



TESIS DOCTORAL

“Características Epidemiológicas y Microbiológicas de *Klebsiella pneumoniae*
productora de carbapenemasa en el Complejo Hospitalario Universitario de
Canarias”.

Ana Madueño Alonso

DIRECTORA

Dra. María Lecuona Fernández

2017

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

Dña. María Lecuona Fernández
Doctora en Medicina por la Universidad de La Laguna,
Jefa del Servicio de Microbiología y Control de la Infección del Hospital Universitario de
Canarias,
y Profesora Asociada de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de La
Laguna

CERTIFICA QUE:

Dña. Ana Madueño Alonso
ha realizado bajo mi dirección y supervisión el Trabajo de Investigación titulado:
“Características Epidemiológicas y Microbiológicas de *Klebsiella pneumoniae* productora de
carbapenemasa en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias”.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, se expide el presente certificado.



Firmo en La Laguna a 12 de septiembre de 2017

Fdo. Dra. María Lecuona Fernández

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

Agradecimientos

Quisiera aprovechar esta oportunidad para dar las gracias a todas esas personas que me han acompañado en este camino.

En primer lugar quería agradecer a mi directora de tesis, María Lecuona, por creer en mí en todo momento. Por darme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral, por guiarme y animarme a seguir adelante.

Gracias a todo el equipo del Laboratorio de Resistencias Antibióticas del Centro Nacional de Microbiología, por abrirme las puertas de su departamento, dándome la oportunidad de ampliar mi formación. Muchas gracias por vuestra cercanía y amabilidad. En especial a Jesús Oteo por sus consejos, valiosa colaboración y generosidad.

Gracias a todo el Servicio de Microbiología del CHUC que me acogió con los brazos abiertos cuando llegué en el año 2012 y que me ha enseñado tantas cosas.

Todo esto no hubiera sido posible sin el apoyo de mi familia y amigos. Gracias a Corabel y Eva, por vuestra amistad, por nuestros ratitos de desahogo. A Bárbara y a Zaida, por su sincera amistad y generosidad. A mis amigas de Doností, que siempre me han apoyado, aunque estuviéramos cada una en una punta del mundo. Nunca fue tan bonito reencontrarse el día de la tamborrada. A Virgi, por los buenos momentos vividos, por estar siempre ahí.

Mi más sincero agradecimiento a mis padres, por enseñarme a llegar hasta aquí. A mi aita, por tu apoyo, consejos y cariño. A mi ama, por enseñarme que el esfuerzo y la perseverancia son los caminos para lograr los objetivos, por su paciencia y amor incondicional.

Por último quería agradecer a Jonathan por ser como eres, por compartir tu vida conmigo estos años, por sacar lo mejor de mí, en definitiva por hacerme feliz.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

*“Una persona no puede elegir sus circunstancias,
pero sí sus pensamientos,
y con estos dar forma a las circunstancias”*

James Allen

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| LISTADO DE FIGURAS..... | 7 |
| LISTADO DE TABLAS..... | 10 |
| ABREVIATURAS | 12 |
| INTRODUCCIÓN | 14 |
| 1. <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 15 |
| 2. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en Enterobacterias | 18 |
| 2.1 β -lactamasas | 19 |
| 2.1.1 Clasificación de las β -lactamasas..... | 19 |
| 2.1.2 β -lactamasas resistentes a los inhibidores (IRT, OXA) | 20 |
| 2.1.3 β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)..... | 21 |
| 2.1.4 β -lactamasas tipo AmpC..... | 22 |
| 2.1.5 Carbapenemasas..... | 23 |
| 2.2 Otros mecanismos de resistencia a los carbapenémicos | 25 |
| 3. Cadena epidemiológica | 27 |
| 3.1 Huésped susceptible | 27 |
| 3.1.1 Factores de riesgo para la colonización por EPC | 27 |
| 3.1.2 Factores individuales independientes para la adquisición de las EPC..... | 28 |
| 3.2 De la colonización a la infección | 30 |
| 3.3 Reservorio y transmisión..... | 30 |
| 4. Evolución y situación actual de las EPC..... | 33 |
| 4.1 Situación mundial..... | 33 |
| 4.1.1 Productoras de carbapenemasa tipo A..... | 33 |
| 4.1.2 Productoras de carbapenemasas tipo MBL..... | 33 |
| 4.1.3 Productoras de carbapenemasas tipo OXA-48..... | 34 |
| 4.2 Situación en Europa..... | 35 |
| 4.3 Situación en España..... | 39 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

| | |
|---|------------|
| 5. Medidas para el control de las EPC | 42 |
| 5.1 Papel del lavado de manos..... | 42 |
| 5.2 Papel de las precauciones de contacto | 46 |
| 5.3 Papel de la vigilancia activa..... | 47 |
| 5.4 Papel de la limpieza del ambiente hospitalario | 52 |
| 5.5 Papel del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos..... | 54 |
| 5.6 Papel de la descolonización | 56 |
| 5.7 Papel de las infraestructuras y la educación | 58 |
| | |
| SINTESIS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS | 60 |
| 1. Objetivos | 61 |
| 2. Material y métodos | 62 |
| 3. Principales resultados | 64 |
| | |
| ARTÍCULOS PUBLICADOS..... | 66 |
| Artículo I. | 67 |
| Artículo II. | 75 |
| Artículo III. | 79 |
| | |
| DISCUSIÓN | 85 |
| | |
| CONCLUSIONES..... | 91 |
| | |
| ANEXOS..... | 94 |
| ANEXO I. Calidad de la evidencia y fortaleza o recomendaciones según los criterios GRADE | 95 |
| ANEXO II. Publicaciones relacionadas. | 96 |
| | |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 109 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

LISTADO DE FIGURAS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Morfología de la colonia de *K. pneumoniae*.

Figura 2. Esquema de los principales mecanismos de resistencia antimicrobiana.

Figura 3. Visión esquemática de la pared celular de un bacilo gram negativo dónde se observa la localización de las carbapenemasas y las porinas.

Figura 4. Esquema de los factores de riesgo independientes para la adquisición de las EPC.

Figura 5. Esquema de los factores influyentes en la transmisión nosocomial

Figura 6. Transferencia horizontal de genes. Se adquiere material genético por conjugación, transducción y transformación.

Figura 7. *K. pneumoniae*: porcentaje de cepas invasivas con resistencia combinada a cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, UE, 2012 (izquierda), 2015 (derecha)

Figura 8. *K. pneumoniae*. porcentaje de cepas invasivos con resistencia a carbapenems, UE, 2012 (izquierda), 2015 (derecha).

Figura 9. Situación de las EPC, basada en la autoevaluación realizada por expertos nacionales, 38 países, mayo de 2015.

Figura 10. Situación geográfica de las EPC según el tipo de mecanismo de resistencia, basada en la autoevaluación realizada por expertos nacionales, 38 países, mayo de 2015.

Figura 11. Evolución (2009-2013) de los casos de EPC registrados en el Programa Español de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología.

8

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

Figura 12. Transferencia de los microorganismos del paciente a las manos del personal sanitario .

Figura 13. Transmisión cruzada entre pacientes debido a la falta o mala higiene de manos del personal sanitario .

Figura 14. Algoritmo para la confirmación de mecanismos de resistencia a antibióticos carbapenémicos en enterobacterias.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

LISTADO DE TABLAS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las β -lactamasas según su grupo funcional (Bush, Jacoby y Medeiros) y clase molecular (Ambler).

Tabla 2. Clasificación general de las carbapenemasas.

Tabla 3. Situación de epidemiológica de la diseminación de las EPC según tipo de carbapenemasa

Tabla 4. Factores que se deben considerar a la hora de implementar un PVA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ABREVIATURAS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ABREVIATURAS

| | |
|----------------|---|
| BGN | Bacteria gram negativa |
| BGN-MR | Bacteria gram negativo multiresistente |
| BLEE | β -lactamasa de espectro extendido |
| CHUC | Complejo Hospitalario Universitario de Canarias |
| CLSI | Clinical and Laboratory Standards Institute |
| CMI | Concentración mínima inhibitoria |
| DI | Densidad de Incidencia |
| ECDC | Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades |
| EPC | Enterobacterias productoras de carbapenemasas |
| IRAS | Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria |
| ITU | Infección del tracto urinario |
| KPPC | <i>K. pneumoniae</i> productora de carbapenemasa |
| LAAMP | Loop-mediated isothermal amplification |
| MBL | Metallo- β -lactamasas |
| MLST | Multilocus sequence typing |
| MR | Multiresistente |
| OXA48KP | <i>K. pneumoniae</i> productoras de OXA-48 |
| PC | Precauciones de contacto |
| PCR | Polymerase chain reaction |
| PFGE | Pulsed-field Gel Electrophoresis |
| PROA | Programa de Optimización del Uso de los Antibióticos |
| PVA | Programa de Vigilancia Activa |
| SARM | <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina |
| ST | Sequence Typing |
| UCI | Unidad de Cuidados Intensivos |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

1. *Klebsiella pneumoniae*

Dentro de la familia *Enterobacteriaceae* se encuentran los géneros de relevancia clínica como *Klebsiella* junto con, *Citrobacter*, *Edwardsella*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Morganella*, *Pantoea*, *Plesiomonas*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella* y *Yersinia* (1). Sin embargo, a lo largo de los años, con el desarrollo de las técnicas de secuenciación, se han descrito nuevos géneros no aislados en muestras clínicas humanas (2).

