

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Frecuencia y caracterización de colonizaciones e infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas

AUTOR: Hernández Soria, Andrea

TUTOR. Dr. Félix Gutiérrez Rodero

COTUTOR. Dra. Victoria Ortiz De La Tabla Ducasse

Departamento: Medicina Clínica **Área:** Medicina

Curso académico 2021- 2022

Convocatoria: Febrero

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	4
2. INTRODUCCIÓN	7
3. OBJETIVOS	9
4. MATERIAL Y MÉTODO	9
4.1. Diseño y población a estudio	9
4.2. Variables principales	10
4.3. Variables secundarias	10
4.4. Intervención/procedimientos realizados	11
4.5. Análisis estadístico	13
4.6. Tamaño muestral	13
4.7. Aspectos éticos	13
5. RESULTADOS	14
5.1. Frecuencia de EPC en nuestro medio	14
5.2. Características sociodemográficas, comorbilidades y dispositivos invasivos	15
5.3. Gravedad clínica, localización de la infección y tratamientos administrados	16
5.4. Caracterización microbiológica	19
5.5. Sensibilidad antibiótica	20
5.6. Mortalidad	22
6. DISCUSIÓN	25
7. CONCLUSIONES	28
8. BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXO I. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	31
ANEXO II. APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA (CEIm)	32
ANEXO III. INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE (UMH)	34

ABREVIATURAS

AB: antibiótico

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido

BMR: bacterias multirresistentes

BPC: Bacterias productoras de carbapenemasas

DLP: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

EPC: enterobacterias productoras de carbapenemasas

HGUE: Hospital General Universitario de Elche

HTA: Hipertensión arterial

HUSJ: Hospital Universitario de San Juan

IRAS: infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

UCI: unidad de cuidados intensivos

1. RESUMEN/ABSTRACT

Introducción

La resistencia a antibióticos ha aumentado progresivamente en las últimas décadas hasta llegar a la situación actual, en la que se observan casos de bacterias resistentes a todas las opciones terapéuticas existentes, incluidos los carbapenémicos.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es realizar un análisis de la frecuencia y caracterización de las infecciones y colonizaciones por bacterias productoras de carbapenemasas.

Material y métodos

Estudio descriptivo observacional retrospectivo donde se incluyeron pacientes en los que se detectó la presencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en el Hospital Universitario de San Juan en el periodo de 2018 a 2020. De estos pacientes se recogieron datos acerca de las características sociodemográficas, antecedentes médicos y características clínicas, incluyendo el consumo previo de antibióticos y la gravedad de la infección, comorbilidades y tratamientos administrados.

Resultados

En el periodo estudiado se aislaron 55 cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas, lo que supone 3,59 casos por cada 1000 aislamientos de enterobacterias. De estos, el 55,3% fueron colonizaciones y el 44,7% correspondieron a pacientes con infección. El principal foco de origen de estas bacterias fue el urinario, suponiendo este más del 50% de los aislamientos. Las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión (HTA), enfermedad neurológica, diabetes (DM), cáncer y dislipemia (DLP). El microorganismo más prevalente fue *K. pneumoniae* y la carbapenemasa más frecuentemente aislada fue OXA-48. Los antibióticos con mayor actividad in vitro fueron amicacina, colistina, tigeciclina y

meropenem. Y aquellos con una mayor tasa de resistencia fueron amoxicilina-clavulánico, cefazolina y piperacilina-tazobactam.

La mortalidad en nuestro estudio fue del 25%. Los dos factores que se relacionaron con una mayor probabilidad de exitus fueron la edad y el cáncer. En cambio, estar ingresado en una residencia o haber recibido tratamiento antibiótico adecuado se asociaron con menor mortalidad.

Conclusiones

Las bacterias productoras de carbapenemasas suponen ya una proporción apreciable de los aislamientos de enterobacterias en un hospital general. Se detectan preferentemente en pacientes de mayor edad con comorbilidades, siendo estos los pacientes que más fallecen.

Palabras clave: Bacterias productoras de carbapenemasas, resistencia antibiótica, resistencia a carbapenémicos, Enterobacterales.

Frequency and characterization of colonizations and infections by carbapenemase-producing enterobacteria

Background

Antibiotic resistance has progressively increased in recent decades until reaching the current situation, in which cases of bacteria resistant to all existing therapeutic options, including carbapenems, are observed.

Objectives

The main objective of this study is to analyze the frequency and characterization of infections and colonizations by carbapenemase-producing bacteria.

Material and methods

Retrospective descriptive observational study including patients in whom the presence of carbapenemase-producing enterobacteria was detected at the San Juan University Hospital in the period from 2018 to 2020. From these patients, data was collected on

sociodemographic characteristics, medical history and clinical characteristics, including previous antibiotic use and severity of infection, comorbidities, and treatments administered.

Results

In the period studied, 55 strains of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae were isolated, which represents 3.59 cases per 1000 isolates of Enterobacteriaceae. Of these, 55.3% were colonizations and 44.7% corresponded to patients with infection. The main source of these bacteria was the urinary tract, this supposing more than 50% of the isolates. The most prevalent comorbidities were hypertension, neurological disease, DM, cancer, and DLP. The most prevalent microorganism was *K. pneumoniae* and the most frequently isolated carbapenemase was OXA-48. The antibiotics with the highest in vitro activity were amikacin, colistin, tigecycline, and meropenem. And those with a higher rate of resistance were amoxicillin-clavulanate, cefazolin, and piperacillin-tazobactam.

Mortality in our study was 25%. The two factors that were associated with a higher probability of death were age and cancer. In contrast, being an institutionalized patient or having received adequate antibiotic treatment were associated with lower mortality.

Conclusions

Carbapenemase-producing bacteria already account for an appreciable proportion of the isolates of enterobacteria in a general hospital. They are preferentially detected in older patients with comorbidities, these being the patients who die the most.

Keywords: Carbapenemase-producing enterobacteria, antibiotic resistance, carbapenem resistance, enterobacteria.

2. INTRODUCCIÓN

Con el descubrimiento de la penicilina por parte de Alexander Fleming en 1928 se inició la terapia antimicrobiana, un avance que revolucionó la medicina. A partir de entonces se han desarrollado múltiples antibióticos que hacen posible hoy en día el control de la mayoría de los procesos infecciosos de etiología bacteriana.

En la década de los años 40 se documentaron los primeros casos de infecciones por bacterias resistentes a la penicilina, en los 60 se darían los primeros casos de resistencias a cefalosporinas y no fue hasta los años 80 que se comunicaron los primeros casos de resistencias a carbapenémicos ¹.

