



## 1826 - CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR BACTERIAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS CARBAPENÉMICOS

Miguel Galán de Juana<sup>1</sup>, Carlos González Castellón<sup>2</sup>, José Francisco Valverde Cánovas<sup>1</sup>, Sara Uceda Pescador<sup>1</sup>, Oriol Martín Segarà<sup>1</sup>, Ana Vegas Serrano<sup>1</sup> y María Velasco Arribas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón (Madrid). <sup>2</sup>Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón (Madrid).

### Resumen

**Objetivos:** Analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con aislamientos de EPC, las poblaciones bacterianas, sus resistencias y la mortalidad, con los factores que asocie, en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA).

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo de todos los pacientes con aislamiento en cultivo de EPC en el HUFA durante los años 2020 y 2021. Se realizó un análisis descriptivo, un análisis univariante valorando diferencias entre las infecciones por distintas enterobacterias, características de los fallecidos, y una regresión logística para explorar factores asociados a mortalidad.

**Resultados:** Se incluyen 80 pacientes. 24 (30%) mujeres. La edad media fue 76,8 años ( $\pm$  3,64). Se aislaron 33 (41,3%) *Klebsiellas*, 10 (12,5%) *E. coli* y 37 (46,3%) casos del resto de enterobacterias. El foco más común fue el urinario (51 (63,8%)). Recibieron antibioterapia el mes previo 42 (52,5%) pacientes, con 11,52 días de media. El 71,3% presentaron al menos 3 comorbilidades. La mortalidad global fue 21,3%. Las *Klebsiellas* produjeron más infecciones urinarias (p-valor 0,01), asociando tiempos más largos de antibioterapia previa (p-valor 0,024). Presentan más resistencias a carbapenémicos (p-valor 0,001) y carbapenemasas tipo OXA-48 (p-valor 0,001), siendo las únicas que presentan carbapenemasas tipo KPC (p-valor 0,023). La mortalidad se asoció al fracaso renal (p-valor 0,041) y a la hospitalización (p-valor 0,018) en el análisis univariante, sin encontrarse factores predictores de mortalidad en el análisis multivariante.

Tabla 1. Descripción de la muestra y análisis univariante por familias bacterianas

Variable (%)	Todos (N = 80)	Familia			p
		<i>Klebsiella</i> (n)	<i>E. coli</i> (n)	Resto de enterobacterias (n)	
Epidemiológicas:					

Edad (media $\pm$ DE)	76,82 años $\pm$ 13,64 años	80,41 $\pm$ 11,96 años	68,2 $\pm$ 12,36 años	75,94 $\pm$ 14,46 años	0,010
Sexo mujer	24 (30%)	9 (27,3%)	3 (30%)	12 (32,4%)	0,941
Extranjero	3 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (8,1%)	0,364
Clínicas:					
Factores de riesgo:					
Hospitalización previa	76 (95%)	32 (97%)	10 (100%)	34 (91,9%)	0,778
Institucionalización previa	16 (20%)	12 (36,4%)	1 (10%)	3 (8,1%)	0,012
Estancia en UCC o reanimación	9 (11,3%)	4 (12,1%)	2 (20%)	3 (8,1%)	0,487
Necesidad de ingreso	57 (71,3%)	24 (72,7%)	7 (70%)	26 (70,3%)	1
Días de ingreso (media $\pm$ DE)	29,22 días $\pm$ 41,4 días.	24,41 $\pm$ 23,83 días	38 $\pm$ 51,52 días	31,3 $\pm$ 51,3 días	0,880
Infección comunitaria	39 (48,8%)	16 (48,5%)	6 (60%)	17 (45,9%)	0,779
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso	42 (52,5%)	18 (54,5%)	6 (60%)	18 (48,6%)	0,82
Días de antibioterapia 1 mes antes del ingreso (media $\pm$ DE)	11,52 $\pm$ 8,88 días	16 $\pm$ 10,31 días	8,5 $\pm$ 5,92 días	8,06 $\pm$ 6,03 días	0,024
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con betalactámicos	13 (16,3%)	9 (50%)	0 (0%)	4 (22,2%)	0,054
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con betalactámicos de amplio espectro	26 (32,5%)	11 (61,1%)	4 (66,7%)	11 (61,1%)	1
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con carbapenémicos	9 (11,3%)	4 (22,2%)	0 (0%)	5 (27,8%)	0,518
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con aminoglucósidos	4 (5%)	4 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0,102
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con quinolonas	4 (5%)	1 (5,6%)	1 (16,7%)	3 (11,1%)	0,791
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con otros antibióticos	14 (17,5%)				

