiento tenía origen nosocomial en 45 episodios (42.45%), adquirido en la comunidad en 28 (26.42%) y en 33 (31.13%) estaba relacionado a cuidados sanitarios.

CARACTERÍSTICA TOTALES INADECUADO ADECUADO p-valor N 106 71 35

SEXO 0.93 Hombres 66 (62.3%) 44 (62.0%) 22 (62.9%) Mujeres 40 (37.7%) 27 (38.0%) 13

(37.1%) EDAD - años, media (DT*¹) 70.6 (14.9) 73.0 (13.7) 65.8 (16.3) 0.019 PROCEDENCIA DEL PCTE*² 0.23 Domicilio 91 (85.8%) 63 (88.7%) 28 (80.0%) Institución 15 (14.2%) 8 (11.3%) 7 (20.0%) FILTRADO GLOMERULAR, media (DT*¹) 49.1 (16.9) 47.7 (17.7) 52.6 (14.5) 0.20 CHARLSON, media (DT*¹) 4.9 (3.0) 4.9 (3.2) 4.7 (2.7) 0.73 mediana (IQR*³) 4.0 (3.0, 7.0) 5.0 (2.0, 7.0) 4.0 (3.0, 6.0) 0.77 SERVICIO 0.069 Medicina Interna (MIN) 36 (34.0%) 27 (38.0%) 9 (25.7%) Digestivo (DIG) 12 (11.3%) 3 (4.2%) 9 (25.7%) Geriátría (GER) 13 (12.3%) 9 (12.7%) 4 (11.4%) Urología (URO) 10 (9.4%) 6 (8.5%) 4 (11.4%) Nefrología (NEF) 7 (6.6%) 5 (7.0%) 2 (5.7%) Cirugía General (CXG) 6 (5.7%) 5 (7.0%) 1 (2.9%) Oncología (ONC) 5 (4.7%) 3 (4.2%) 2 (5.7%) Centro de Salud (CDS) 4 (3.8%) 3 (4.2%) 1 (2.9%) Hematología (HEM) 2 (1.9%) 1 (1.4%) 1 (2.9%) Resto de Servicios médicos (MED) 4 (3.8%) 2 (2.8%) 2 (5.7%) Resto de Servicios quirúrgicos (QX) 7 (6.6%) 7 (9.9%) 0 (0.0%) PROC. UROLÓGICOS*⁴ 0.080 No 91 (85.8%) 58 (81.7%) 33 (94.3%) Sí 15 (14.2%) 13 (18.3%) 2 (5.7%) CX DE COLUMNA con FdR*⁵ 106 No (100.0%) 71 (100.0%) 35 (100.0%) TX RENAL (1º mes post)*⁶ 0.32 No 104 (98.1%) 69 (97.2%) 35 (100.0%) Sí 2 (1.9%) 2 (2.8%) 0 (0.0%) CU*⁷ PERMANENTE 0.44 No 58 (54.7%) 37 (52.1%) 21 (60.0%) Sí 48 (45.3%) 34 (47.9%) 14 (40.0%) CU*⁷ TEMPORAL 0.72 No 81 (76.4%) 55 (77.5%) 26 (74.3%)

Sí 25 (23.6%) 16 (22.5%) 9 (25.7%) *¹DT: desviación estándar. *²PCTE: paciente. *³IQR: rango intercuartílico. *⁴PROC. UROLÓGICOS: procedimientos urológicos. *⁵CX DE COLUMNA con FdR: cirugía de columna en paciente con factores de riesgo. *⁶TX RENAL (1º mes post): trasplante renal (primer mes postransplante). *⁷CU: catéter urinario.

Tabla 1. Características de los pacientes en la totalidad de la muestra y según calificación global del tratamiento.

Estudios microbiológicos.

Los microorganismos aislados se detallan en la tabla 2. Entre los aislamientos se encontró una mayoría de *K. pneumoniae* (69, 65.1%), seguida muy de lejos por *E. cloacae* (10, 9.43%), siendo las cepas de manera predominante OXA-48, aunque en los informes de Microbiología no se especificó el tipo de carbapenemasa hasta en un 46.23% (49) de casos.