Las carbapenemasas son enzimas betalactamasas que hidrolizan los carbapenémicos y hacen posible la supervivencia de las bacterias que las producen en presencia de estos antibióticos. Estos fármacos constituyen el último escalón en la terapia antimicrobiana, ya que se trata de los antibióticos betalactámicos con el espectro antibacteriano más amplio y se emplean en los procesos infecciosos más graves. La resistencia a estos antibióticos complica el control y la terapia de estas infecciones ². Estas enzimas son mayoritariamente codificadas en plásmidos, lo cual favorece ampliamente su diseminación hacia otros microorganismos ³.

Desde que se comunicaron los primeros casos de resistencia a los carbapenémicos hasta hoy, se ha observado un aumento progresivo en su frecuencia y dispersión por todo el mundo hasta convertirse en una emergencia global. En 2014 se realizó un estudio a nivel europeo sobre EPC en el que participaron 36 países. De entre los más de 2.000 aislamientos que se realizaron un 85% fue de *K. pneumoniae* y el 15% de *E.coli*. La prevalencia de estas bacterias

fue muy dispar entre los diferentes países, pero fue en países como Grecia, Italia y Rumanía donde se encontraron las tasas más elevadas [4](#).

La situación en España no dista mucho de la de estos países. Según la SEIMC “España ocupa el primer lugar del mundo en consumo de antibióticos sin ninguna razón epidemiológica que lo justifique, y uno de los primeros de Europa en infecciones por bacterias multirresistentes (BMR)”. En base a esto, la SEIMC y otras sociedades científicas elaboraron en 2018 un estudio en el que se estimó que más de 35.000 muertes en nuestro país son atribuibles a infecciones por BMR, siendo esta cifra 30 veces superior a las muertes producidas por accidentes de tráfico [5](#).

Si se analizan los datos de infecciones por BMR en nuestro país, una gran proporción se produce en entornos sanitarios en forma de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Los informes de Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de los años 2017-2019 muestran una creciente prevalencia de este tipo de infecciones en nuestro país. Si nos centramos en las bacterias productoras de carbapenemasas (BPC), los microorganismos más frecuentes son: *E. Coli* (30-33%), seguido por *P. aeruginosa* (20-21%) y *K. pneumoniae* (16%), suponiendo estos 3 microorganismos aproximadamente el 67% del total de infecciones nosocomiales por BPC [6,7,8](#).

Un estudio realizado en España en 2017 trató de determinar el impacto tanto clínico como económico de las infecciones por Gram negativos resistentes a carbapenémicos. En cuanto al impacto clínico se estimó que la pérdida de años de vida ajustados por discapacidad fue de 13.353. Por otro lado, se calculó que el coste económico fue de unos 472 M€, donde el 83% fue producido por costes directos, siendo estos los que se generaron en la atención sanitaria

de los pacientes, y el 17% fue en forma de costes indirectos, calculado como la suma de años de vida perdidos y años productivos perdidos por muerte prematura ⁹.

Un aspecto importante a la hora de acotar el problema, y del cual existe una falta de conocimiento al respecto, son las características clínicas de los pacientes que sufrieron las infecciones por BPC, especialmente en nuestro medio. Por ello el propósito de nuestro estudio fue el de analizar tanto la frecuencia como las características de salud y diferentes comorbilidades que pudieran llevar a los pacientes a contraer una infección o colonización por estas bacterias. De manera que obteniendo esta información podríamos generar estrategias para evitar que continúe avanzando la epidemia de BPC.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es el análisis de la incidencia y características de las infecciones causadas por bacterias productoras de carbapenemasas.

Como objetivos secundarios están (1) determinar la prevalencia de aislamiento de BPC en el Hospital Universitario de San Juan entre los años 2018 y 2020, (2) estudiar las características de los pacientes que sufrieron infecciones por BPC y cuáles de estas características pueden constituir un factor de riesgo para adquirir estas infecciones y (3) caracterizar las bacterias productoras de carbapenemasas estudiando los microorganismos productores, las carbapenemasas que expresan y, en su caso, las betalactamasas de espectro extendido que presentan.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Diseño y población a estudio

Se trata de un estudio descriptivo observacional retrospectivo donde se incluyeron pacientes en los que se detectó la presencia de bacterias productoras de carbapenemasas (BPC) en el Hospital Universitario de San Juan (HUSJ) en el periodo de 2018 a 2020. Se eligió

este periodo ya que fue a partir de 2018 que se comenzó a realizar seguimiento y detección de estos microorganismos en el Servicio de Microbiología del HUSJ. Esto fue así ya que previo a 2018 los aislamientos en los que se detectaba resistencia antibiótica eran enviados al servicio de referencia, el Centro Nacional de Microbiología del Instituto Carlos III, donde se realizaban pruebas de caracterización genotípica o molecular, lo que suponía tanto un aumento del gasto como del tiempo de espera hasta obtener los resultados. Para solventar estos problemas, en 2018 se decidió incluir la técnica de la inmunocromatografía para la clasificación de las carbapenemasas de una forma rápida y mucho más económica.

Como criterios de inclusión se establecieron el ser mayor de 18 años y tener una prueba microbiológica, realizada por el Servicio de Microbiología del HUSJ, que evidencie la presencia de BPC en el periodo de estudio.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con BPC que no pertenecen a la familia *Enterobacteriales*, y aquellos cuyos datos clínico-demográficos relevantes para el estudio fueron incompletos.

4.2. Variables principales

- Número total de infecciones o colonizaciones que se detectaron entre 2018 y 2020.
- Caracterización microbiológica de los microorganismos a estudio: género y especie de los microorganismos, BLEE y tipo de carbapenemasa.

4.3. Variables secundarias

- Características sociodemográficas: edad, sexo, estancia en residencia.
- Presencia de dispositivos invasivos (definido como catéter urinario, ventilación mecánica, catéter central endovenoso, nutrición enteral).

- Antecedentes médicos: tratamiento quirúrgico previo (definido como cualquier tipo de cirugía en los últimos 6 meses), toma de antibióticos (definido como administración de cualquier antibioterapia en los últimos 6 meses).
- Comorbilidades presentes en los pacientes: diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), cáncer, enfermedad renal, enfermedad cardíaca, úlceras cutáneas, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar, índice de comorbilidad de Charlson.
- Características clínicas: casos ambulantes, hospitalizados en planta (determinación del servicio en el que transcurrió la hospitalización), hospitalizados en UCI.
- Mortalidad a los 30 días por cualquier causa.
- Diferenciación entre infecciones y colonizaciones: se determina que existe infección en el momento del aislamiento si hay sintomatología indicativa de infección (fiebre y/o síntomas focales en función del tipo de infección que se dé en cada caso) acompañada de evidencia de respuesta inflamatoria local (exudado inflamatorio en las secreciones del foco) o sistémica (leucocitosis y/o proteína C reactiva elevada).
- Tratamientos antibióticos empleados, considerando un tratamiento antibiótico adecuado aquel en el que se emplearon fármacos activos *in vitro* contra el microorganismo aislado.
- Localización de la infección/colonización.