El género *Klebsiella* está constituido por un grupo de bacterias gram negativas no móviles, utilizan citrato como única fuente de carbón, fermentan la lactosa y presenta un reacción de Vogues- Poskaner positiva (3). Pueden crecer a temperaturas de entre 18-47°C, en un rango de pH 4-8, con una concentración de sal 0-5%. La mayoría producen colonias sumamente mucoides, debido a la producción abundante de una cápsula de polisacárido (2). Como en otras enterobacterias, la pared celular posee una estructura multilaminar. La membrana interna (o citoplásmica) consiste en una doble capa de fosfolípidos y proteínas que regulan el paso de metabolitos, nutrientes y macromoléculas. La capa externa, es una bicapa lipídica compuesta mayoritariamente de lipopolisacáridos, lipoproteínas fijadas al peptidoglucano, proteínas multiméricas que forman porinas y regulan el paso de moléculas hidrofílicas y de diversas sustancias, incluidos los antibióticos β -lactámicos, y otras proteínas integrales de la membrana externa. Entre las membranas interna y externa se encuentra el espacio periplásmico que contiene una elevada concentración de proteínas y el peptidoglucano (4).

Figura 1. Morfología de la colonia de *K. pneumoniae*.

[Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Klebsiella_pneumoniae]



INTRODUCCIÓN

Este grupo de bacterias forma parte de la flora nosofaríngea e intestinal. Sin embargo, las heces son posiblemente la mayor fuente de infección. En la actualidad el género *Klebsiella* comprende 7 especies diferentes: *K. granulomatis*, *K. pneumoniae subesp. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *K. rhinoscleromatis*, *K. oxytoca*, *K. singaporensis* y *K. variicola* (2). Sin embargo, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *K. granulomatis* se asocian a enfermedad en humanos. Mientras que los microorganismos antes conocidos como *K. ozaenae* y *K. rhinoscleromatis* se consideran como subespecies no fermentadoras de *K. pneumoniae*.

K. pneumoniae es un microorganismo ubicuo cuyo hábitat natural engloba la tierra, las plantas, superficies húmedas y el intestino de los mamíferos. En el hombre está presente como saprofito en la nasofaringe y en el tracto gastrointestinal, mientras que sólo se considera un colonizador transitorio de la piel.

Además, actúa como patógeno primario capaz de causar infección del tracto urinario (ITU), absceso hepático y neumonía en personas previamente sanas. No obstante, casi todas las infecciones causadas por esta bacteria se adquieren en el hospital y suelen presentarse en aquellos pacientes con enfermedades subyacentes. A su vez, las infecciones nosocomiales causadas por *K. pneumoniae* engloban infecciones de las heridas, infecciones de dispositivos intravasculares y de otros dispositivos invasivos, infecciones de las vías biliares, peritonitis y meningitis (1). En cualquiera de las infecciones anteriormente mencionadas, habitualmente en sus formas más graves, se puede detectar la presencia de *K. pneumoniae* en sangre (bacteriemia). Sin embargo, en una proporción no despreciable de casos, no es posible detectar cuál es el origen de la bacteriemia y en ese caso se dice que se trata de una bacteriemia primaria (5).

Por otro lado, ocupa el tercer lugar (9,9%) en el ranking de patógenos causantes de infecciones asociadas a cuidados sanitarios en EEUU (es el segundo agente causante de ITU (23,1%), tercer agente causante de infecciones de sitio quirúrgico (13,6%) y neumonía (11,8%), y el sexto causante de bacteriemia (8%)) (6). En España, según el estudio EPINE de 2015, es el quinto agente etiológico implicado en las infecciones asociadas a cuidados sanitarios (6,6%) y en las infecciones adquiridas en la comunidad (4,6%) (7).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

El principal factor de virulencia descrito para *K. pneumoniae* es su cápsula de polisacáridos, que aparece en más de 70 variedades antigénicas. Algunos tipos de capsula, como K1 y K2, pueden ser más importantes que otros. Se piensa que el mecanismo por el cual la cápsula promueve la virulencia se debe a la inhibición de la fagocitosis. Por otro lado, también puede producir una variedad de tipo de fimbrias, incluidos pili de tipo 1, que están implicados en la adherencia a las células huésped. Las de tipo I son responsables de la unión al mucus y células epiteliales del tracto urogenital, respiratorio y tracto gastrointestinal que juega un importante papel en la patogénesis de las ITU y la neumonía. Además, secretan quelantes de hierro de bajo peso molecular denominados sideroforos (enterobactina y aerobactina) que son capaces de competir con las proteínas de huésped en la cadena del hierro (1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

2. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en Enterobacterias

La resistencia a los β -lactámicos se produce mediante 4 mecanismos diferentes que, en ocasiones, pueden ir asociados a otros mecanismos de resistencia que afectan a otras familias de antibióticos (8,9):

- **Modificación o degradación enzimática de los antibióticos.**

La producción de β -lactamasas es lo más frecuente. Estas enzimas reaccionan de forma covalente con el anillo β -lactámico, lo hidrolizan con rapidez e inactivan al fármaco.

- **Alteración de la permeabilidad de la membrana o de los sistemas de transporte.**

Los cambios en la conformación de las porinas en la membrana externa no permiten el paso de los antibióticos al espacio periplasmático.

- **Bombas de expulsión.**

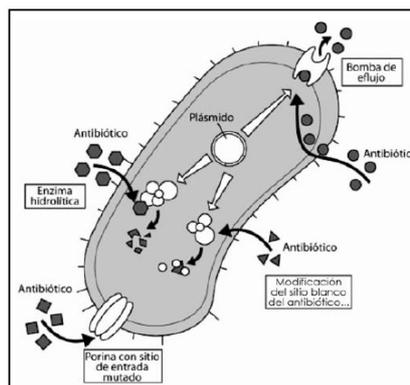
Expulsan el antibiótico del espacio periplasmático al exterior, evitando así que llegue a su sitio de acción.

- **Alteración en la diana de actuación del antibiótico.**

Diferentes alteraciones (mutaciones, hiperexpresión, modificación de la afinidad) pueden dificultar la unión del β -lactámico a la proteína (por ejemplo las PBPs), lo que disminuye su actividad.

Figura 2. Esquema de los principales mecanismos de resistencia antimicrobiana.

[Fuente: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162009000200014]



18

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

2.1 β -lactamasas

En el caso de las enterobacterias, la producción de β -lactamasas es el mecanismo de resistencia a los antibióticos β -lactámicos más importante por su frecuencia y eficacia. Estas enzimas son capaces de hidrolizar el enlace amida del anillo β -lactámico dando lugar a compuestos sin actividad antibacteriana. Los genes que codifican estas enzimas pueden encontrarse en el cromosoma o en plásmidos.

2.1.1 Clasificación de las β -lactamasas

En 1980 Ambler clasifica a las β -lactamasas en cuatro clases en función de su estructura molecular: A, B, C y D (10).

Las enzimas de los grupos A, C y D son serín- β -lactamasas, que contienen una serina en su centro activo, y las del grupo B son metalo- β -lactamasas (MBL), dependientes de Zn^{+2} .

En 1988, Bush propone una clasificación en la que relaciona el tipo de sustrato, la capacidad inhibitoria y la estructura molecular de las enzimas (11). Esta clasificación, se revisó en 1995 por Bush, Jacoby y Medeiros (12) y se actualizó por Bush y Jacoby en el año 2010 (13). Éstos últimos, dividen las β -lactamasas en 3 grupos (8,13):

- **Grupo 1** (clase C) incluye las cefalosporinasas.
- **Grupo 2** (clases A y D) , el cual se subdivide en 6 grupos funcionales. Se encuentran las β -lactamasas de amplio espectro, las resistentes a inhibidores y las carbapenemasas, entre otros.
- **Grupo 3** (clase B), incluye las metalo-beta- lactamasas (MBL).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

Tanto la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros como la de Ambler están relacionadas y son las que se utilizan en la actualidad (tabla 1):

Tabla 1. Clasificación de las β -lactamasas según su grupo funcional (Bush, Jacoby y Medeiros) y clase molecular (Ambler) [Adaptada: Bush K y col., 2010 (13)]

| Grupo Bush-Jacoby (2010) | Clase molecular (subclase) | Sustrato preferencial | Inhibidos por | | β -lactamasas representativas |
|--------------------------|----------------------------|--|---------------|------|--|
| | | | CLV o TZ | EDTA | |
| 1 | C | Cefalosporinas | - | - | <i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1 |
| 1e | C | Cefalosporinas | - | - | GC1,CMY-37 |
| 2a | A | Penicilinas | + | - | PC1 |
| 2b | A | Penicilinas Cefalosporinas 1ª G | + | - | TEM-1,TEM-2,SHV-1 |
| 2be | A | Cefalosporinas 1ª- 4ªG Monobactámicos | + | - | TEM-3,SHV-2,CTX-M-15, PER-1,VEB-1 |
| 2br | A | Penicilinas | - | - | TEM-30,SHV-10 |
| 2ber | A | Cefalosporinas 1ª- 4ªG | - | - | TEM-50 |
| 2c | A | Carbenicilina | + | - | PSE-1,PSE-3,PSE-4, CARB-3 |
| 2ce | A | Carbenicilina, cefepime | + | - | RTG-4 |
| 2d | D | Cloxacilina | Variable | - | OXA-1-10 |
| 2de | D | Cefalosporinas 1ª- 4ªG | Variable | - | OXA-11,OXA-15 |
| 2df | D | Carbapenémicos | Variable | - | OXA-263,OXA-48 |
| 2e | A | Cefalosporinas 1ª- 4ªG | + | - | CepA |
| 2f | A | Carbapenémicos | Variable | - | KPC-2,IMI-1,SME-1 |
| 3a | B (B1) B (B3) | Carbapenémicos | - | + | IMP-1, VIM-1,Cer-A, IND-1 L1, CAU-1, GOB-1,FEZ-1 |
| 3b | B (B2) | Carbapenémicos | - | + | CphA,Sfh-1 |

CLV: ácido clavulánico, TZ: tazobactam. 1ª- 4ªG: Primera a cuarta generación.