Se revisó la realización de estudio de colonización por microorganismos productores de carbapenemasas en los tres meses previos y/o posteriores a la recogida del urocultivo, no habiendo sido realizado en un 11.32% (12). Del 88.67% (94) restante resultó negativo en 20 (18.87%), positivo en 50 (47.17%) para el mismo microorganismo que se aisló en el urocultivo, 10 (9.43%) positivo para un microorganismo diferente y 4 (13.21%) positivo para varios microorganismos incluyendo el microorganismo aislado en el urocultivo.

Microbiología INADECUADO ADECUADO p-value N 71 35

Agente causal 0.75 *K. pneumoniae* 49 (69.0%) 20 (57.1%) *P. aeruginosa* 5 (7.0%) 4 (11.4%)
E. aerogenes 1 (1.4%) 0 (0.0%) *E. cloacae* 6 (8.5%) 4 (11.4%) *P. putida* 3 (4.2%) 3 (8.6%) *P.*
moteiili 1 (1.4%) 0 (0.0%) *C. freundii* 4 (5.6%) 4 (11.4%) *E. coli* 1 (1.4%) 0 (0.0%) Otros 1
(1.4%) 0 (0.0%) Tipo carbapenemasa 0.89 KPC 3 (7.9%) 2 (10.5%) OXA-48 26 (68.4%) 12
(63.2%) VIM 9 (23.7%) 5 (26.3%) Tabla 2. Características microbiológicas y de tratamiento recibido
según la calificación global del tratamiento.

Tratamiento.

Se administró monoterapia en 60 episodios de 72 tratados (83.33%) y biterapia en los 12
restantes (16.67%). Los carbapenémicos fueron los antibióticos más frecuentemente

Página 15 | 29

utilizados tanto en monoterapia como en biterapia (en 22 de 60 episodios y en 8 de 12
episodios respectivamente), seguido por la fosfomicina en el caso de monoterapia (8
episodios de 60) y por la familia de aminoglucósidos en el caso de los pacientes tratados
con biterapia (6 episodios de 12). En 4 episodios de 12 en los que se realizó biterapia no
se utilizó un carbapenémico en la combinación de antibióticos.

Evolución de los pacientes.

Del total de la muestra en el 91.5% (97) de las ocasiones los pacientes fueron dados de
alta, y un 8.5% (9) de ellos murieron. De estos últimos, la muerte se debió a la infección
en 3 y a otras causas en 6 pacientes. Fueron reingresados o reevaluados por infección
urinaria en menos de tres meses un 16.99% (18), no teniendo nuevas visitas a urgencias
o ingresos el 47.17% (50). El 24.53% (26) volvió a consultar por otras razones.

Evaluación de la idoneidad del tratamiento antibiótico administrado.

La proporción de los pacientes que cumplió cada uno de los criterios de evaluación de la
escala se representa en las figuras 2 a 8. El porcentaje de episodios tratados con
indicación para ello fue 57.55% (61), tratados sin indicación 10.38% (11), no tratados
con indicación 5.66% (6), no tratados sin indicación de tratamiento 26.42% (28) (tabla
3).

Tipo de infección	Tratado Indicación Tratado	Indicación Tratado	Indicación Tratado	Indicación ^N (%)
----------------------	----------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------------

BA*⁸ 6(5.66%) 11(10.38%) 2(1.89%) 28(26.42%) 47(44.34%) Inf.*⁹leve 16 (15.1%) -
3(2.83%) - 19(17.92%) Inf.*⁹ grave 11(10.38%) - 0(0%) - 11(10.38%) SISCF*¹⁰ 28(26.42%)
- 1(0.94%) - 29(27.36%) 61(57.55%) 11(10.38%) 6(5.66%) 28(26.42%) 106(100%)

*⁸BA=Bacteriuria asintomática; *⁹Inf. = infección; *¹⁰SISCF=sospecha de infección sin claro foco.