4.4. Intervención/procedimientos realizados

Las variables a estudio se extrajeron de la información, previamente recogida en las historias clínicas en los programas informáticos Orion, Abucasis y GestLab, de pacientes con alguna prueba microbiológica positiva que indique que sufrieron una infección o colonización por BPC.

Estos datos se almacenaron en una base de datos anónima en el programa informático Microsoft Excel que posteriormente fue empleada para su análisis estadístico.

Para la detección y tipado de las BPC se llevó a cabo un procedimiento con diferentes pruebas en función de si estamos estudiando una infección o una colonización. En el caso de las infecciones este procedimiento comienza con el cultivo de la muestra, del que posteriormente se realiza un aislamiento e identificación de la cepa a estudio. Una vez aislada se realiza un estudio de sensibilidad antibiótica, más conocida como antibiograma. Es en esta prueba donde se observa que la cepa muestra una sensibilidad reducida a los carbapenémicos, por lo que a continuación se realiza un test colorimétrico que pretende detectar, mediante un cambio de pH, la hidrólisis del carbapenémico por la BPC. En caso de que esta prueba fuera positiva se realiza una inmunocromatografía para identificar el tipo de carbapenemasa (KPC, OXA-48-like, VIM, IMP, NDM).

La inmunocromatografía es una prueba de inmunoensayo rápido *in vitro* cuyo sistema funciona al hacer reaccionar las colonias bacterianas, previamente unidas a un tampón de extracción de lisis celular, con una serie de anticuerpos monoclonales que están fijados a una membrana de nitrocelulosa del dispositivo por el que fluye la suspensión bacteriana. El resultado es positivo cuando aparece una línea roja tanto en la zona control como en alguna de las zonas de prueba, indicando así la presencia de alguna de las 5 carbapenemasas que se detectan con esta prueba.

Por otro lado, si lo que estamos estudiando es una posible colonización, especialmente aquellas con microbiota mixta como puedan ser los frotis perineales o rectales, se pueden emplear cultivos colorimétricos, los cuales incluyen inhibidores de crecimiento para bacterias que forman parte de la microbiota habitual, permitiendo detectar fácilmente

aquellos microorganismos con resistencias. A partir de este punto, el procedimiento se realiza de igual manera que en el caso anterior.

4.5. *Análisis estadístico*

Las variables cualitativas se expresan mediante frecuencia y porcentajes y para las variables continuas una vez comprobada la normalidad de los datos mediante el test Lilliefors si la distribución es normal se reporta la media y desviación típica y en caso contrario se reporta la mediana y el primer y tercer cuartil.

Para la comparación de la variable exitus frente a las variables de estudio, se realiza para las variables categóricas el test Chi cuadrado o el test de Fisher. Y para las variables continuas, el test de ANOVA para variables normales y el test de Kruskal Wallis en caso contrario. Para el análisis de la variable colonización asintomática, las variables cualitativas se han utilizado las mismas pruebas que antes, pero para las variables cuantitativas se ha realizado el test T-Student (variables con una distribución normal) y el U de Mann Whitney (variables con una distribución no normal).

El software que se ha utilizado para el análisis es R Core Team (2021) y el software para el almacenamiento de los datos Excel de Microsoft.

4.6. *Tamaño muestral*

Para este estudio no se ha realizado cálculo formal del tamaño muestra, ya que se incluyeron todos los pacientes con datos disponibles en el Servicio de Microbiología del HUSJ que cumplían los criterios de inclusión y que no tenían ningún criterio de exclusión.

Teniendo en cuenta estas premisas, finalmente se incluyeron en el estudio 47 pacientes.

4.7. *Aspectos éticos*

Previo al inicio del estudio se solicitó la aprobación por el Comité Ético de Investigación del HGUE (código PI 29/2021) para poder acceder a las historias clínicas, el cual fue favorable.

También cuenta con la aprobación de la Evaluación de Investigación Responsable (COIR TFG.GME.FGR.AHS.211108) que autorizó la realización de este trabajo.

El estudio cumple con los requisitos de la declaración de Helsinki para investigación en humanos. En este proyecto se tratan datos anonimizados de los pacientes procedentes de las historias clínicas hospitalarias de forma retrospectiva.

Se garantiza que el tratamiento, almacenamiento y utilización de datos cumplen con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, así como el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo al tratamiento de datos personales, así como cualquier norma y/o legislación que le sea de aplicación.

La constancia por escrito de los promotores e investigadores de cumplir la “Disposición adicional decimoséptima. Tratamientos de datos de salud”, de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Por último, por el artículo 32 de la Declaración de Helsinki y en su artículo 58.2 de la Ley de Investigación Biomédica se solicitó la exención de la hoja de información al paciente y el consentimiento informado, dadas las características del estudio.

5. RESULTADOS

5.1. Frecuencia de EPC en nuestro medio

Una vez recogidos todos los aislamientos de EPC que se dieron en el HUSJ durante los años de 2018 a 2020 hemos comparado esto con el total de aislamientos de enterobacterias que se realizaron en este periodo. En 2018 se realizaron 5334 aislamientos de enterobacterias, de los cuales 20 corresponden a EPC, por lo que estas supusieron 3,74 de cada 1.000 aislamientos de enterobacterias. En 2019 se realizaron 5292 aislamientos de

enterobacterias, de los cuales 17 corresponden a EPC por lo que la frecuencia de EPC fue de 3,21 de cada 1.000. Por último, en 2020 se aislaron 4683 enterobacterias, siendo 18 de ellas EPC, lo que suponen 3,84 de cada 1.000. Por tanto, hubo una frecuencia media de 3,59 casos de EPC por cada 1000 aislamientos de enterobacterias.

5.2. Características sociodemográficas, comorbilidades y dispositivos invasivos

En la [Tabla 1](#) se muestran las características sociodemográficas, comorbilidades y uso de dispositivos invasivos en los pacientes que se incluyeron en el estudio.

La media de edad de los pacientes fue de 72,3 años y hubo 20 (42,6%) hombres y 27 (57,4%) mujeres, siendo la relación mujer:hombre de 1,35:1. De entre todos ellos, 17 (36,2%) se encontraban en residencias, 11 (23,4%) habían recibido tratamiento quirúrgico en los últimos 6 meses y 37 (78,7%) habían recibido tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses.

De entre las comorbilidades estudiadas, 20 (42,6%) pacientes padecían DM, 27 (57,4%) HTA, 16 (34%) DLP, 6 (15,4%) eran fumadores, 17 (36,2%) padecían o tenían antecedentes de cáncer, 15 (31,9%) sufrían enfermedad renal, 15 (31,9%) enfermedad cardiaca, 12 (26,1%) úlceras cutáneas, 3 (6,4%) enfermedad hepática, 23 (48,9%) enfermedad neurológica y 9 (19,1%) enfermedad pulmonar.

En cuanto al uso de dispositivos invasivos encontramos que 19 (40,4%) eran portadores de catéter urinario, 8 (17%) requirieron ventilación mecánica, 10 (21,3%) eran portadores de algún tipo de catéter central endovenoso y 12 (26,1%) de nutrición enteral.