Comorbilidades:					
HTA	55 (68,8%)	22 (66,7%)	6 (60%)	27 (73%)	0,630
DM	39 (48,8%)	19 (57,6%)	5 (50%)	15 (40,5%)	0,371
Enfermedad cardiovascular	48 (48,8%)	21 (63,6%)	6 (60%)	21 (56,8%)	0,901
Enfermedad pulmonar	19 (23,8%)	8 (24,2%)	3 (30%)	8 (21,6%)	0,817
Enfermedad biliar	9 (11,3%)	4 (12,1%)	3 (30%)	2 (5,4%)	0,08
Deterioro de la función renal	25 (31,3%)	14 (42,4%)	3 (30%)	8 (21,6%)	0,168
Alteraciones urológicas	31 (38,8%)	20 (60,6%)	2 (20%)	9 (24,3%)	0,004
Alteraciones de la función hepática	11 (13,8%)	5 (15,2%)	4 (40%)	2 (5,4%)	0,02
Alteraciones neurológicas	18 (22,5%)	11 (33,3%)	3 (30%)	4 (10,8%)	0,056
Demencia	12 (115%)	8 (24,2%)	1 (10%)	3 (8,1%)	0,174
Inmunosupresión	3 (3,8%)	0 (0%)	1 (10%)	2 (5,4%)	0,252
Cáncer actual	22 (27,5%)	7 (21,2%)	4 (40%)	11 (29,7%)	0,474
Presencia de cuerpo extraño	2 (2,5%)	2 (6,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,403
Portador de sonda vesical al ingreso	16 (20%)	10 (30,3%)	0 (0%)	6 (16,2%)	0,093
Presentación clínica:					
Fiebre	45 (56,3%)	17 (51,5%)	7 (70%)	21 (56,8%)	0,666
Días de fiebre (media ± DE)	2,96 ± 2,93 días	2,41 ± 1,37 días	5,43 ± 5,09 días	2,57 ± 2,65 días	0,145
Foco:					0,01
Foco biliar	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,7%)	
Foco quirúrgico	3 (3,8%)	1 (3%)	1 (10%)	1 (2,7%)	
Foco cutáneo	12 (15%)	1 (3%)	3 (30%)	8 (21,6%)	
Foco respiratorio	5 (6,3%)	2 (6,1%)	3 (30%)	2 (5,4%)	
Foco urinario	51 (63,8%)	26 (78,8%)	2 (20%)	23 (62,2%)	
Otros focos	8 (10%)	3 (9,1%)	3 (30%)	2 (5,4%)	
Microbiológicas:					
<i>Klebsiella</i>	33 (41,3%)	33 (41,3%)			