Tabla 3. Tratamiento e indicación de este según el tipo de infección presentada.

Globalmente sólo en el 33% (35) de los casos el tratamiento antibiótico administrado se calificó como adecuado. La única variable que se asoció de forma estadísticamente significativa para la calificación adecuada del tratamiento fue la edad, siendo los pacientes que recibieron un tratamiento completamente adecuado significativamente más jóvenes (p 0.019). Se observó una mayor proporción de tratamientos calificados como inadecuados en los servicios de Medicina Interna y Geriátrica, y en los sometidos a procedimientos urológicos, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística (tabla 1).

Página 16 | 29

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con una calificación adecuada e inadecuada del tratamiento para el lugar de adquisición de la infección/colonización (p 0.57), ni para el tratamiento recibido monoterapia vs monoterapia (p 0.085).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los pacientes según la idoneidad del tratamiento antibiótico recibido como se observa en la tabla 4. La estimación de la calificación del tratamiento administrado tuvo una valoración media de 3.2 (DT=1.8) para pacientes dados de alta y de 3.8 (DT=1.7) para los pacientes que fallecieron. Tampoco se alcanzó significación entre la adecuación o la falta de esta en ninguno de los criterios evaluados entre pacientes fallecidos y pacientes que recibieron el alta.

FACTOR ALTA DEFUNCIÓN p-value N 95 11

CALIFICACIÓN tto ATB*¹¹, media (DT) 3.2 (1.8) 3.8 (1.7) 0.26 INDICACIÓN 1.00

Inadecuada 16 (16.8%) 1 (9.1%) Adecuada 79 (83.2%) 10 (90.9%) FÁRMACO 0.23

Inadecuada 20 (21.1%) 2 (18.2%) Adecuada 55 (57.9%) 9 (81.8%) Fármaco

S*¹²inadecuado según las guías 20 (21.1%) 0 (0.0%) DOSIS 1.00 Inadecuada 39

(41.1%) 4 (36.4%) Adecuada 56 (58.9%) 7 (63.6%) VÍA 0.36 Inadecuada 15 (15.8%) 0

(0.0%) Adecuada 80 (84.2%) 11 (100.0%) DURACIÓN 0.34 Inadecuada 44 (46.3%) 3

(27.3%) Adecuada 51 (53.7%) 8 (72.7%) *¹¹ tto ATB: tratamiento antibiótico; *¹² S: sensible.

Tabla 4. Calificación del tratamiento por criterios en pacientes dados de alta y fallecidos. Si

desglosamos esta evaluación por servicios observamos las siguientes calificaciones:

100% 90% 80% 70% 60% 50% 40% 30% 20% 10% 0% MED QX ADECUADO INADECUADO

Figura 3. Fármaco indicado según las recomendaciones por servicios

100% 90% 80% 70% 60% 50% 40% 30% 20% 10% 0%



100% 90% 80% 70% 60% 50% 40% 30% 20% 10% 0%
MIN DIG GER URO NEF CXG ONC CDS HEM
MED QX ADECUADO INADECUADO

Figura 4. Fármaco según sensibilidad por servicios

Figura 2. Indicación del tratamiento por servicios.