2.1.2 β -lactamasas resistentes a los inhibidores (IRT, OXA)

En este grupo se incluyen las enzimas denominadas IRT (inhibitor-resistant TEM mutant) pertenecientes a la clase A de Ambler y algunas oxacilinasas (como la OXA-1), de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

la clase D de Ambler, que dan lugar a un fenotipo similar al de las IRT. Todas estas β -lactamasas (IRT y algunas OXA) se caracterizan por conferir resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas no siendo sensibles a la acción de los inhibidores de β -lactamasa y, en su gran mayoría, no tienen actividad sobre el resto de β -lactámicos. Estas cepas mostraran además sensibilidad a las cefalosporinas, incluyendo las de primera generación. También se ve afectada la asociación ampicilina-sulbactam y generalmente se suele mantener o disminuir levemente la sensibilidad a piperacilina-tazobactam. No obstante, presentan una gran variabilidad en cuanto a espectro de acción y perfil de inhibición se refiere. Así, algunas de ellas presentan espectros similares a las BLEE y otras presentan actividad carbapenemasa (14).

2.1.3 β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Es uno de los mecanismos de resistencia más importantes en bacterias gram negativas, cuyo espectro de actividad afecta a todas las penicilinas, cefalosporinas (incluyendo ceftazidima), y monobactámicos (aztreonam); con la excepción de las cefamicinas (cefotaxima) y carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem). Son inhibidas por el ácido clavulánico (8,14).

Los genes que las codifican se encuentran en elementos móviles que facilitan su diseminación y con frecuencia presentan corresponsencia a otros antibacterianos como aminoglucósidos, cotrimoxazol y quinolonas.

Existen diferentes clasificaciones para agrupar las BLEE, siendo las más destacadas: TEM, SHV, CTX-M y OXA. Los 3 primeras pertenecen a la clase molecular A de Ambler y el grupo 2be de la clase Bush- Jacoby. Mientras que las de tipo OXA pertenece a la clase molecular D y al grupo 2de (14). En general, CTX-M ha demostrado una mayor afinidad para cefotaxima que para ceftazidima (8).

Los estudios realizados en los últimos 10 años han puesto de manifiesto que en enterobacterias, en general, el grupo CTX-M casi han desplazado a otras enzimas BLEE como TEM y SHV (13). El mayor número de variantes de BLEE descritas en los últimos años corresponde a la familia CTX-M. A diferencia de otras BLEE, ésta se subdivide por

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

similitudes de secuencia de aminoácidos, en cinco grandes grupos: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 y CTX-M-25 (15).

2.1.4 β -lactamasas tipo AmpC

Las β -lactamasas de la clase molecular C de Ambler (grupo 1 de la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros) se caracterizan por su espectro de hidrólisis (actividad cefalosporinas) y por su perfil de inhibición. Las AmpC hidrolizan cefalosporinas de primera (cefalotina) y segunda generación (cefuroxima), incluidas las cefamicinas (cefotaxima y cefotetán) y, en menor medida, las de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima), mientras que generalmente son muy poco eficaces hidrolizando las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima y cefpiroma) y los carbapenémicos. Este espectro de hidrólisis puede ampliarse y afectar además a cefalosporinas de cuarta generación (AmpC de espectro extendido), pero se desconoce cuál es la prevalencia, relevancia clínica y epidemiológica.

La cloxacilina y el aztreonam, así como el ácido bórico y sus derivados (ácido fenil-borónico) inhiben a las β -lactamasas de tipo AmpC, mientras que el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam no son buenos inhibidores.

La producción de AmpC puede ser constitutiva o inducible, siendo los niveles de producción dependientes del grado de expresión del gen *bla_{AmpC}*. En determinadas especies bacterianas como *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* ... el gen *bla_{AmpC}* se expresa de forma inducible, siendo cefotaxima y los carbapenémicos grandes inductores.

Estos genes *bla_{AmpC}* plasmídicos se clasifican en 6 familias: CIT, DHA, ACC, FOX, MOX y EBC. Las AmpC plasmídicas se han descrito principalmente en algunas especies de enterobacterias con relevancia clínica y epidemiológica, como son *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* y *Salmonella enterica*, entre otras (14).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

2.1.5 Carbapenemasas

Las carbapenemasas son un grupo variado de enzimas capaces de hidrolizar los carbapenémicos. Se agrupan en las diferentes clases moleculares de Ambler que se corresponden con diferentes grupos funcionales de la clasificación de Bush y Jacoby del año 2010 (14). En la siguiente tabla se recogen estas enzimas, indicando las más relevantes y los microorganismos en los que se encuentran habitualmente.

Tabla 2. Clasificación general de las carbapenemasas [Adaptada: Calvo J y col., 2011 (14)].

| Clase molecular ¹ (Grupo funcional ²) | Enzimas | Microorganismos | Localización |
|---|---|---|------------------------|
| A (2f) | Sme, IMI, NmcA | <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter cloacae</i> | Crom |
| | KPC | Enterobacterias | Pl |
| | GES | Enterobacterias <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Pl |
| B (3) | L1 CcrA CphA BcII | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Bacillus cereus</i> | Crom |
| | IMP, SPM, SIM GIM, VIM, AIM DIM, KHM, NDM | Enterobacterias <i>Pseudomonas</i> spp. BGNNF | Pl (Crom) ³ |
| D (2df) | OXA (OXA-48) | <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobacterias | Crom, Pl |

¹Según la clasificación de Ambler, ²según la clasificación de Bush y Jacoby, 2010; ³ocasionalmente de codificación cromosómica. BGNNF, bacilos gram negativos no fermentadores; Pl: plasmídica; Crom, cromosómica

• Carbapenemasas de clase A (grupo 2f).

El primer representante descrito fue la β -lactamasa SME; del cual existen al menos tres variantes (SME-1, -2 y -3) que confieren un fenotipo con pérdida marcada de sensibilidad a los carbapenémicos y un perfil hidrolítico que incluye el aztreonam y en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

menor medida las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

Dentro de este grupo, las de mayor importancia epidemiológica son las llamadas KPC. Por el momento se conocen once variantes, siendo KPC-1 y KPC-2 las descritas con mayor frecuencia. Son de naturaleza plasmídica asociadas al trasposón *Tn4401*. Las enzimas KPC se han descrito en *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Desde el punto de vista fenotípico, las enzimas KPC hidrolizan de forma eficiente penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. No se inhiben por el ácido clavulánico ni con EDTA, pero sí por el ácido borónico.

Además, dentro de las carbapenemasas de clase A se incluyen algunas variantes de las BLEE de tipo GES, como GES-4 encontrada en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y en *Enterobacteriaceae* que hidroliza de forma eficiente penicilinas, cefalosporinas y muy débilmente a los carbapenémicos.

- **Carbapenemasas de clase B: Metallo- betalactamasas (grupo 3).**

Constituye uno de los grupos más importantes. Las enzimas principales son las IMP y VIM que tienen un perfil hidrolítico que incluye todos los antibióticos β -lactámicos, con la excepción del aztreonam, y no se inhiben por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. Sin embargo, se inhiben por el EDTA y compuestos tóxicos como el ácido 2-mercaptopropiónico o el ácido dipicolínico. Con características similares se han descrito enzimas de los grupos SPM, GIM, SIM, AIM, DIM y KHM, y más recientemente la enzima NDM-1.

- **Carbapenemasas de clase D: el grupo de las OXA (grupo 2df)**

Entre ellas destacan las variantes de los subgrupos OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-143 y, en menor medida, OXA-51 descritas en *Acinetobacter* spp. y sobre todo la OXA-48 descrita en enterobacterias. La detección fenotípica de OXA-48 es compleja ya que la hidrólisis de los carbapenémicos es poco eficiente y prácticamente inexistente para las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. El perfil de sensibilidad que confieren

24

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

mantiene las características generales de las OXA al ser poco inhibida por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. Por ello, en un antibiograma habitual de enterobacterias en las que mayoritariamente se ha encontrado la OXA-48, se mostrarían resistentes a las penicilinas y sensibles a las cefalosporinas y con pérdida de sensibilidad a los carbapenémicos.

En *Acinetobacter* spp. los aislados con OXA-23, OXA-24, OXA-58 u OXA-143 suelen presentar en el antibiograma valores de CMI elevados a los carbapenémicos (14) .

2.2 Otros mecanismos de resistencia a los carbapenémicos

Generalmente, las porinas implicadas en la entrada de los antibióticos pertenecen a las familias OmpF o OmpC. Mutaciones en la puerta de entrada o la porción central del canal, cambios en la cantidad de proteínas o en el tipo de porinas que se expresan afectarían en mayor o menor medida en la susceptibilidad a los antibióticos (16). La hiperproducción de cefalosporinasas junto con la impermeabilidad de la membrana (pérdida de porinas) es una de las causas más frecuentes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias. Esta combinación de mecanismos de resistencia se suele observar mayoritariamente en aquellos aislados con producción cromosómica de cefalosporinasas como son *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* y *Citrobacter freundii*.

La impermeabilidad de la membrana en combinación con enzimas plásmidicas como AmpC, OXA, y BLEE tipo CTXM y SHV también confieren resistencia a los carbapenémicos en *E. coli* y *K. pneumoniae*. El ertapenem es el más afectado por estos mecanismos , mientras que los valores de CMI del resto de los carbapenémicos se encuentran en rangos de sensibilidad (8).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

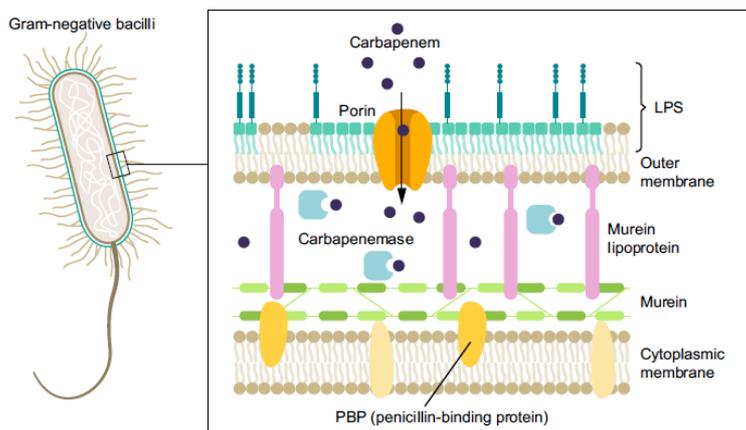
28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

Figura 3. Visión esquemática de la pared celular de un bacilo gram negativo dónde se observa la localización de las carbapenemasas y las porinas [Fuente: Tängdén T y col., 2015 (17)] .