<i>E. coli</i>	10 (12,5%)		10 (12,5%)		
Otras enterobacterias	37 (46,3%)			37 (46,3%)	
Resistencia a ertapenem	49 (61,3%)	28 (84,8%)	7 (70%)	14 (37,8%)	0,01
	25 resistencia intermedia (31,3%)	5 resistencia intermedia (15,2%)	2 resistencia intermedia (20%)	18 resistencia intermedia (48,6%)	
Resistencia a imipenem	11 (13,8%)	8 (24,2%)	1 (10%)	2 (5,4%)	0,189
	13 resistencia intermedia (16,3%)	4 resistencia intermedia (12,1%)	1 resistencia intermedia (10%)	8 resistencia intermedia (21,6%)	
Resistencia a meropenem	8 (10%)	6 (20,7%)	1 (10%)	1 (3,1%)	0,055
	6 resistencia intermedia (7,5%)	3 resistencia intermedia (10,3%)	2 resistencia intermedia (20%)	1 resistencia intermedia (3,1%)	
Presencia de carbapenemasa tipo OXA 48	18 (22,5%)	14 (42,4%)	2 (20%)	2 (5,4%)	0,001
Presencia de carbapenemasa tipo KPC	5 (6,3%)	5 (15,2%)	0 (0%)	0(0%)	0,023
Otros mecanismos de resistencia	56 (70%)	13(16,25%)	8 (80%)	35 (43,75%)	0,876
Procedimientos durante el ingreso					
Implante de catéter	6 (7,5%)	1 (3%)	0 (0%)	5 (13,5%)	0,219
Procedimiento diagnóstico	10 (12,5%)	1 (3%)	3 (3%)	6 (16,2%)	0,042
Diálisis	5 (6,3%)	2 (6,1%)	1 (10%)	2 (5,4%)	0,678
Drenaje percutáneo	6 (7,5%)	1 (3%)	0 (0%)	5 (13,5%)	0,219
Intubación	5 (6,3%)	1 (3%)	2 (20%)	2 (5,4%)	0,188
Ventilación mecánica	5 (6,3%)	1 (3%)	2 (20%)	2 (5,4%)	0,188
Soporte nutricional	2 (2,5%)	1 (3%)	1 (10%)	0 (0%)	0,119
Transfusión sanguínea	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0,125
Recambio de sonda vesical en el ingreso	17 (21,3%)	7 (21,2%)	0 (0%)	10 (27%)	0,162
Cirugía	24 (30%)	9 (27,3%)	6 (60%)	9 (24,3%)	0,099

Otros procedimientos diagnósticos	5 (6,3%)				
Uso de antibioterapia:					
Antibioterapia	65 (81,3%)	24 (72,7%)	10 (100%)	31 (83,8%)	0,160
Antibioterapia empírica pautada	62 (77,5%)	22 (66,7%)	10 (100%)	30 (81,1%)	0,066
Días de antibioterapia empírica (media ± DE)	5,82 ± 6,6 días	4,41 ± 2,88 días	11 ± 10,53 días	5,13 ± 6,32 días	0,052
Antibioterapia dirigida	51 (63,8%)	18 (54,5%)	9 (90%)	24 (64,9%)	0,123
Días de antibioterapia a la que la bacteria es sensible (media ± DE)	9,1 ± 7,56 días	8,61 ± 4,76 días	7,22 ± 6,49 días	10,17 ± 9,49 días	0,602
Días totales de antibioterapia (media ± DE)	10,14 ± 9,22 días	9,04 ± 5,76 días	13,5 ± 12,03 días	9,9 ± 10,38 días	0,562
<i>Exitus</i>					
<i>Exitus</i>	17 (21,3%)	8 (24,2%)	2 (20%)	7 (18,9%)	0,927
<i>Exitus</i> en el ingreso a causa de la infección	4 (5%)	2 (7,1%)	1 (10%)	1 (3%)	0,485
<i>Exitus</i> en el ingreso por otra causa	4 (5%)				
<i>Exitus</i> al mes	2 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,4%)	0,325
<i>Exitus</i> a los 3 meses	7 (8,8%)	5 (15,2%)	0 (0%)	2 (5,4%)	0,325
Tabla 2. Análisis univariante ajustado al <i>exitus</i>					
Variable (%)	Todos (N = 80)		<i>Exitus</i>		p
Epidemiológicas					
Edad (media ± DE)	76,82 años ± 13,64 años		79,03 ± 10,34 años		0,427
Sexo mujer	24 (30%)		4 (16,7%)		0,766
Extranjero	3 (3,8%)		0		1
Clínicas					
Factores de riesgo					
Hospitalización previa	76 (95%)		17 (22,4%)		0,573
Institucionalización previa	16 (20%)		2 (12,5%)		0,500
Estancia en UCC o reanimación	9 (11,3%)		1 (11,1%)		0,676