		Total de pacientes N=47
Edad	Media (DE)	72,3 (15,7%)
Sexo	H	20 (42,6%)
	M	27 (57,4%)
Residencia		17 (36,2%)

Tratamiento quirúrgico últimos 6m		11 (23,4%)
Tratamiento antibiótico últimos 6m		37 (78,7%)
Comorbilidades		
Diabetes		20 (42,6%)
Hipertensión arterial		27 (57,4%)
Dislipemia		16 (34,0%)
Tabaquismo		6 (15,4%)
Cáncer		17 (36,2%)
Enfermedad renal		15 (31,9%)
Enfermedad cardíaca		15 (31,9%)
Úlceras cutáneas		12 (26,1%)
Enfermedad hepática		3 (6,4%)
Enfermedad neurológica		23 (48,9%)
Enfermedad pulmonar		9 (19,1%)
Índice comorbilidad Charlson	Mediana (Q1-Q3)	6,0 (3,0 – 9,0)
Dispositivos invasivos		
Catéter urinario		19 (40,4%)
Ventilación mecánica		8 (17,0%)
Catéter central endovenoso		10 (21,3%)
Nutrición enteral		12 (26,1%)

Tabla 1. Características sociodemográficas, comorbilidades y dispositivos invasivos evolutivos 2018-2020.

5.3. Gravedad clínica, localización de la infección y tratamientos administrados

En la [Tabla 2](#) se analizan la gravedad clínica, la localización de la infección y los tratamientos administrados a los pacientes del estudio.

Para analizar la gravedad de los pacientes con infecciones o colonizaciones por EPC desde los episodios más leves hasta los más graves se ha realizado la distinción entre casos ambulantes, hospitalizados en planta y hospitalizados en UCI. Analizando estos datos, 12

(25,5%) de los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria, 23 (48,9%) fueron hospitalizados en planta y 12 (25,5%) en UCI.

Otro de los objetivos de este estudio es estudiar la mortalidad a los 30 días por cualquier causa, que en el grupo estudiado fue de un 25,5%, siendo el 2019 el año con una mayor mortalidad (44,4%) y el 2020 el de menor (6,2%).

Por otro lado, se ha estudiado cuántos de los aislamientos estudiados fueron infecciones y cuántos fueron colonizaciones basándonos en la existencia o no de síntomas, como fiebre y/o síntomas focales en función del tipo de infección que se dé en cada caso, acompañada de evidencia de respuesta inflamatoria local o sistémica. Partiendo de estas premisas, la distribución infección:colonización fue relativamente equitativa con 21 (44,7%) de infecciones y 26 (55,3%) de colonizaciones. Dentro de los pacientes con infección podemos observar diferentes tipos siendo de mayor a menor prevalencia: ITU 7 (30,4%), sepsis urinaria 5 (21,7%), absceso abdominal 3 (13%), bacteriemia 2 (8,7%), diarrea 1 (4,3%), sepsis respiratoria 1 (4,3%), absceso 1 (4,3%), neumonía asociada a ventilación mecánica 1 (4,3%). Por tanto, el foco urinario fue el más prevalente, suponiendo un 52,1% de las infecciones registradas.

En cuanto a los tratamientos antibióticos que se administraron a estos pacientes encontramos, en orden descendente de utilización: amicacina (23,1%), meropenem (19,2%), ciprofloxacino (7,7%), fosfomicina (7,7%), linezolid (7,7%), ertapenem (7,7%), cotrimoxazol (3,8%), cefuroxima (3,8%), gentamicina (3,8%), tobramicina (3,8%), trimetoprima-sulfametoxazol (3,8%), colistina (3,8%), levofloxacino (3,8%).

	Total N=47
Gravedad clínica	

Casos ambulantes		12 (25,5%)
Hospitalizados planta		23 (48,9%)
UCI		12 (25,5%)
Exitus	No	35 (74,5%)
	Si	12 (25,5%)
Infección		21 (44,7%)
Colonización		26 (55,3%)
Localización infección		
Diarrea		1 (4,3%)
ITU		7 (30,4%)
Sepsis urinaria		5 (21,7%)
Absceso abdominal		3 (13,0%)
Bacteriuria asintomática		2 (8,7%)
Sepsis respiratoria		1 (4,3%)
Absceso		1 (4,3%)
Bacteriemia		2 (8,7%)
Neumonía asociada a VM		1 (4,3%)
Tratamientos administrados		
Amicacina		6 (23,1%)
Ciprofloxacino		2 (7,7%)
Cotrimoxazol		1 (3,8%)
Fosfomicina		2 (7,7%)
Linezolid		2 (7,7%)
Meropenem		5 (19,2%)
Cefuroxima		1 (3,8%)
Ertapenem		2 (7,7%)
Gentamicina		1 (3,8%)
Tobramicina		1 (3,8%)
Trimetoprima/Sulfametoxazol		1 (3,8%)

Colistina	1 (3,8%)
Levofloxacino	1 (3,8%)

Tabla 2. Gravedad clínica, localización de la infección y tratamientos administrados.

5.4. Caracterización microbiológica

El microorganismo más prevalente fue *K. pneumoniae*, el cual se encontró en el 68.1% de los aislamientos totales. Si analizamos los datos de cada año, *K. pneumoniae* también es el microorganismo más prevalente en todos los años estudiados, siendo un 68,1% de los aislamientos. Pero esta no fue la única EPC que se encontró, también se aislaron: *K. oxytoca* (10,6%), *Enterobacter cloacae* (8,5%), *E. coli* (6,4%), *Aeromonas hydrophila* (2,1%), *C. freundii* (2,1%), *Citrobacter amalonaticus* (2,1%) (Tabla 3). Un dato a destacar es que todos los aislamientos de *K. oxytoca* se realizaron en el año 2020 en pacientes ingresados en UCI.

En cuanto al tipo de muestra recogida, la más común fue la de orina (37%), seguida por exudado rectal (22,2%), frotis perineal (13%), sangre (7,4%), herida (7,4%), absceso (5,6%), catéter (3,7%), heces (1,9%) y broncoaspirado (1,9%). (Tabla 3)

Algo importante a estudiar sobre las EPC son los diferentes tipos de carbapenemasa que producen la resistencia antibiótica. La carbapenemasa más prevalente en nuestro estudio fue la OXA-48 tanto en el recuento global (61,5%) como en cada uno de los años estudiados, siendo un 60% en 2018, un 71,4% en 2019 y un 53,3% en 2020. Le sigue en prevalencia la carbapenemasa VIM con un 33,3% y por último con una prevalencia mucho menor las carbapenemasas KPC y NDM con un 2,6% cada una. Además de la presencia de carbapenemasas, un 51,1% también presentaron betalactamasa de espectro extendido (BLEE) (Tabla 3).