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

3. Cadena epidemiológica

3.1 *Huésped susceptible*

Cualquier persona sana o enferma puede colonizarse por las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC). Los pacientes hospitalizados con estancias prolongadas, con admisiones reiteradas o residentes en centros de larga estancia son particularmente susceptibles de ser colonizados por las EPC. Otros factores intrínsecos del huésped tales como edades extremas y enfermedad subyacentes pueden incrementar el riesgo de infección. Además, factores extrínsecos como la cirugía o uso de dispositivos facilitan el desarrollo de infecciones ya que permiten a los patógenos potenciales traspasar las barreras defensivas naturales (18–21).

3.1.1 Factores de riesgo para la colonización por EPC

Las estrategias para prevenir la adquisición de las EPC podrían ser más exitosas si se basan en factores de riesgo asociados a la adquisición de estos microorganismos. El análisis de estos factores se podría realizar a diferentes niveles: colonización, infección e infección invasiva.

Se debe tener en cuenta que los factores de riesgo van a estar asociados a los mecanismos de transmisión y los reservorios ambientales del microorganismo. Sin embargo, la evaluación de los factores de riesgo independientes para la colonización y / o infección suponen un desafío, ya que los datos disponibles provienen de estudios realizados en contextos y diseños diferentes, con frecuencia incluyendo un pequeño número de pacientes. Además, los factores de riesgo más comunes parecen ser dependientes del tiempo, por lo que las asociaciones pueden confundirse con la facilidad de diseminación de las EPC en entornos de alta prevalencia (18).

La infección por EPC suele estar precedida por la colonización, principalmente a nivel del tracto gastrointestinal; sin embargo, el tracto respiratorio y urinario también son frecuentemente colonizados. El riesgo general de colonización rectal en pacientes

27

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

hospitalizados está influenciado por la **presión de colonización** y hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en el contexto de brotes o en áreas de alta endemicidad de EPC (22–24) . Según el resultado de un estudio que analizó a más de 5 000 pacientes de diferentes unidades de dos hospitales de Nueva York, el riesgo general de la colonización por EPC se estima al alrededor del 5%, dentro de un contexto de alta endemicidad (25). También, se observó una tasa de colonización similar (5,4%) en otro estudio realizado en Israel (24).

Además, el riesgo de adquisición de las EPC depende del **tiempo de estancia hospitalaria**, como lo demuestran dos estudios donde la prevalencia de colonización entre los pacientes ingresados en UCI aumentó del 6-7% al ingreso al 27-59% durante la hospitalización (22,26). Por otro lado, en un contexto de brote donde los pacientes son el principal reservorio y la transmisión es fundamentalmente cruzada, se debe analizar el **tiempo en riesgo** como factor de riesgo para la adquisición de las EPC (27).

Otro de los aspectos a destacar es la fuerte evidencia que existe sobre la **transferencia entre países** , ya que está asociada con el riesgo de adquisición de las EPC cuando los pacientes son transferidos de áreas con altas tasas de EPC a instituciones sanitarias en otro país (28).

3.1.2 Factores individuales independientes para la adquisición de las EPC

Los principales factores de riesgo para la adquisición de EPC son comunes a otros microorganismos con relevancia epidemiológica (18). Por lo que, una serie de situaciones que conducen a una mayor exposición a los cuidados de salud y antibióticos, así como la susceptibilidad a la infección han sido establecidos como factores de riesgo independientes para la colonización e infección de las EPC (figura 4).

Según la revisión realiza por el ECDC (28) los principales factores de riesgo asociados con la colonización o la infección por EPC son: uso previo de antimicrobianos, gravedad de la enfermedad, ventilación mecánica, admisión en la UCI, presencia de úlceras, transferencia entre unidades dentro del mismo hospital, cirugía previa, uso de dispositivos y trasplante reciente.

28

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

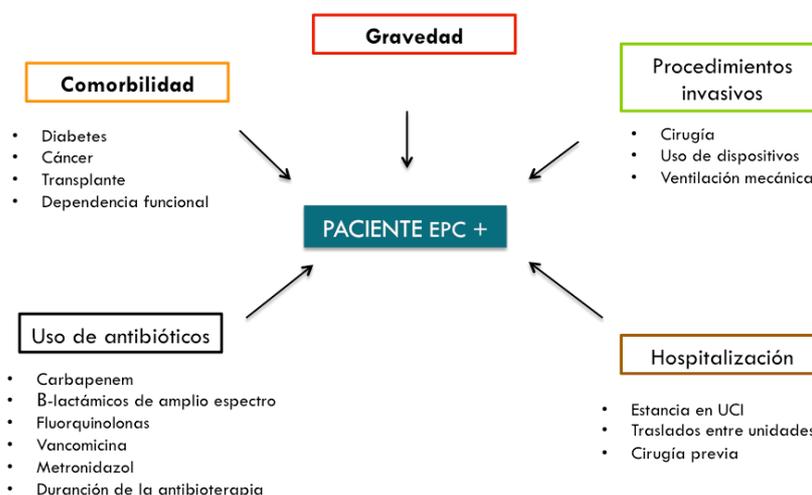
ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

Además de los anteriores, otro de los principales factores de riesgo es el uso previo y prolongado de antibióticos como: penicilinas y cefalosporinas (19, 21, 23, 29–34), quinolonas (30, 31, 35–41), aminoglucósidos (26, 42–44), metronidazol (22–24, 45), vancomicina (24, 25) y carbapenémicos (19, 21–26, 29–31, 35–37, 39, 45–49). Aunque la exposición previa a carbapenémicos es un factor de riesgo prominente, no es esencial, dado que oscila entre el 15% y 75% en pacientes colonizados por EPC (24, 43) .

Figura 4. Esquema de los factores de riesgo independientes para la adquisición de las EPC. [Adaptada: Paño Pardo JR y col., 2014 (18)]



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

3.2 De la colonización a la infección

En base a los estudios disponibles es difícil analizar los factores que afectan al desarrollo de la infección en un paciente colonizado, ya que muchas veces las conclusiones del estudio se enfocan en una variable compuesta de infección-colonización. Sin embargo, sabemos que la proporción de pacientes que desarrollan infección después de estar colonizados por alguna EPC está influenciada por las características del paciente y por la invasividad de cada cepa (49). Aunque los datos del ratio infección / colonización son muy limitados, se estima que entre un 10- 30% de los pacientes colonizados desarrollarán infección por EPC (50).

En el serie de Borer *y col.* (19), se analizaron un total de 464 pacientes colonizados por EPC, de los cuales el 9% desarrolló infección. Esta proporción está probablemente influenciada por la gravedad de las comorbilidades y parece ser mayor en pacientes inmunocomprometidos. La duración de la terapia antibiótica y el uso de procedimientos invasivos (por ejemplo, ventilación mecánica y catéter urinario o venoso) se han asociado en gran medida con un mayor riesgo de infección por EPC (51). Por el contrario, no está claro si estos factores ayudan al desarrollo de la infección o se ve afectada por el uso previo de antibióticos e ingreso hospitalario en aquellos pacientes con peor estado de salud (18).

3.3 Reservorio y transmisión

Los reservorios y fuentes de infección influyentes en la transmisión dentro del ambiente hospitalario son (52):

- **Microbiota permanente o transitoria del paciente.**

Las enterobacterias colonizan el tracto digestivo, especialmente el recto, y de allí se transfieren a la piel, formando parte de la flora más superficial de la misma. Por ejemplo causan a menudo infección en el sitio de una herida después de una

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

intervención quirúrgica abdominal o urinaria en pacientes sometidos a cateterización (5, 53).

- **Microbiota de otros pacientes o personal sanitario.**

La transmisión por contacto se produce generalmente por las manos del personal sanitario que actúan como vehículo transmisor al no realizarse una correcta higiene después de explorar o atender al paciente. La flora coloniza las manos de forma transitoria y de esta manera llega a otro paciente. Esto puede suceder también si se manipulan vías vasculares, catéteres urinarios, bombas de perfusión o cualquier otro dispositivo (5). Los pacientes asintomáticos colonizados suponen un importante reservorio de estos microorganismos. Sin embargo, todavía se desconoce la duración de la colonización, aunque se estima que puede ser de más de un mes (53). Por ejemplo, en una propagación interhospitalaria de *K. pneumoniae* OXA-48, que tuvo lugar en Madrid en los años 2010 y 2011, parece que las hospitalizaciones recurrentes permitieron la perpetuación de la propagación, más que un posible reservorio ambiental (49).

- **Microbiota del ambiente hospitalario.**

La contaminación del entorno donde se presta la atención sanitaria, batas, ropa de cama, mobiliario de la cabecera del paciente y otros objetos próximos al paciente pueden actuar como reservorio de las EPC (5). Se estima que *K. pneumoniae* puede permanecer entre 2h y más de 30 meses en superficies inanimadas (54).

Por otra parte, este microorganismo muestra una clara tendencia a una difusión clonal dentro de las instituciones de salud y exhibe una capacidad particular de causar brotes nosocomiales (56, 57). No obstante, la transmisión horizontal (figura 6) a través de elementos genéticos móviles juega un papel importante en la diseminación (54, 57).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

Figura 5. Esquema de los factores influyentes en la transmisión nosocomial.