MIN DIG GER URO NEF CXG ONC CDS HEM

100% 90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%

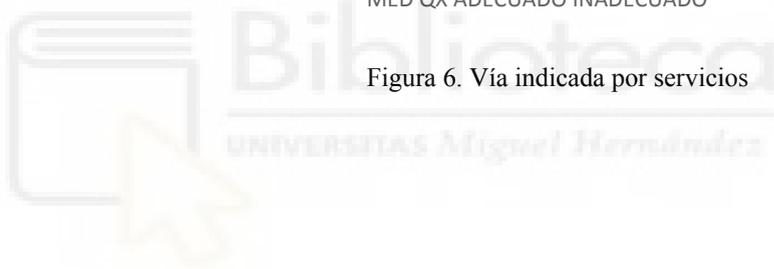
0%
MIN DIG GER URO NEF CXG ONC CDS HEM
MED QX ADECUADO INADECUADO

Figura 5. Dosis indicada por servicios

100% 90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%

MIN DIG GER URO NEF CXG ONC CDS HEM
MED QX ADECUADO INADECUADO

Figura 6. Vía indicada por servicios



100% 90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%

MIN DIG GER URO NEF CXG ONC CDS HEM
MED QX ADECUADO INADECUADO

Figura 7. Duración indicada por servicios

100%
90%
80%
70%
60%
50%

40%
30%
20%
10%
0%

Figura 8. Calificación global por servicios

DISCUSIÓN

La población de la muestra recogida presentaba una edad media de 70.6 años, siendo más de la mitad hombres (66, 62.3%), en su mayoría no institucionalizados (91, 85.8%), con índice de Charlson medio de 4.9 (DT=3), y con una procedencia de la infección/colonización predominantemente nosocomial. Los pacientes presentaron hasta en un 45.3% (48) catéter urinario permanente y un 23.6% (25) temporal, siendo similar en estas características a las poblaciones observadas en otros estudios^{1,33,34} a excepción del índice de Charlson que fue mayor en nuestra muestra.

La distribución por servicios fue algo diferente a los estudios realizados, ya que solo se recogieron pacientes con aislamiento en urocultivo, habiendo mayor presencia de servicios como Urología y menor peso de unidades de cuidados intensivos¹.

El estudio de colonización por carbapenemasas en los tres meses previos o posteriores se realizó en la mayoría de los pacientes, siendo positivo para el mismo microorganismo que se aisló en el urocultivo casi en la mitad de la muestra, no encontrando estudios en los que se valorase esta variable. El microorganismo aislado más común fue la *K. pneumoniae* y dentro del tipo de carbapenemasa la OXA-48, en consonancia con lo referido en otros estudios³⁴, no informándose el tipo de carbapenemasa casi en la mitad de los aislamientos realizados, lo cual no es lo fundamental a la hora de elegir el tratamiento antibiótico, sino que actualmente se recomienda informar la CMI de los antibióticos testados independientemente de los mecanismos de resistencia³⁵.

Según la bibliografía la mortalidad en la infección por carbapenemasas varía entre un 22% y un 70%^{33,36-38}, aunque según un metaanálisis realizado en 2017 la mortalidad en pacientes con infección del tracto urinario es más baja que la mortalidad general (sin distinción por sitio de infección)³⁹. La población que compone este estudio se trata de

una población con un índice de comorbilidad alto (media de índice de Charlson 4.9, DT 3), lo que conlleva una predicción de mortalidad a menos de tres años de hasta el 52% anual. Si bien, esto no se ha relacionado con la colonización o la evolución en algunos estudios^{1,31}, en el metaanálisis previamente citado³⁹ refieren que la infección urinaria es una infección relativamente leve que tiene una baja mortalidad en general y se han demostrado que factores como las comorbilidades tienen una influencia más importante en la mortalidad, lo cual en nuestra muestra se puede intuir derivado de una mortalidad baja 8.5% (9) pese a la ausencia de significación estadística para la adecuación del tratamiento en la mortalidad ($p=0.26$), no siendo comparable a la del resto de estudios revisados puesto que en ellos se incluían otros tipos de infección. Es importante destacar que, de estas 9 defunciones, solo 3 se asociaron a la infección urinaria, habiendo recibido dichos pacientes tratamiento en monoterapia.

En cuanto a la identificación de la bacteriuria asintomática y el tratamiento de la misma en las situaciones indicadas, encontramos que 11 pacientes (el 23.4% de las bacteriurias asintomáticas) fueron tratados no teniendo indicación por la información extraída de la historia clínica, las pruebas complementarias y las constantes de enfermería, un porcentaje algo menor de lo que podemos encontrar en la literatura²⁸.