	Total N=47
Microorganismo	
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (2,1%)
<i>C. freundii</i>	1 (2,1%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (8,5%)

Klebsiella pneumoniae	32 (68,1%)
Citrobacter amalonaticus	1 (2,1%)
Escherichia coli	3 (6,4%)
Klebsiella oxytoca	5 (10,6%)
Tipo de muestra	
Exudado rectal	12 (22,2%)
Frotis perineal	7 (13,0%)
Heces	1 (1,9%)
Herida	4 (7,4%)
Orina	20 (37,0%)
Absceso	3 (5,6%)
Broncoaspirado	1 (1,9%)
Catéter	2 (3,7%)
Sangre	4 (7,4%)
Carbapenemasa	
OXA-48	24 (61,5%)
VIM	13 (33,3%)
KPC	1 (2,6%)
NDM	1 (2,6%)
BLEE	24 (51,1%)

Tabla 3. Caracterización microbiológica

5.5. Sensibilidad antibiótica

En la [Tabla 4](#) se muestra la sensibilidad y resistencia que presentaron las EPC estudiadas.

En primer lugar, el antibiótico que presentó un mayor porcentaje de sensibilidad por parte de las EPC fue la amicacina, que fue activa frente a un 90,9% de los aislamientos. Otros antibióticos que también presentaron una mayor tasa de sensibilidad fueron colistina (83,3%), tigeciclina (76,7%) y meropenem (42,5%). En el caso de imipenem cabe destacar que un 56,2% de los aislamientos presentaron una resistencia intermedia ([Figura 1](#)).

Por otro lado, los antibióticos que presentaron mayores tasas de resistencia fueron amoxicilina-clavulánico (95,7%), cefazolina (94,7%), piperacilina-tazobactam (91,3%) y cefotaxima (89,1%) ([Figura 2](#)).

	Sensible (%)	Intermedio (%)	Resistente (%)
Amicacina	40 (90,9%)	1 (2,3%)	3 (6,8%)
Amoxicilina-clavulánico	-	2 (4,3%)	45 (95,7%)
Aztreonam	2 (16,7%)	-	10 (83,3%)
Cefazolina	1 (5,3%)	-	18 (94,7%)
Cefepima	6 (16,7%)	4 (11,1%)	26 (72,2%)
Cefuroxima	5 (10,6%)	2 (4,3%)	40 (85,1%)
Cefoxitina	19 (41,3%)	2 (4,3%)	25 (54,3%)
Cefotaxima	5 (10,9%)	-	41 (89,1%)
Ceftazidima	9 (19,6%)	-	37 (80,4%)
Ciprofloxacino	7 (14,9%)	1 (2,1%)	39 (83,0%)
Colistina	5 (83,3%)	-	1 (16,7%)
Cotrimoxazol	10 (23,4%)	-	36 (76,6%)
Ertapenem	-	7 (17,5%)	33 (82,5%)
Gentamicina	16 (34,0%)	-	31 (66,0%)
Fosfomicina	7 (36,8%)	-	12 (63,2%)
Imipenem	5 (31,2%)	9 (56,2%)	2 (12,5%)
Levofloxacino	7 (25,0%)	2 (7,1%)	19 (67,9%)
Meropenem	7 (43,8%)	4 (25,0%)	5 (31,2%)
Nitrofurantoina	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Piperacilina/Tazobactam	3 (6,5%)	1 (2,2%)	42 (91,3%)
Tigeciclina	23 (76,7%)	1 (3,3%)	6 (20,0%)
Tobramicina	9 (20,5%)	3 (6,8%)	32 (72,7%)