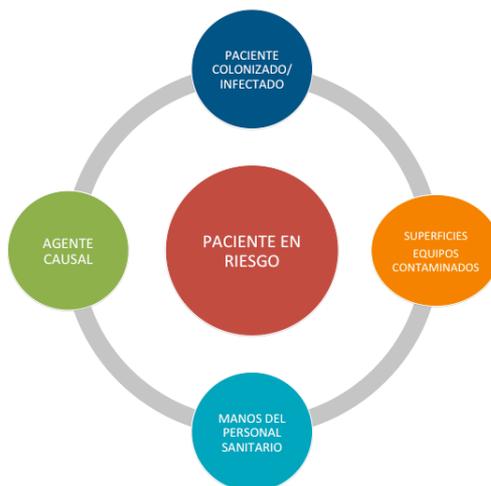
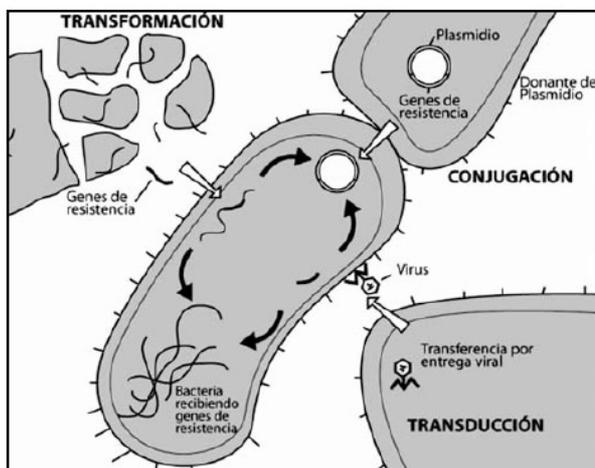


Figura 6. Transferencia horizontal de genes. Se adquiere material genético por conjugación, transducción y transformación.

[Fuente: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162009000200014]



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

4. Evolución y situación actual de las EPC

4.1 *Situación mundial*

K. pneumoniae productora de carbapenemasa (KPPC) fue descubierta por primera vez en los Estados Unidos en el año 1996. Desde entonces, este mecanismo de resistencia se ha ido propagando a otros tipos de bacterias gram negativas, extendiéndose a través de países y continentes. Si bien la epidemiología y expansión varía según la ubicación geográfica y el tipo de carbapenemasa (57).

4.1.1 Productoras de carbapenemasa tipo A.

Entre los diferentes tipos de carbapenemasas de clase A, sólo las enzimas GES y KPC han tenido relevancia epidemiológica (58). En el año 2001, se detectó por primera vez *K. pneumoniae* productora de KPC en el noroeste de los Estados Unidos (59, 60). Cinco años después, varios hospitales en el área de Nueva York presentaron varios brotes nosocomiales de *K. pneumoniae* productora de KPC, probablemente debido a la transferencia de pacientes colonizados (60, 61). Al mismo tiempo, se detectaron en Sudamérica, Israel y China cepas productoras de KPC.

K. pneumoniae ST258 ha desempeñado un papel importante en la diseminación de enzimas KPC tanto en los Estados Unidos como en el resto del mundo (50).

Las enzimas GES se han descrito principalmente en *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (62, 63). Sin embargo, se han encontrado algunas cepas de enterobacterias que presentan esta enzima. Jeong y col. (64) publicaron en el año 2004 un brote nosocomial por *K. pneumoniae* productora de GES-5 ocurrido en Corea.

4.1.2 Productoras de carbapenemasas tipo MBL.

Dentro de este grupo, las enzimas que han logrado diseminación mundial son

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

IMP,VIM y NDM (61). Entre las cepas *K. pneumoniae* productoras de IMP, el clon predominante es ST11, relacionado con IMP-1 y IMP-8 (66, 67), también se ha descrito, ST 622 productor de IMP-35 (67).

La adquisición de IMP por parte de *K. pneumoniae* se describió por primera vez en Japón en el año 1990 y posteriormente en Taiwan y Singapore (68). Desde entonces, *K. pneumoniae* productora de IMP sigue siendo frecuente en Japón (69). Se han notificado brotes nosocomiales por *K. pneumoniae* productora de IMP-4 en China (70) y Australia (71). Además en la misma zona (Japón, Corea del Sur y Taiwan) se han detectado otras enterobacterias productoras de IMP, como *S. marcescens* y *E. cloacae* (68). Sin embargo, su diseminación permanece limitada a casos esporádicos en Turquía, Líbano, Brasil y Estados Unidos (72–76).

Por otro lado, *K. pneumoniae* productora de VIM se observó por primera vez entre los años 2001 y 2003 en el sur de Europa. Posteriormente se diseminó a lo largo de Europa y en Estados Unidos, principalmente a través de pacientes colonizados procedentes de áreas de alta prevalencia (77). Sin embargo, las tasas de aislamiento de *K. pneumoniae* productora de VIM en el norte de Europa y los Estados Unidos continúan siendo bajas, limitándose a brotes esporádicos (78). Además, se han registrado casos aislados en Túnez (79), Corea del Sur (80) y Venezuela (81).

El impacto más significativo en salud pública debido a MBL ha sido por enterobacterias productoras de NDM, principalmente en especies de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Esta enzima fue descrita por primera vez en Nueva Delhi (50), donde estas MBL son ahora endémicas (50,68,82). Posteriormente, esta enzima se diseminó a Oriente Medio (50). En el continente americano, sólo se han notificado algunos casos (83). A diferencia de *K. pneumoniae* productora de KPC, no existen clones predominantes relacionadas con la rápida difusión de las cepas productoras de NDM (58).

4.1.3 Productoras de carbapenemasas tipo OXA-48.

Las carbapenemasas clase D presentes en las enterobacterias se reducen a enzimas relacionadas con OXA-48. El gen *bla_{OXA-48}* se ha encontrado principalmente en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

K. pneumoniae, pero también en *E. coli* y *E. cloacae* (58). La primera productora de OXA-48 fue una cepa de *K. pneumoniae* aislada en Turquía en el 2001, donde ha persistido y causado brotes nosocomiales significativos (84). Después de Turquía, la enzima tipo OXA-48 se extendió por todo el mediterráneo, Marruecos y Senegal (56–59).

Sólo en algunos casos se han notificado en América del Norte (89), a excepción de Canadá (83). En Oriente Medio y el norte de África siguen siendo los principales focos de infección y recientemente se han aislado cepas de *K. pneumoniae* productoras de OXA-48 en la India (90), Senegal (88) y Argentina (91), lo que sugiere una expansión global.

La enzima OXA-48 se ha detectado en varios clones de *K. pneumoniae*. Sin embargo, ST101 es el más frecuente, seguido por ST14, ST15, ST147 y ST395 (58). ST395 se describió en Marruecos, Francia y Países Bajos (84). En los Estados Unidos, los primeros casos clínicos se asociaron con ST199 y ST43 (92).

4.2 Situación en Europa

Para comprender la situación europea, es importante analizar la creciente evolución de la resistencia a los antibióticos de *K. pneumoniae*. Más de un tercio de los aislados de *K. pneumoniae* notificados al programa EARS-Net en 2015 eran resistentes a por lo menos uno de los grupos de antibióticos (fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y carbapenémicos). En la mayoría de los grupos antimicrobianos se observaron porcentajes de resistencia generalmente más bajos en los países del norte de Europa y mayores porcentajes en las zonas meridional y sudoriental (figuras 7 y 8).

Los porcentajes de *K. pneumoniae* resistentes a las fluoroquinolonas, las cefalosporinas de tercera generación, los aminoglucósidos y la resistencia combinada a estos tres grupos de antibióticos aumentaron significativamente entre 2012 y 2015. La tendencia creciente de la resistencia combinada, significa que para los pacientes que están infectados con estas bacterias multiresistentes, sólo quedan algunas opciones terapéuticas entre los que están los carbapenémicos. Sin embargo, la resistencia a los carbapenémicos a nivel europeo aumentó significativamente en los últimos años, de un porcentaje medio de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

6,2% en 2012 a 8,1% en 2015. La gran mayoría de los aislamientos resistentes a carbapenémicos tenían resistencia adicional a las fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos (93).

Figura 7. *K. pneumoniae*: porcentaje de cepas invasivas con resistencia combinada a cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, UE, 2012 (izquierda), 2015 (derecha) [Fuente: ECDC 2016 (93)].

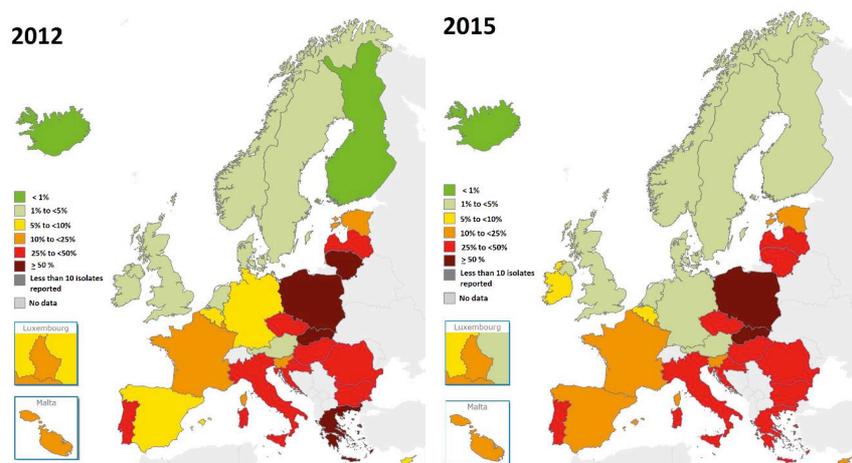


Figura 8. *K. pneumoniae*: porcentaje de cepas invasivos con resistencia a carbapenems, UE, 2012 (izquierda), 2015 (derecha). [Fuente: ECDC 2016 (93)].