La elección inadecuada del tratamiento antibiótico empírico incrementa la probabilidad de una mala respuesta y por lo tanto de una evolución clínica desfavorable, mientras que la combinación de antibióticos se asocia a una mayor supervivencia^{20,40}. Esta afirmación realizada en el documento de posicionamiento de la SEIMC sobre las enterobacterias productoras de carbapenemasas vertebra la idea inicial de este estudio.

Con respecto a la escala elaborada para la calificación del tratamiento no se pueden realizar comparaciones con otros trabajos debido a la ausencia de validación de esta escala. No se llegaron a ver diferencias estadísticamente significativas en la evolución entre pacientes con una calificación adecuada y los pacientes que recibieron un tratamiento que no se consideró perfecto. Es importante reparar en que se calificó como erróneo cualquier fármaco en monoterapia que no fuese un carbapenémico a doble dosis, pese a que el microorganismo fuese sensible a dicho antibiótico (20 episodios, 18.87%),

sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad ($p=0.23$). En la literatura revisada no se encontraron estudios que trataran únicamente de infecciones leves o del tracto urinario que implicasen una baja mortalidad, de tal manera que la

posibilidad de tratamiento con monoterapia, a excepción de los carbapenémicos a doble dosis, implicaba aumento de la misma. Estos resultados podrían abrir una nueva línea de investigación en infecciones que implican baja mortalidad, valorando la posibilidad de la monoterapia con un fármaco no carbapenémico al que el microorganismo sea sensible como tratamiento óptimo.

Aunque tampoco se encuentra una “p” significativa, para la adecuación del tratamiento entre los pacientes con biterapia y monoterapia, los porcentajes hacen pensar que posiblemente con una “n” mayor, la adecuación con biterapia es mejor que con monoterapia, necesiándose estudios posteriores para poder confirmar dicha hipótesis.

Si bien no se observaron diferencias de adecuación por servicios, las figuras de adecuación/inadecuación de cada uno de los criterios por servicios (figuras 2 a 8), nos hace plantearnos que pese a que no haya una asociación estadísticamente significativa entre pacientes que fallecieron y aquellos que no lo hicieron, y la calificación en cada uno de estos subapartados, sí hay partes del tratamiento que parece que se realizan peor de una manera general, como son la duración del tratamiento o el fármaco administrado. No debemos olvidar que uno de los criterios de exclusión fue la inclusión únicamente de un cultivo y un episodio por paciente, no evaluándose si aquellos pacientes que reingresaron fueron los que se puntuaron de una manera más desfavorable en la calificación global o si había una relación de alguno de los criterios con esta necesidad de reingreso o revaloración por clínica urinaria.

Limitaciones.

Este trabajo presenta diferentes limitaciones. La principal es el tamaño muestral. Pese a tratarse de un estudio realizado en un hospital de tercer nivel, la recogida de datos en un periodo de tiempo de solo un año condiciona un número de episodios restringido y aún menor tras la exclusión de pacientes por los criterios de inclusión. Además, al haberse valorado tanto los episodios que recibieron tratamiento antibiótico como la adecuación en aquellos casos en los que no se recibió tratamiento al considerarse una colonización, la “n” disminuye aún más para la valoración del tratamiento activo.

No se comprobó que a los pacientes portadores de catéter urinario colocado dos semanas antes de la realización del cultivo se les hubiera realizado el recambio de este previo a la

toma de la muestra²⁹. Tampoco se ha comprobado que los pacientes sin catéter urinario no hubiesen sido portadores de sonda en las 72 horas previas a la extracción del urocultivo³¹; tratándose de una sobreestimación de las infecciones asociadas a catéter en el primer caso y de una infraestimación en el segundo.

Para la recogida de datos, se consideró bacteriuria asintomática todos aquellos episodios que, no refiriéndose en la historia clínica síntomas ni signos de infección, presentaban un urocultivo positivo, no comprobando la existencia de un segundo urocultivo positivo para el mismo microorganismo en mujeres²⁹, presentando este caso también una posible sobreestimación de las bacteriurias asintomáticas en mujeres.