Tabla 4. Sensibilidad antibiótica

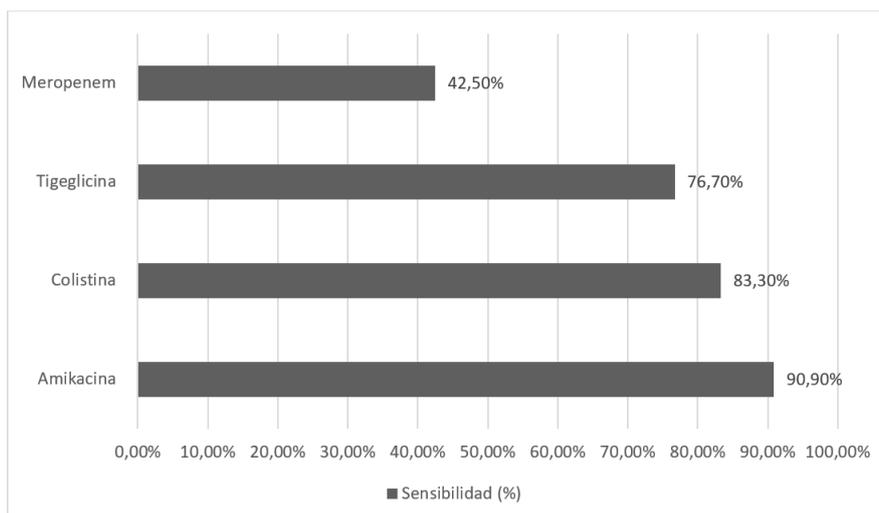


Figura 1. Antibióticos con mayor tasa de sensibilidad

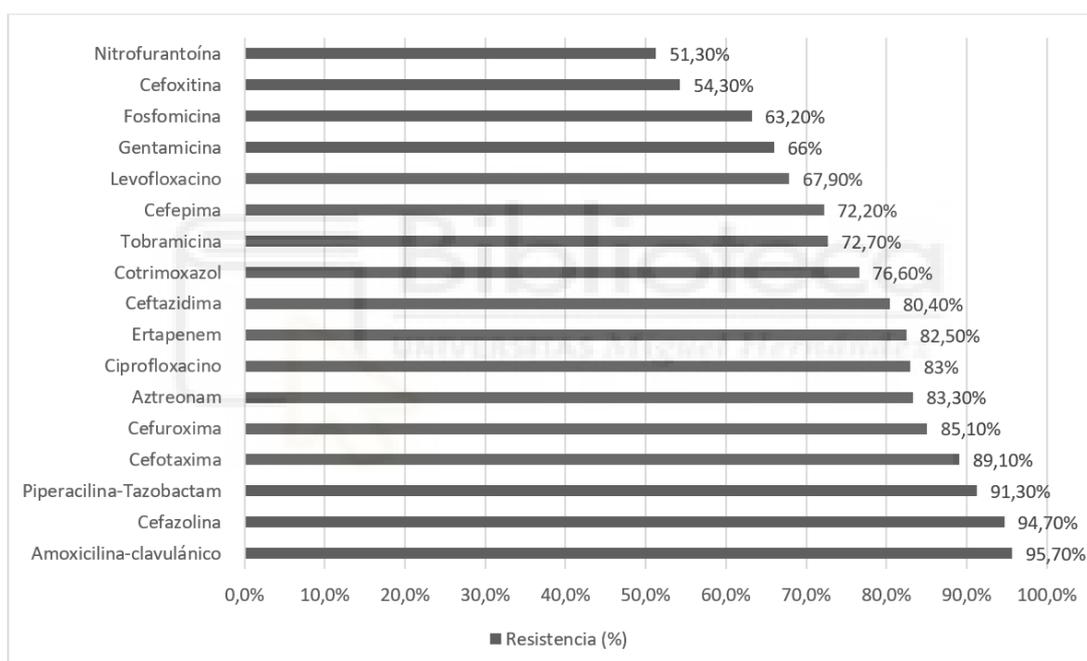


Figura 2. Antibióticos con mayor tasa de resistencia

5.6. Mortalidad

En la [Tabla 5](#) se realiza un análisis univariante de la mortalidad a los 30 días por cualquier causa de los pacientes incluidos en el estudio. De los 47 pacientes incluidos en el estudio fallecieron 12, lo que supone una tasa de mortalidad a los 30 días por cualquier causa del 25,5%. Los pacientes que fallecieron presentaban una edad más avanzada (mediana 83,7 [DE 8,2] vs 68,4 [DE 15,9] ; p 0,003) y el índice Charlson era más elevado (mediana 8,7, [DE 1,9] vs 5,2 [DE 3,4] ; p 0,002). También se observó

una mayor mortalidad en aquellos que no recibieron tratamiento quirúrgico en los últimos 6 meses (p 0,044) y aquellos en los que la enterobacteria aislada presentaba BLEE concomitante (p 0,017).

En el análisis multivariante (Tabla 6) la edad fue un predictor independiente de mortalidad (odds ratio 1,22, [IC 95%, 1,062 – 1,404]; p 0,0051) mientras que la estancia en residencias se asoció con un menor riesgo de fallecer (odds ratio 0,0565 [IC 95%, 0,004-0,751]; p 0,0294). En el modelo de regresión logística seleccionado, estar diagnosticado de cáncer se asoció con una tendencia a incrementar el riesgo de morir (odds ratio 5,6851 [IC 95%, 0,775-41,718]; p 0,0874) y el tratamiento antibiótico adecuado, entendido como aquel en el que se administraron antibióticos activos frente al microorganismo aislado, con un efecto protector (odds ratio 0,1845, [IC 95%, 0,026 – 1,309]; p 0,0909).

		Exitus			p-valor
		No n (%)	Si n (%)	Total n (%)	
Edad	Media (DE)	68.4 (15.9)	83.7 (8.2)	72.3 (15.7)	0.003
Sexo	H	14 (40.0)	6 (50.0)	20 (42.6)	0.790*
	M	21 (60.0)	6 (50.0)	27 (57.4)	
Residencia	No	21 (60.0)	9 (75.0)	30 (63.8)	0.492
	Si	14 (40.0)	3 (25.0)	17 (36.2)	
Tratamiento quirúrgico últimos 6 meses	No	24 (68.6)	12 (100.0)	36 (76.6)	0.044
	Si	11 (31.4)		11 (23.4)	
Tratamiento antibiótico últimos 6 meses	No	8 (22.9)	2 (16.7)	10 (21.3)	1.000
	Si	27 (77.1)	10 (83.3)	37 (78.7)	
Microorganismo	Aeromonas hydrophila grupo	1 (2.9)		1 (2.1)	0.685
	Citrobacter. freundii	1 (2.9)		1 (2.1)	
	Citrobacter amalonaticus	1 (2.9)		1 (2.1)	
	Escherichia coli	3 (8.6)		3 (6.4)	
	Enterobacter cloacae	3 (8.6)	1 (8.3)	4 (8.5)	
	Klebsiella oxytoca	5 (14.3)		5 (10.6)	
	Klebsiella pneumoniae	21 (60.0)	11 (91.7)	32 (68.1)	
BLEE	No	21 (60.0)	2 (16.7)	23 (48.9)	0.017

	Si	14 (40.0)	10 (83.3)	24 (51.1)	
DM	No	21 (60.0)	6 (50.0)	27 (57.4)	0.790*
	Si	14 (40.0)	6 (50.0)	20 (42.6)	
HTA	No	17 (48.6)	3 (25.0)	20 (42.6)	0.191
	Si	18 (51.4)	9 (75.0)	27 (57.4)	
DLP	No	23 (65.7)	8 (66.7)	31 (66.0)	1.000
	Si	12 (34.3)	4 (33.3)	16 (34.0)	
Tabaquismo	No	25 (80.6)	8 (100.0)	33 (84.6)	0.313
	Si	6 (19.4)		6 (15.4)	
Cáncer	No	25 (71.4)	5 (41.7)	30 (63.8)	0.133
	Si	10 (28.6)	7 (58.3)	17 (36.2)	
Enfermedad renal	No	25 (71.4)	7 (58.3)	32 (68.1)	0.481
	Si	10 (28.6)	5 (41.7)	15 (31.9)	
Enfermedad cardiaca	No	27 (77.1)	5 (41.7)	32 (68.1)	0.055
	Si	8 (22.9)	7 (58.3)	15 (31.9)	
Úlceras cutáneas	No	25 (73.5)	9 (75.0)	34 (73.9)	1.000
	Si	9 (26.5)	3 (25.0)	12 (26.1)	
Enfermedad hepática	No	33 (94.3)	11 (91.7)	44 (93.6)	1.000
	Si	2 (5.7)	1 (8.3)	3 (6.4)	
Enfermedad neurológica	No	19 (54.3)	5 (41.7)	24 (51.1)	0.517
	Si	16 (45.7)	7 (58.3)	23 (48.9)	
Enfermedad pulmonar	No	29 (82.9)	9 (75.0)	38 (80.9)	0.674
	Si	6 (17.1)	3 (25.0)	9 (19.1)	
Índice comorbilidad Charlson	Media (DE)	5.2 (3.4)	8.7 (1.9)	6.1 (3.4)	0.002
Catéter urinario	No	21 (60.0)	7 (58.3)	28 (59.6)	1.000
	Si	14 (40.0)	5 (41.7)	19 (40.4)	
Ventilación mecánica	No	29 (82.9)	10 (83.3)	39 (83.0)	1.000
	Si	6 (17.1)	2 (16.7)	8 (17.0)	
Catéter central endovenoso	No	28 (80.0)	9 (75.0)	37 (78.7)	0.700
	Si	7 (20.0)	3 (25.0)	10 (21.3)	
Nutrición enteral	No	24 (70.6)	10 (83.3)	34 (73.9)	0.472
	Si	10 (29.4)	2 (16.7)	12 (26.1)	
Casos ambulantes	No	24 (68.6)	11 (91.7)	35 (74.5)	0.146

	Si	11 (31.4)	1 (8.3)	12 (25.5)	
Hospitalizados planta	No	18 (51.4)	6 (50.0)	24 (51.1)	1.000
	Si	17 (48.6)	6 (50.0)	23 (48.9)	
UCI	No	28 (80.0)	7 (58.3)	35 (74.5)	0.248
	Si	7 (20.0)	5 (41.7)	12 (25.5)	
Infección		18 (51.4)	3 (25.0)	21 (44.7)	0.179
Colonización		17 (48.6)	9 (75.0)	26 (55.3)	0.179

Variables categóricas: *test de X^2 ; test de X^2 con corrección de Yate; Variables continuas: T-student.