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

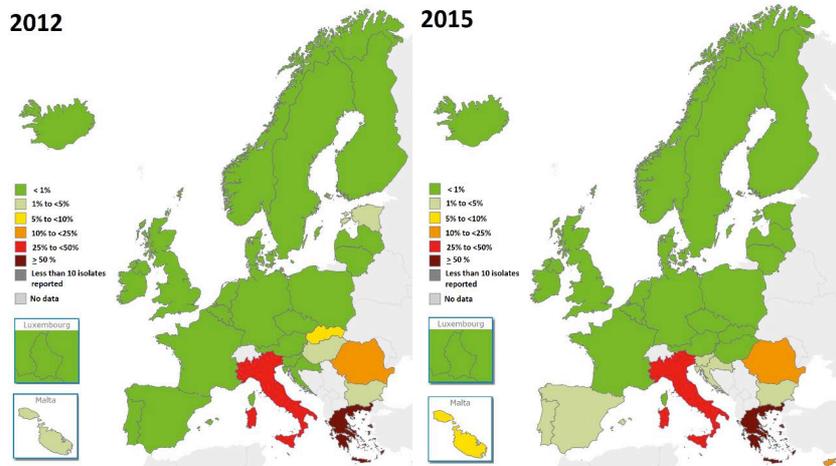
MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN



La revisión del año 2012 realizada por Cantón y *col.* (59), alertaba de la rápida diseminación de las EPC desde que se descubrieran por primera vez en Europa en el año 1990.

En este mismo año, gracias al programa EuSCAPE promovido por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) se pudo conocer la incidencia y la epidemiología en 38 países europeos en los años 2013 y 2015. En cuanto a la diseminación, en 2015, 13/38 países notificaron una propagación interregional o una situación endémica para EPC, en comparación con 6/38 países en 2013 (figuras 9 y 10). En el año 2015, KPPC era la enterobacteria con más amplia diseminación en Europa (94).

La primera cepa productora de KPC fue detectada en Grecia en el año 2008 (95), donde posteriormente se ha convertido en endémica (94,96). De hecho, el 89,5% de las 270 EPC incluidas en un estudio nacional del año 2011 eran productoras de KPC (97). También se han notificado brotes en varios hospitales italianos, donde *K. pneumoniae* productor de KPC ha tenido una rápida diseminación (98, 99).

En cuanto a las MBL, se han encontrado enterobacterias productoras de IMP en países como Turquía (72), Reino Unido y Polonia (95). La situación epidemiológica de las enterobacterias productoras de VIM se ha mantenido estable con algunos cambios menores específicos en cada país. Sin embargo, la situación epidemiológica de NDM, cambió entre 2013 y 2015; donde cinco países notificaron brotes nosocomiales

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

esporádicos, y siete países diseminación regional o interregional. Ningún país tuvo una situación endémica (94).

Por último, en relación a las productoras de OXA-48 el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY mostró un aumento del 3% en 2007 a 27% en 2009 (100). Sin embargo, no fue hasta los años 2013-2015 donde mostró una amplia diseminación en Europa. Por ejemplo, en el año 2015 ocho países notificaron una diseminación regional o inter-regional y otros dos países una situación endémica (94).

Figura 9. Situación de las EPC, basada en la autoevaluación realizada por expertos nacionales, 38 países, mayo de 2015. [Fuente: Albiger B y col., 2015 (94)].

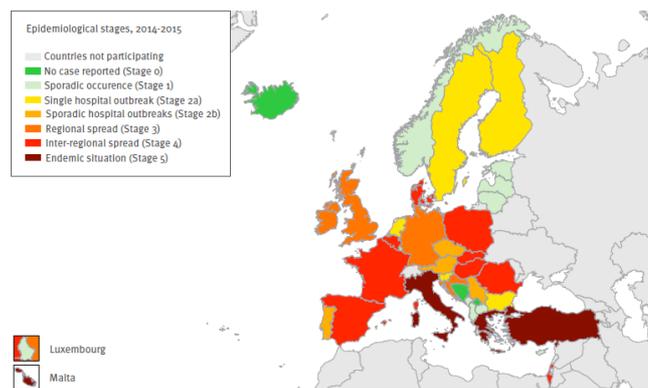


Figura 10. Situación geográfica de las EPC según el tipo de mecanismo de resistencia, basada en la autoevaluación realizada por expertos nacionales, 38 países, mayo de 2015.

[Fuente: Albiger B y col.,2015 (94)].

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

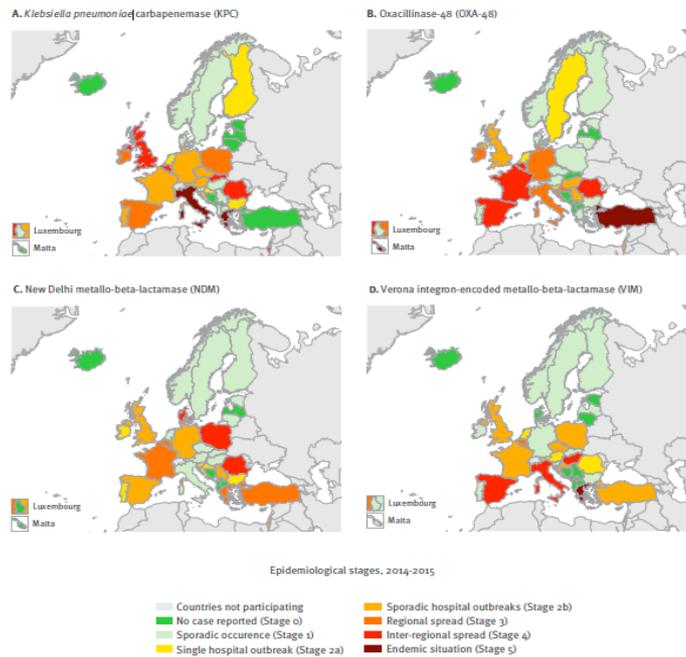
MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN



4.3 Situación en España

Los primeros casos de EPC detectados en España fueron en Barcelona en el año 2003, en una cepa de *E.coli* y una cepa de *K. pneumoniae* productoras de VIM-1 (101).

Posteriormente, en el año 2007 se describió por primera vez un brote de EPC productora de VIM-1 en un hospital de Madrid, con diseminación tanto clonal como policlonal. El gen *bla_{VIM-1}* se detectó en *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. coli* y *K. oxytoca* (102). Además, en el año 2009 se detectó en otro hospital español una amplia distribución clonal de *K. pneumoniae* productora de VIM-1 perteneciente a ST15, afectando a 55 pacientes de las unidades de cirugía y UCI (103).

En los últimos años, los casos de EPC en España han aumentado rápidamente y la situación epidemiológica ha cambiado de forma alarmante (tabla 3). En el año 2009, un estudio multicéntrico realizado en 35 hospitales españoles detectó sólo 43 casos de EPC (0,04%), principalmente VIM-1 e IMP-22 (104) en especies como *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E.coli* y *E. cloacae*. Por otro lado, los datos obtenidos en un estudio español del año 2013,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

donde participaron 83 hospitales, mostraron una evolución significativa: se detectaron un total de 379 (54%) casos de EPC, principalmente *K. pneumoniae* productora de OXA-48- y VIM (62% y 11,3%, respectivamente) (105). Hoy en día, las EPC afectan a 34 de las 50 provincias españolas, como resultado de su capacidad de diseminación interregional, siendo predominantes *K. pneumoniae* productoras de OXA-48 y VIM (94).

De otros tipos de carbapenemasa MBL, como IMP y NDM, sólo se han descrito casos aislados y pequeños brotes (101, 102, 106–111). Según los datos del Programa Español de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología, los aislados de EPC productores de IMP recogidos en el 2012 fueron 3 cepas de *K. pneumoniae* productoras de IMP-8 y 2 cepas de *E. cloacae* productoras de IMP-22 (un 2,1% de las EPC totales) (105). Sin embargo, a pesar de la alarma generada a nivel mundial por la diseminación de las EPC productoras de NDM, pocos casos se han registrado en nuestro país y siempre en relación con viajes a la India. Por ejemplo, una cepa de *E. coli* aislada de una muestra de heces de un paciente español que viajó a la India (109); un absceso abdominal debido a *K. pneumoniae* en un paciente español después haber estado ingresado en la India por una perforación (110) y una cepa *K. pneumoniae* aislada en una orina de un niño de tres meses de edad adoptado en la India (111).

Entre los años 2009 y 2010 se detectaron por primera vez las EPC productoras de KPC en dos hospitales de Madrid; se aisló el gen *bla_{KPC-3}* en los clones ST384 y ST388 de *K. pneumoniae* (112) y en cepas de *C. freundii* productoras de KPC-2 (113). Actualmente, la situación epidemiológica de los productores de KPC en España se define como “diseminación regional” (94).

El mayor impacto clínico y epidemiológico de las EPC en España se debe a las cepas productoras de OXA-48. Desde su aparición el 2009 (114), las cepas de *K. pneumoniae* productoras de OXA-48 (OXA48KP) con un perfil de multiresistencia, están emergiendo de forma significativa debido a la difusión intra e inter-hospitalaria, clonal y no clonal (49,105,114–117). El primer brote descrito fue debido a la cepa ST101 de *K. pneumoniae* productora de OXA-48 y CTX-M-15. El caso índice, era un paciente trasladado a Barcelona desde una UCI de un hospital de Marruecos (114). Posteriormente, se detectaron varios brotes por diversos clones de *K. pneumoniae* (principalmente ST11, ST405, ST15 y ST16) en varios hospitales de todo el país (50, 102, 106, 115), incluyendo brotes

40

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

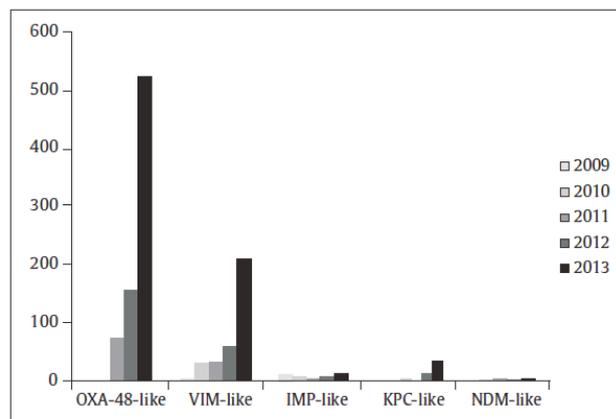
prolongados y generalizados asociados con una mortalidad hospitalaria significativamente alta (49). Hoy en día la situación de estas EPC en nuestro país presenta una diseminación interregional (94).