Necesidad de ingreso	57 (71,3%)	16 (28,1%)	0,018
Infección comunitaria	39 (48,8%)	8 (20,5%)	1
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso	42 (52,5%)	8 (19%)	0,785
Días de antibioterapia 1 mes antes del ingreso (media $\pm$ DE)	11,52 $\pm$ 8,88 días	10 $\pm$ 5,13 días	0,936
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con betalactámicos	13 (16,3%)	2 (15,4%)	1
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con betalactámicos de amplio espectro	26 (32,5%)	6 (23,1%)	0,688
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con carbapenémicos	9 (11,3%)	1 (11,1%)	0,662
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con aminoglucósidos	4 (5%)	1 (25%)	1
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con quinolonas	4 (5%)	0	0,572
Tratamiento antibiótico 1 mes antes del ingreso con otros antibióticos	14 (17,5%)		
<b>Comorbilidades</b>			
HTA3	55 (68,8%)	14 (25,5%)	0,242
DM4	39 (48,8%)	12 (30,8%)	0,057
Enfermedad cardiovascular	48 (48,8%)	13 (27,1%)	0,165
Enfermedad pulmonar	19 (23,8%)	6 (31,6%)	0,216
Enfermedad biliar	9 (11,3%)	1 (11,1%)	0,676
Deterioro de la función renal	25 (31,3%)	9 (36%)	0,041
Alteraciones urológicas	31 (38,8%)	10 (32,3%)	0,091
Alteraciones de la función hepática	11 (13,8%)	1 (9,1%)	0,441
Alteraciones neurológicas	18 (22,5%)	6 (33,3%)	0,193
Demencia	12 (115%)	2 (16,7%)	1
Inmunosupresión	3 (3,8%)	0	1
Cáncer actual	22 (27,5%)	8 (36,4%)	0,064
Presencia de cuerpo extraño5	2 (2,5%)	2 (100%)	0,043

Portador de sonda vesical al ingreso	16 (20%)	3 (18,8%)	1
Presentación clínica			
Fiebre	45 (56,3%)	10 (22,2%)	1
Días de fiebre (media ± DE)	2,96 ± 2,93 días	3,40 ± 2,72 días	0,317
Foco			0,791
Foco biliar	1 (1,3%)	0	
Foco quirúrgico	3 (3,8%)	0	
Foco cutáneo	12 (15%)	1 (8,3%)	
Foco respiratorio	5 (6,3%)	1 (20%)	
Foco urinario	51 (63,8%)	13 (25,5%)	
Otros focos	8 (10%)	2 (25%)	
Microbiológicas			
Familia bacteriana			0,927
<i>Klebsiella</i>	33 (41,3%)	8 (24,2%)	
<i>E. coli</i>	10 (12,5%)	2 (20%)	
Otras enterobacterias	37 (46,3%)	7 (18,9%)	
Resistencia a ertapenem	49 resistentes (61,3%) y 25 resistencia intermedia (31,3%)	11 de los resistentes (22,4%) y 6 resistencia intermedia (24%)	0,522
Resistencia a imipenem	11 resistentes (13,8%) y 13 resistencia intermedia (16,3%)	1 resistente (9,1%) y 1 resistencia intermedia (7,7%)	0,243
Resistencia a meropenem	8 resistentes (10%) y 6 resistencia intermedia (7,5%)	1 resistente (12,5%) y 1 resistencia intermedia (16,7%)	1
Presencia de carbapenemasa tipo OXA 48	18 (22,5%)	6 (33,3%)	0,193
Presencia de carbapenemasa tipo KPC	5 (6,3%)	1 (20%)	1
Otros mecanismos de resistencia	56 (70%)	8 (16,7%)	0,269
Procedimientos durante el ingreso			
Días de ingreso (media ± DE)	29,22 días ± 41,4 días.	27,75 ± 22,88 días	0,342