Tabla 5: Comparación de mortalidad frente a las características de los pacientes de estudio.

	OR (IC 95%)	p-valor
Edad	1.22 (1.062;1.404)	0.0051
Residencia	0.0565 (0.004;0.751)	0.0294
Cáncer	5.6851 (0.775;41.718)	0.0874
Tratamiento antibiótico activo in vitro	0.1845 (0.026;1.309)	0.0909

Tabla 6. Factores asociados a la mortalidad en pacientes de estudio.

6. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se estimó que la frecuencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en el HUSJ fue de 3,59 casos por cada 1000 aislamientos de enterobacterias una cifra ligeramente superior a la observada en otros estudios [10](#), [13](#).

Al igual que en estudios previos, los pacientes que presentan aislamientos de EPC son por lo general pacientes de avanzada edad, en el caso de nuestro estudio la media de edad fue de 72,3 años ^{4, 13, 14}. Además, cabe destacar que el 78,7% había recibido tratamiento antibiótico en los 6 meses previos al aislamiento, lo cual tiene una gran importancia ya que la toma previa de antibióticos y haber estado ingresado en un hospital en el último año, especialmente si fue en UCI o durante un tiempo prolongado, son los factores de riesgo que se relacionan con la adquisición de EPC en la literatura ¹⁵.

¹⁹.

En nuestro estudio, la mortalidad fue del 25%, una cifra similar a la observada en trabajos anteriores ^{4,16}. En el análisis univariante de la mortalidad se observó que aquellos pacientes que fallecían eran pacientes de mayor edad y con una puntuación en el Índice de Charlson mayor que los pacientes que sobrevivieron. Esto confirma que los pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas, dado que son pacientes con un estado de salud basal deteriorado, presentan una mayor probabilidad de fallecer. Un hallazgo inesperado en este análisis, es que entre los pacientes que fallecieron, ninguno había recibido tratamiento quirúrgico en los últimos 6 meses, a pesar de que la cirugía es un factor de riesgo de adquisición de EPC descrito en la literatura ¹⁷. Esto podría deberse a que aquellos pacientes que son candidatos a recibir tratamiento quirúrgico son pacientes con una situación basal de salud mejor que los pacientes a los que no se les plantea esta opción terapéutica.

La relación entre mortalidad y la existencia de BLEE en EPC fue estadísticamente significativa en el análisis univariante, aunque no se identificó como predictor independiente en la regresión logística. La coexistencia de betalactamasas BLEE y carbapenemasas podría contribuir a una mayor gravedad de las infecciones por limitar aún más las opciones de tratamiento antibiótico

Por otro lado, en el análisis multivariante de la mortalidad se observó que la edad era un predictor independiente de mortalidad, en cambio la estancia en residencias se asoció con un menor riesgo de fallecer. Esto podría deberse a que a los pacientes que se encuentran en residencias se les realizan más estudios microbiológicos y se detectan más colonizaciones y/o infecciones menos graves. Además, en este modelo, estar diagnosticado de cáncer tendió a asociarse con un incremento del riesgo de morir mientras que recibir tratamiento antibiótico con fármacos activos frente al microorganismo aislado, con un efecto protector. Siendo este último, el principal factor protector de mortalidad descrito en trabajos previos ^{17,19}. *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo mayoritario en nuestro trabajo, de igual forma es el microorganismo más prevalente en la literatura ¹⁰. Las carbapenemasas son el principal mecanismo de resistencia a los carbapenémicos. En nuestro estudio la OXA-48 fue la carbapenemasa más prevalente y aunque esto es muy heterogéneo según la

población que se estudie en los trabajos realizados en Europa muestran una predominancia de esta carbapenemasa sobre las demás, especialmente en *K. pneumoniae* [10](#), [12](#), [13](#), [15](#).

Los antibióticos que presentaron una mayor tasa de sensibilidad fueron amicacina, colistina, tigeciclina y meropenem. En cambio, aquellos con una mayor tasa de resistencia fueron amoxicilina-clavulánico, cefazolina y piperacilina-tazobactam.

En nuestro estudio, hasta un 52% de los casos tuvieron un origen urinario, lo cual es también coincidente con la literatura. Destacando además que el 40% de los pacientes fueron portadores de catéter urinario, lo cual se ha relacionado en algunos estudios con un aumento de la mortalidad en estos pacientes [4,14,18](#). Las limitaciones de este estudio son: (1) es un estudio observacional retrospectivo por lo que la información de la que disponemos es la que estaba previamente recogida en las historias clínicas de los pacientes por lo que podríamos estar incurriendo en sesgos tanto de información como de selección, (2) se trata de un estudio unicéntrico en el que se han incluido datos de pacientes de un solo hospital, por lo que los resultados pueden no ser generalizables a otros centros, (3) aunque se han estudiado todos los pacientes con aislamientos microbiológicos en un período de 3 años, el tamaño muestral es necesariamente reducido por la baja prevalencia, lo que no ha permitido caracterizar por separado las colonizaciones e infecciones y ha limitado los análisis de predictores de mortalidad, y (4) durante el período de estudio no se dispuso de sistemas in vitro estandarizados para estudiar la sensibilidad in vitro a los nuevos antibióticos con actividad frente a algunas de las EPC. En contraposición, hay que destacar que nuestro estudio es uno de los primeros en los que se ha estudiado las características de las infecciones y colonizaciones producidas por EPC en nuestro medio. Este constituye el primer paso para poder llegar a conocer los factores de riesgo que llevan a nuestros pacientes a adquirir estos microorganismos y establecer medidas para contener el avance de este problema.

Con nuestro trabajo pretendemos aportar evidencia sobre la realidad clínica de las enterobacterias productoras de carbapenemasas. En nuestro estudio hemos visto algunos factores, como la edad avanzada y determinadas comorbilidades que se relacionan con una mayor mortalidad,

por lo que es importante tener en cuenta estas características a la hora de establecer medidas profilácticas y terapéuticas en estos pacientes.