Tabla 3. Situación de epidemiológica de la diseminación de las EPC según tipo de carbapenemasa. [Adaptada: Albiger B y col., 2015 (94)].

| España | KPC | | OXA-48 | | VIM | | NDM | | IMP | |
|--------|------|---------|--------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|
| | 2013 | 2014-15 | 2013 | 2014-15 | 2013 | 2014-15 | 2013 | 2014-15 | 2013 | 2014-15 |
| | | | | | | | | | | |

- Casos esporádicos
- Brotes hospitalarios esporádicos
- Diseminación regional
- Diseminación inter-regional

Figura 11. Evolución (2009-2013) de los casos de EPC registrados en el Programa Español de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología. [Fuente: Oteo J y col., 2014 (58)].



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

5. Medidas para el control de las EPC

Tal y como hemos visto anteriormente, el aumento de las infecciones por EPC y su amplia diseminación hace que sean un importante problema de salud pública. El control de las EPC en el ámbito hospitalario no sólo es costoso (118), sino que también presenta un gran desafío. Una detección de laboratorio fiable es el primer paso esencial; sin embargo, puede verse obstaculizado por los diferentes mecanismos de resistencia y su grado de expresión de las mismas (17,119,120). Mientras tanto, el paciente colonizado por EPC y asintomático puede ser una fuente importante de infección y diseminación a otros pacientes antes de que éste sea identificado como portador (17). Estas dificultades en la detección de casos, combinada con los retos en el tratamiento de la infección, puede permitir la rápida diseminación de las EPC.

Varias agencias, sociedades y países han elaborado directrices sobre el control de las mismas (121). Estas recomendaciones incluyen un paquete de medidas de control que se desarrollan a continuación.

5.1 Papel del lavado de manos

La higiene de las manos es la medida más importante para el control de la transmisión de microorganismos, tanto del personal al paciente, como del paciente al personal. El papel de la contaminación de las manos del personal sanitario se ha investigado desde la década de los 60 (122). Un estudio mostró la presencia de *Klebsiella* spp. en las manos del 17% del personal de una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Estas cepas estaban probablemente relacionadas con los pacientes colonizados o infectados de la unidad. Además demostraron que las cepas de *Klebsiella* spp. con perfil de multiresistencia sobrevivían por más tiempo en las manos que las que eran sensibles, incluso más que *E. coli* y *P. aeruginosa* (123). Asimismo, la presencia de coliformes en las manos del personal sanitario se puede detectar por ejemplo, después de tocar los materiales de lavado de los pacientes y la ropa, así como después de hacer la cama, las actividades de aseo, la manipulación de ropa de cama y cortinas, e incluso después de administrar los medicamentos a los pacientes (124). El mecanismo de la transmisión cruzada de los microorganismos esta resumida en la guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

sobre el lavado de manos (125):

- **Microorganismos en la piel y el ambiente del paciente.**

El número de bacterias gram negativas (BGN) en la piel es sorprendentemente bajo si se compara con el alto nivel de las mismas que colonizan el intestino. Las BGN se aíslan más frecuentemente en la axila, el perineo y en la zona interdigital de los pies, que representan zonas húmedas y parcialmente ocluidas, donde el recuento bacteriano de la piel es el más alto (10^6 - 10^7 UFC / cm^2) (126).

- **Transferencia de las BGN a las manos del personal sanitario.**

En las últimas décadas, muchos estudios han demostrado que la gran mayoría de los trabajadores sanitarios pueden tener las manos contaminadas por BGN, incluyendo *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y otros patógenos potenciales (127–129). El grado de contaminación de las manos del personal varía en función del tipo de contacto con el paciente o con el entorno inmediato del paciente. Incluso, el riesgo de contaminación de las manos depende del tipo de microorganismo (121). Morgan *y col.* evaluaron aproximadamente 200 oportunidades de del lavado de manos del personal que proporcionaba asistencia a pacientes colonizados o infectados por *A. baumannii* multiresistente (MR) y *P. aeruginosa* - MR. Observaron que el 4,5% del personal sanitario tenían las manos contaminadas por *A. baumannii*- MR, en comparación con el 0,7% de los que cuidaban a los pacientes con *P. aeruginosa*- MR. Los factores de riesgo para la contaminación de las manos de los trabajadores por *A. baumannii* – MR fueron la manipulación de vendajes de heridas, permanecer en las habitaciones de los pacientes durante más de 5 min y ser médico o enfermera (130).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

Figura 12. Transferencia de los microorganismos del paciente a las manos del personal sanitario .

[Fuente: WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care 2009 (125)].



- **La supervivencia de los microorganismos en las manos del personal sanitario.**

Las BGN puede sobrevivir en las manos de los trabajadores durante varias horas, dependiendo de la especie. *Acinetobacter* spp. pueden detectarse en la piel durante largos períodos después de la inoculación (131), generalmente durante más tiempo que otras BGN. Además, varios autores han demostrado que el uso de anillos o uñas artificiales aumentan el riesgo de contaminación de las manos por las enterobacterias (132, 133).

- **Limpieza incorrecta de las manos por parte del personal sanitario.**

En un estudio, se observó que la no realización o el inadecuado lavado de manos del personal durante la atención del paciente, aumentaba el nivel de contaminación de las manos de forma progresiva a lo largo del tiempo, lo que favoreció la transmisión cruzada (102).

- **Transmisión cruzada a otros pacientes.**

La prevalencia de la posible transmisión cruzada de las BGN entre los pacientes es difícil de evaluar. Estudios realizados en pacientes de la UCI muestran porcentajes de transmisión cruzada que oscila entre el 23% y el 53% de los contactos (134, 135).

44

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

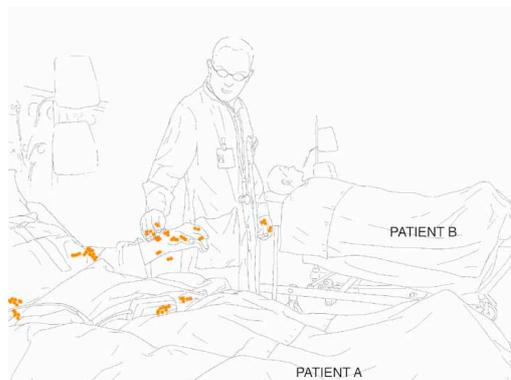
28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

Figura 13. Transmisión cruzada entre pacientes debido a la falta o mala higiene de manos del personal sanitario. [Fuente: WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care 2009 (125)].



Por todo ello, es importante garantizar que el personal (sanitarios, hosteleros, limpiadoras...) cumpla con la técnica apropiada para la higiene de manos y conozca el fundamento de su necesidad. Es necesario monitorizar su adherencia, informar al personal implicado de los resultados y tomar acciones correctoras. Además, los centros deben disponer de puntos del lavado de manos accesibles, bien señalizados y con todos los elementos adecuados (jabón, toallas de un solo uso y soluciones alcohólicas) las cuales deben estar situadas en todos los puntos de atención sanitaria (136).

Recomendación

- ✓ En situación de epidemia o endemia de *K. pneumoniae*- MR se recomienda la implementación del programas y educación del lavado de manos.

Evidencia: Moderada. Recomendación: Fuerte (Anexo I).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

5.2 *Papel de las precauciones de contacto*

Las precauciones de contacto (PC) tienen como objetivo evitar la transmisión de microorganismos relevantes desde un paciente a otros pacientes y al personal sanitario. Una vez detectada la infección o la colonización por una bacteria MR en un paciente ingresado, la mayoría de las guías internacionales recomiendan la implantación de las PC con el fin de evitar su diseminación dentro del hospital (5, 6). Incluyen medidas como el lavado de manos antes de ponerse la bata y los guantes, vestirse con bata y guantes antes de entrar a la habitación del paciente afectado, quitarse la bata y los guantes y realizar el lavado de manos antes de salir de la habitación, restringir las visitas y limpiar la habitación de forma especial. Además, los pacientes pueden ser aislados en unidades de enfermería con personal designado exclusivamente para estos pacientes o en habitaciones individuales (121).

Por otro lado, se debe considerar implementar las PC de forma preventiva antes de conocer los resultados de los cultivos de vigilancia en aquellos pacientes con factores de riesgo para adquirir las EPC y/o que están ingresados en unidades de alto riesgo como pueden ser hematología o la UCI (136).

Ben-David *y col.* (137) estudiaron la eficacia de las PC, dentro de un paquete de medidas del control de la infección por EPC. Los autores demostraron una reducción en la incidencia del 4,7 ($p < 0,001$) de las infecciones por KPPC: de 6,93 casos por 10.000 pacientes/día durante el último trimestre del periodo pre-intervención a 1,8 casos por 10.000 pacientes/día el último trimestre del periodo de post-intervención.

Para aumentar la eficacia de las PC, se recomienda realizar cultivos de vigilancia con el fin de detectar nuevos pacientes colonizados y realizar su seguimiento. Sin embargo, no existe evidencia suficiente sobre cuándo se deben interrumpir las PC. Las directrices de Salud Pública de Inglaterra recomiendan mantener las PC durante toda la estancia hospitalaria. Otras pautas sugieren la aplicación de las PC hasta que sean más de tres los cultivos de vigilancia negativos realizados de forma consecutiva en un paciente que no haya recibido ningún antibiótico durante las semanas anteriores (138). Además, monitorizar la eficacia y la adherencia de las PC, así como establecer un código de alerta para los pacientes positivos conocidos seguidos de aislamientos de contacto preventivos ayudarían en la

46

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

reducción de la propagación de las BGN- MR (121).

| Recomendación |
|---|
| ✓ Implementación de las PC a los pacientes infectados o colonizados por <i>K. pneumoniae</i> -MR. |
| ✓ Aislamiento preventivo de los pacientes con factores de riesgo o pertenecientes a unidades de especiales. |
| ✓ Uso de códigos de alerta para los pacientes conocidos * . |
| ✓ Aislamiento en habitaciones individuales o unidades especiales. |
| ✓ Monitorización de la adherencia. |

Evidencia: Moderada. Recomendación: Fuerte (Anexo I).