Implante de catéter	6 (7,5%)	1 (16,7%)	1
Procedimiento diagnóstico	10 (12,5%)	0	0,109
Diálisis	5 (6,3%)	3 (60%)	0,062
Drenaje percutáneo	6 (7,5%)	1 (16,7%)	1
Intubación	5 (6,3%)	1 (20%)	1
Ventilación mecánica	5 (6,3%)	1 (20%)	1
Soporte nutricional	2 (2,5%)	0	1
Transfusión sanguínea	1 (1,3%)	0	1
Recambio de sonda vesical en el ingreso	17 (21,3%)	3 (17,6%)	1
Cirugía	24 (30%)	6 (25%)	0,568
Otros procedimientos diagnósticos	5 (6,3%)		
Uso de antibioterapia			
Antibioterapia	65 (81,3%)	12 (18,5%)	0,291
Antibioterapia empírica pautada	62 (77,5%)	11 (17,7%)	0,193
Días de antibioterapia empírica (media ± DE)	5,82 ± 6,6 días	9 ± 10,06 días	0,061
Antibioterapia dirigida	51 (63,8%)	11 (21,6%)	1
Días de antibioterapia a la que la bacteria es sensible (media ± DE)	9,1 ± 7,56 días	8,82 ± 6,01 días	0,945
Días totales de antibioterapia (media ± DE)	10,14 ± 9,22 días	13,58 ± 10,93 días	0,174

**Discusión:** Nuestra serie muestra una elevada mortalidad (20%) en un grupo de pacientes homogéneo con infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas, aunque no tuvo poder suficiente para valorar diferencias de mortalidad ni factores de riesgo asociada a la misma. Sí ha sido posible realizar una descripción de la población, y la muestra es similar a la descrita en diversas publicaciones en otros entornos, tanto en la distribución de las comorbilidades, la media de la edad y los distintos procedimientos evaluados<sup>4,5</sup>. Se muestra el importante papel de la hospitalización previa, la edad y las comorbilidades. También queda patente como las infecciones por *Klebsiella* pueden ser más problemáticas que el resto de familias. Existen diferencias entre los factores de riesgo evaluados, como estar bajo tratamiento antibiótico de manera previa al ingreso, y la presentación de distintas familias bacterianas, lo que nos puede ayudar a orientar la antibioterapia y que sea más eficaz, viendo a su vez la distribución de las resistencias dentro de estas bacterias, siendo las *Klebsiellas* las que más frecuentemente las presentan. Los pacientes con más comorbilidades son los que tienen una mayor tasa de fallecimientos, aunque el uso de la antibioterapia corrige esta diferencia. Esto nos genera una hipótesis, siendo el abordaje integral del paciente y la atención sanitaria basada en todos sus problemas, lo que nos permita controlar este efecto; ya que existen variables intangibles que no están recogidas en el estudio. Esta podría ser la causa de la ausencia de diferencias encontradas en el estudio. El estudio se encuentra con distintas



limitaciones: tamaño muestral limitado, característica retrospectiva del estudio y su propio diseño, que no permite valorar factores predictores de infección por este tipo de bacterias. Posiblemente el tamaño muestral ha condicionado que la tendencia que muestran algunos factores para ser protectores (antibioterapia empírica) o de riesgo (edad, comorbilidades, foco de infección) no alcance la significación. También por diseño de estudio se excluyó la familia de las *Pseudomonas*, que pueden reflejar otro tipo diferente de paciente. Además, destaca por ser de gran importancia el uso racional de la antibioterapia y la aparición de los programas PROA en la mejora de las resistencias bacterianas, impidiendo su aparición y optimizando su manejo clínico.

**Conclusiones:** La mortalidad por EPC en el HUFA fue muy alta, casi la cuarta parte de pacientes. Hubo diferencias en la presentación y factores de riesgo de infección entre estas enterobacterias. En esta serie, no se identificaron factores de riesgo de mortalidad, aunque la antibioterapia empírica adecuada tuvo tendencia protectora.

## **Bibliografía**

1. 71ª Asamblea Mundial de la Salud A71/4 Punto 11,1.; 2018.
2. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, *et al.* Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021;27(2):228-35.
3. Wilson GM, Suda KJ, Fitzpatrick MA, *et al.* Risk Factors Associated With Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Positive Cultures in a Cohort of US Veterans. *Clin Infect Dis.* 2021;73(8):1370-8.
4. Wu C, Zheng L, Yao J. Analysis of Risk Factors and Mortality of Patients with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Infection and Drug Resistance.* 2022;15:2383-91.
5. 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. *Official Journal of the Spanish Society of Chemotherapy.* 2018:427-34.