7. CONCLUSIONES

Las EPC suponen ya un número apreciable de los aislamientos de enterobacterias en el Hospital Universitario de San Juan. De estos, casi la mitad corresponde a infecciones y el resto a colonizaciones asintomáticas. La principal localización fue el tracto urinario. El microorganismo más prevalente fue *K. pneumoniae*, que se encontró en el 68 % de los casos y el antibiótico con mayor actividad in vitro fue la amicacina, que fue activa frente a un 91% de los aislamientos. Los pacientes con infecciones o colonizaciones por EPC tuvieron una elevada mortalidad. Los factores que se asociaron a un aumento del riesgo de fallecimiento fueron la edad y las comorbilidades asociadas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Walsh T. Emerging carbapenemases: a global perspective. International Journal of Antimicrobial Agents. 2010;36:S8-S14.
2. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemases en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2014;32(10):666-670.
3. Morejón García, M., 2012. Carbapenemases, una amenaza actual. Rev Cub Med Int Emerg, 11(4), pp.2613-2618.
4. Rossi M, Chatenoud L, Gona F, Sala I, Nattino G. Characteristics and Clinical Implications of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Colonization and Infection, Italy. Emerging Infectious Diseases journal. 2021;27(5).
5. SEIMC. REGISTRO HOSPITALARIO DE PACIENTES AFECTADOS POR LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS [Internet]. 2018 p. 1-5. Available from: https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-Registro_de_Pacientes_BMR.pdf

6. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. ESTUDIO EPINE-EPPS nº 29: 2018 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.epine.es/docs/public/reports/esp/2018%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a.pdf>
7. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. ESTUDIO EPINE-EPPS nº 30:2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://epine.es/api/documento-publico/2019%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a%2027112019.pdf/reports-esp>
8. Cantón R, Huarte R, Morata L, Trillo-Mata J, Muñoz R, González J et al. Determining the burden of infectious diseases caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria in Spain. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed)*. 2021;39(4):179-183.
9. Van Loon K, Voorinholt AF, Vos MC. 2018. A systematic review and meta-analysis of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e01730-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01730-17>.
10. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, González-López JJ, Martínez-García L, Martínez-Martínez L, Merino M, Miró E, Mora M, Navarro F, Oliver A, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, Ruiz-Carrascoso G, Ruiz-Garbajosa P, Zamorano L, Bautista V, Pérez-Vázquez M, Campos J, GEIH-GEMARA(SEIMC), REIPI. 2015. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 59:3406–3412. doi:10.1128/AAC.00086-15
11. Soontaros S, Leelakanok N. Association between carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and death: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*. 2019;47(10):1200-1212.
12. Lin, Q., Wang, Y., Yu, J. et al. Bacterial characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) colonized strains and their correlation with subsequent infection. *BMC Infect Dis* 21, 638 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06315-0>
13. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, Xie L, Yang C, Ma X, Li H, Li W, Zhang X, Liao K, Man S, Wang S, Wen H, Li B, Guo Z, Tian J, Pei F, Liu L, Zhang L, Zou C, Hu T, Cai J, Yang H, Huang J, Jia X, Huang W, Cao B, Wang

- H. 2018. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: report from the China CRE Network. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e01882-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01882-17>.
14. Cienfuegos-Gallet, A.V., Ocampo de Los Ríos, A.M., Sierra Viana, P. et al. Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a KPC endemic setting: a case-control and cohort study. *BMC Infect Dis* 19, 830 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4461-x>
15. Segagni Lusignani, L., Presterl, E., Zatorska, B. et al. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. A 5 year (2011–2016) case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control* 9, 18 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0668-2>
16. Wang X, Wang Q, Cao B, Sun S, Zhang Y, Gu B, Li B, Liao K, Zhao F, Jin L, Jin C, Yang C, Pei F, Zhang Z, Wang H. 2019. Retrospective observational study from a Chinese network of the impact of combination therapy versus monotherapy on mortality from carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e01511-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01511-18>.
17. Qian Y, Bi Y, Liu S, Li X, Dong S, Ju M. Predictors of mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis and a systematic review. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(7).
18. Zhu, Wm., Yuan, Z. & Zhou, Hy. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 9, 23 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0686-0>
19. Van Loon K, Voor in 't holt AF, Vos MC. 2018. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e01730-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01730-17>.
20. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.

ANEXO I. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)	
Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, artritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =	

Comentarios: En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad. Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.) [20](#).

ANEXO II. APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA (CEIm)



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. Leticia Soriano Irigaray, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elche.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta referida al estudio titulado “**Incidencia y caracterización de las colonizaciones e infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas**” con código PI 29/2021 y cuya Investigadora Principal es la Dra. Andrea Hernández Soria, que desarrollará el estudio en el servicio de Medicina Interna-Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche.

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado (si aplica).
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.

Los miembros del CEIm, en su reunión del 27 de abril de 2021 (acta 4/2021), tras la lectura y evaluación del proyecto de investigación, acuerdan emitir **Informe Favorable**.

* El CEIm aprueba la exención del Consentimiento Informado.

Lo que firmo en Elche a 04 de mayo de 2021



Fdo.: Dña. Leticia Soriano Irigaray
Secretaría CEIm HGU de Elche

CEIm Hospital General Universitario de Elche
Camino de la Almazara, nº 11 · 03203 ELCHE · Tel. 966 61 61 74 · Fax. 966 61 61 45
Ceim_elx@gva.es

Composición actual del CEIm del Hospital General Universitario de Elche:

Presidente

Dr. Andrés Navarro Ruiz – S. Farmacia

Vicepresidenta

Dra. María del Mar Masiá Canuto- S. Medicina Interna (UEI)

Jefatura técnica

Dña. Leticia Soriano Irigaray – S. Farmacia

Vocales

Facultativos Especialistas

Dr. Félix Gutiérrez Roderó- S. Medicina Interna (UEI)

Dr. Álvaro Rodríguez Lescure – S. Oncología médica

Dra. Rosa Martín Gomis – S. Farmacia

Dra. Vázquez Gomis- S. Pediatría

D^a. Eva de Miguel Balsa – S. Medicina Intensiva

Farmacología

Dr. Pedro Zapater Hernández

Enfermería

Dña. Carmen Rufete Cabrera

Bioestadística

D. José Vicente Segura Heras - Profesor titular Bioestadística

Miembros independientes del Centro

D. Alberto Martín Hidalgo - Miembro independiente del Centro

D. Fernando Vargas Torcal - Miembro independiente del Centro

Miembro Lego

D^a. Manuela Angeles Peral Guilabert - Miembro ajeno a la profesión sanitaria y al Centro

D. Antonio Luis Ruiz Martínez - Miembro ajeno a la profesión sanitaria y al Centro

Ldo. Derecho

D. Francisco Reyes Sansano Medina - Licenciado en Derecho

En el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación, ni en el dictamen de la solicitud de autorización del mismo. Para que conste donde proceda.

ANEXO III. INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE (UMH)



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 09 de noviembre del 2021

Nombre del tutor/a	Félix Gutiérrez Rodero
Nombre del alumno/a	Andrea Hernández Soria
Tipo de actividad	Adherido a proyecto
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Incidencia y caracterización de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	211108171758
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.FGR.AHS.211108
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Incidenca y caracterización de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Página 1 de 2



La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