La estimación de la función renal valorada por creatinina y la ecuación MDRD-4 es inadecuada en pacientes ancianos, con baja masa muscular, insuficiencia hepática y enfermedad renal crónica agudizada, aportando información el aclaramiento por cistatina de cara a dosis de ATB⁴¹. Una posible limitación por lo tanto en la adecuada dosificación de la antibioterapia sería la ausencia de recogida de este dato, ya que no es una técnica realizada habitualmente.

Durante el análisis de los datos de este estudio aparecieron cuestiones interesantes a valorar, lo cual no se ha podido realizar puesto que inicialmente fue diseñado para llevar a cabo exclusivamente un estudio descriptivo de la población y el tratamiento recibido por los pacientes, sin presentar una estructura adecuada para hacer una comparación entre servicios, evaluar mortalidad según terapia recibida, valorar una evolución a más largo plazo, etcétera. Por ello, pese a poder visualizar de manera intuitiva una mejor respuesta en pacientes tratados con biterapia, no se puede establecer de forma estadísticamente significativa dicha relación.

La escala para valorar la adecuación del tratamiento se infiere de una simplificación de la escala validada MAI, de manera que se mantuvieron aquellos criterios que nos pareció más interesante revisar tras la observación de la práctica clínica diaria. Evidentemente el peso adjudicado a cada uno de ellos no debería de ser el mismo, puesto que la selección del fármaco y la dosificación según otros estudios, parece que tienen una mayor correlación con el éxito del tratamiento que la duración del mismo⁴², la cual estaría más asociada a la creación de nuevas resistencias por presión antibiótica. Además, sería

interesante valorar la posibilidad de describir un punto de corte para la misma, pudiendo denotar esto la diferencia entre la presencia o no de significación estadística. Se trata de un estudio realizado más que para confirmar hipótesis para plantearlas de cara a un estudio de mayor duración, con un tamaño muestral superior y con una metodología más depurada.

CONCLUSIONES

Este trabajo presenta una muestra de pacientes con características similares a las de otros estudios, a excepción de la presencia de un índice de Charlson mayor, que según se ha visto en la literatura consultada podría tener una mayor repercusión en la mortalidad que la adecuación del tratamiento antibiótico seleccionado para infecciones del tracto urinario en contraposición a otras infecciones de mayor gravedad. Se objetivó una baja mortalidad, sin influir la adecuación del tratamiento en la evolución de los pacientes. Los datos obtenidos probablemente son insuficientes para valorar la evolución del paciente frente a la adecuación del tratamiento por cada uno de los criterios evaluados, no alcanzándose significación estadística en ninguno de ellos, pero parece observarse que criterios como son la duración del tratamiento o el fármaco administrado son mejorables, y esta información podría ser objeto de nuevas estrategias para optimizar el manejo de este tipo de infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rojo V, Vázquez P, Reyes S, Puente Fuertes L, Cervero M. Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles. Rev Esp Quimioter 2018;31(5): 427-434.
2. Wilke MS, Lovering AL, Strynadka NC. Beta-lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. Curr Opin Microbiol 2005; 8(5): 525-33.
3. Puerta-García A, Mateos-Rodríguez F. Enterobacterias. Actualización. Medicine. 2010; 10(51):3426-31.
4. Grundmann H, Livermore DM., Giske CG, Cantón R, Rossolini GM, Campos J, et al. Carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting

of national experts. Euro surveillance: bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin 2010; 15(46).

5. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention. Clin Infect Dis. 2011;53(1):60-7.
6. Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective. Curr Opin Infect Dis 2010;23: 546-553.
7. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980; 289(1036): 321-31.
8. Pena Viña I. Enterobacterias productoras de carbapenemasas: tipos, epidemiología molecular y alternativas terapéuticas [tesis doctoral en Internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2016.
9. Walsh TR., Toleman MA., Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: The quiet before the storm. Clin Microbiol Rev. 2005; 18:306-25.
10. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J. European NDM-1 Survey Participants. New Delhi metallo- β -lactamase 1-producing *Enterobacteriaceae*: Emergence and response in Europe. Euro Surveill. 2010;15,pii:19716.
11. Queenan AM., Busk K. Carbapenemasas: The versatile β -lactamase. Clin Microbiol Rev. 2007;20:440-58.
12. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Emerg Infect Dis. 2011;17:1791-8.
13. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemasas in Gram-negative bacterial pathogens: Detection and surveillance issues. Clin Microbiol Infect. 2010;16:112-22.
14. Voulgari E, Poulou A, Koumaki V, Tsakris A. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: Now that the storm is finally here, how will timely detection help us fight back. Future Microbiol. 2013;8:27-39.

15. Cantón R, Akova 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.

16. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambic Andrasevic A, Cantón R, Carmeli Y, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: A survey among national experts from 39 countries. *Euro Surveill.* 2013;18:pii:20525.

17. Gil-Romero Y, Sanz-Rodríguez N, Almagro-Moltó M, Gómez-Garcés J.L. Nueva descripción en España de un portador de *Klebsiella pneumoniae* productora de una carbapenemasa NDM-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(6):414–419.

18. Halaby T, Reuland A.E., al Naiemi N, Potron A, Savelkoul P, Vandembroucke-Grauls C, et al. A Case of New Delhi Metallo-β-Lactamase 1 (NDM1)-Producing *Klebsiella pneumoniae* with Putative Secondary Transmission from the Balkan Region in the Netherlands. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 May;56(5):2790-1.

19. Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Muñoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: Molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:420-7.

20. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: A review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012;11:32.

21. Oteo J, Hernández-Almaraz JL, Gil-Antón J, Vindel A, Fernández S, Bautista V, et al. Outbreak of VIM-1-carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:1144-6.

22. 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;68:89-96.

23. Cantón R, Bryan J. Global antimicrobial resistance: From surveillance to

stewardship. Part 1: Surveillance and risk factors for resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10:1269-71.

24. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Clinical Microbiology Reviews.* April 2018;31(2):e00079-17.

P á g i n a 26 | 29

25. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - first update 4 June 2018. Stockholm: ECDC; 2018.

26. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. *Rev Esp Quimioter* 2015;28 (Supl. 1): 12-15.

27. Paciel D, Seija V, Prieto J, Vignoli R, Medina J, Savio E. Enterobacterias productoras de KPC. *Tendencias en Medicina.* Noviembre 2011:1-6.

28. Tudela P, Molinos S, Esquerrà A, Carreres A. Bacteriuria asintomática en urgencias. Una causa frecuente de error diagnóstico. *Med Clin (Barc).* 2019;152(1):29–32.

29. De Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(5):314-320.

30. Azanza JR, García E, Sádaba B, Manubens A. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(10):593–599.

31. Pigrau C. Infección del tracto urinario. Primera edición. Madrid: Salvat; 2013.

32. Pujol M y Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(2):108–113.

33. Lespada MI, Córdova E, Roca V, Gómez N, Badía M, Rodríguez C. Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años. *Rev Esp Quimioter* 2019;32(1): 15-21.

34. López-Dosil M, Bischofberge C, Sáez D, García-Picazo L. Epidemiología de la diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital comarcal y un hospital de media estancia en Madrid. *Rev Esp Quimioter* 2017;30(6): 458-463.

35. Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Feb;19 (2):141-60.

36. Akova M, Daikos GL, Tzouvelekis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:439-48.

37. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: The state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:159-77.

38. Viale P, Giannella M, Tedeschi S and Lewis R. Treatment of MDR-Gram negative infections in the 21st century: a never ending threat for clinicians. *Current Opinion in Pharmacology* 2015, 24:30-37.

39. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2017) 16:18.

40. 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;25:682-707.

41. Contreras Alarcón P. La Cistatina C como nuevo marcador del fallo renal [trabajo fin de grado en Internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2017.

42. 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;17:1798-1803.

ANEXOS

Anexo I.

Página 28 | 29
Página 29 | 29