* Evidencia: Moderada. Recomendación: Débil (Anexo I).

5.3 Papel de la vigilancia activa

Los cultivos de vigilancia activa permiten la identificación temprana de los pacientes colonizados por BGN-MR en el hospital, al ingreso y/o durante la hospitalización con el fin de aplicar las PC y reducir la propagación de persona a persona. Esto se basa en el hecho que un importante reservorio de pacientes colonizados por BGN-MR en el hospital no se detectarían mediante las muestras clínicas recogidas para las pruebas de diagnóstico rutinarias (139–141).

Harris y *col.* (139) estimaron en los pacientes de UCI, unidades médicas y quirúrgicas, que la proporción de pacientes no detectados con *E. coli* y *Klebsiella* spp productoras de BLEE fue del 69%. Además, entre los pacientes con muestras clínicas y de cribado positivas, estas últimas fueron positivas una media de 2,7 días antes que los cultivos clínicos (139). Por otro lado, en un estudio de prevalencia puntual en tres UCIs de Nueva York revelaron que 14 (39%) de los 36 pacientes ingresados estaban colonizados a nivel rectal por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos. La mayoría (86%) de estos pacientes no fueron identificados mediante muestras clínicas de rutina (141).

47

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

En el caso de las enterobacterias, el sitio de colonización y por tanto de toma de muestra de vigilancia es la zona perianal/rectal. Un estudio reciente (142) estimó que la sensibilidad de los cultivos de vigilancia perianal / rectal para la detección de las BGN-MR era del 78%. El porcentaje fue superior a los de otros estudios, que osciló entre 42- 69%, considerando las especies BGN-MR no *Acinetobacter* (143,144).

Además, una "buena prueba de cribado" debe minimizar el tiempo, maximizar la sensibilidad, preservar la especificidad, detectar múltiples tipos de carbapenemasas y ser rentable (145). Existen varios métodos microbiológicos para la vigilancia de las EPC, los cuales se dividen en dos grandes grupos (146):

- **Métodos basados en cultivo.**

Se han utilizado diferentes medios selectivos para la detección específica de EPC, principalmente el agar MacConkey suplementado con concentraciones bajas de carbapenémicos (1 mg/L de imipenem) o con discos de 10 µg de imipenem o ertapenem. Sin embargo, se puede optimizar la sensibilidad de estas técnicas si se realiza un enriquecimiento previo con caldo BHI en el que se ha introducido un disco de 10 µg de imipenem, tras incubación de 18-24 h a 35-37°C. La presencia de carbapenemasas se debería confirmar en aquellas colonias que crezcan alrededor del disco de imipenem.

Por otro lado, en los últimos años se han desarrollado diferentes medios cromogénicos con suplementos que impiden el crecimiento de las bacterias sensibles a carbapenémicos, los cuales han demostrado una alta sensibilidad para detectar cualquier tipo de las carbapenemasa. Una vez obtenido crecimiento en los medios específicos se debe identificar la especie y comprobar la sensibilidad a carbapenémicos. Se recomienda estudiar la producción de carbapenemasa en las cepas en las que los valores de CMI de los carbapenémicos se incrementan por encima de los correspondientes puntos de corte epidemiológicos: >0,125 mg/L para ertapenem y meropenem (147).

A continuación, se debe detectar la producción de carbapenemasas mediante diferentes métodos fenotípicos. Como por ejemplo, los métodos colorimétricos basados en el cambio de pH (CarbaNP y BlueCarba), los métodos basados en la inhibición de los diferentes tipos de carbapenemasas (discos de temociclina, meropenem ± inhibidores (ácido fenil-borónico, ácido dipicolínico, ácido etildiaminotetraacético y cloxacilina)),

48

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

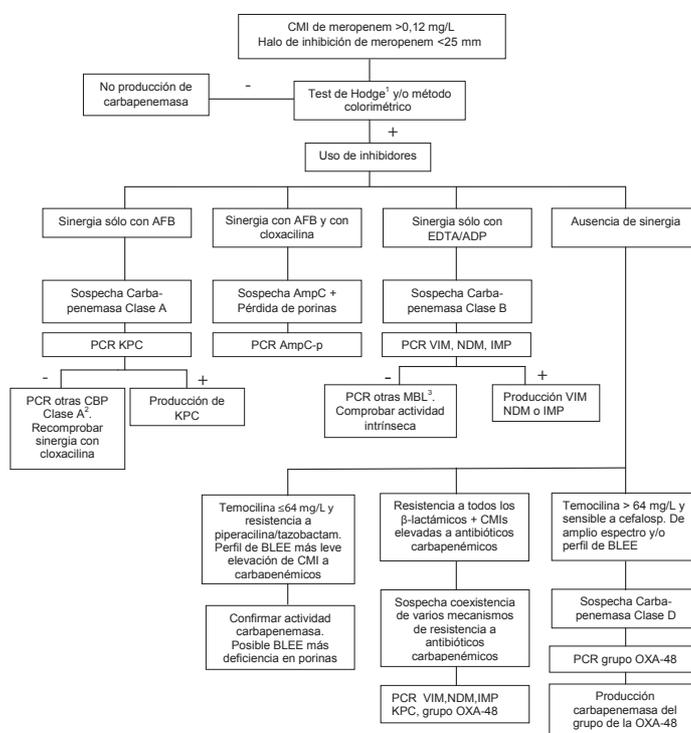
ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

métodos basados en inmunogramatografía y el método recientemente descrito de la inactivación de carbapenémicos (carbapenem inactivation method o CIM). En general, la presencia de mecanismos mixtos de resistencia a los carbapenémicos (carbapenemasas, BLEE y/o AmpC más pérdida de porinas u otros) dificultan en gran medida la técnicas de confirmación fenotípica a nivel de clase. Para estos casos, y en general, para acelerar la obtención del resultado confirmatorio a nivel de clase, se aconseja la utilización de técnicas moleculares (figura 14) (146,147).

Figura 14. Algoritmo para la confirmación de mecanismos de resistencia a antibióticos carbapenémicos en enterobacterias. [Fuente: Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. Procedimiento Microbiología Clínica 2015 (146)].



AFB: ácido fenil-borónico. ADP: ácido dipicolínico. EDTA: ácido etildiaminotetraacético. MBL: metalo-beta-lactamasas. CBP: carbapenemasa. BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido. 1. En el caso de utilizar el test de Hodge se recomienda su realización e interpretación junto con las técnicas que emplean inhibidores de beta-lactamasas. 2. GES, SME, IMI, NMC. 3. SIM, GIM, AIM, SPM entre otras.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

- **Métodos moleculares.**

Se clasifican en función del número de genes buscados (PCR simple o PCR múltiple) y de la técnica utilizada (PCR en tiempo real, microarray y pirosecuenciación). La amplificación de ADN mediante PCR simple convencional permite la identificación de un solo gen y requiere de iniciadores específicos para la diana buscada.

Recientemente se han comercializado diferentes sistemas basados en PCRs múltiples y algunas permiten el diagnóstico rápido de BLEE y carbapenemasas, en general con una alta sensibilidad y especificidad. Se recomiendan en la mayoría de los centros el uso de PCRs múltiples a tiempo real que incluyan carbapenemasas tipo KPC, OXA-48, NDM y VIM.

Existen otros métodos moleculares alternativos a los métodos basados en PCR, como es el microarray, muy útil para analizar un gran número de genes en un mismo ensayo y poder detectar variaciones nucleotídicas de un alelo. Por otro lado, se han desarrollado métodos alternativos para la detección molecular de BLEEs y carbapenemasas, entre los que destacan la amplificación isotérmica mediada por bucle (loop-mediated isothermal amplification, LAMP) (146).

Se debe tener en cuenta que el uso de cribado universal de muestras de hisopo perirectal a través de métodos moleculares pueden no ser deseables o asequibles debido a la baja prevalencia o aumento de costes. Por el contrario, puede ser aconsejable para la detección en pacientes de alto riesgo, como los que regresan de las zonas de endemidad, los que están institucionalizados o aquellos que han tenido tratamientos prolongados con carbapenémicos.

Además, se recomienda el uso de LAMP o métodos de PCR para la detección universal de carbapenemasas involucradas en caso de brote por EPC. De este modo, los pacientes con resultado positivo podrían ser rápidamente aislados, mientras que los pacientes con resultado negativo podrían ser sometidos a los métodos de cribado basados en el cultivo. Esta estrategia maximizaría el número de camas disponibles en el hospital mientras se intenta minimizar el número de pacientes bajo las PC (145).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

La frecuencia de los cultivos es otro punto clave dentro de un programa de vigilancia activa (PVA); sin embargo, no existe un consenso sobre el tiempo e intervalo óptimos. El PVA debe continuar semanalmente hasta que no se detecte ningún caso de colonización o infección (148). Otro problema añadido es la falta de información específica sobre la duración de la colonización. Snyder *y col.* publicaron que la duración de la colonización por BGN-MR era de una media de 144 días (rango, 41-349 días) (149). Por tanto, las estrategias de los PVA se deben adaptar a las características del hospital y de la epidemiología regional de las EPC (136). En unidades de alto riesgo como oncología, hematología o UCI, de acuerdo con la incidencia local o los datos de prevalencia, se puede considerar la realización del cultivo de cribado al ingreso, al alta y semanalmente para proporcionar retroalimentación de los resultados al personal sanitario y para evaluar la efectividad de las intervenciones (121). Además, según la guía de la Comunidad Autónoma de Madrid (5) se recomienda realizar cribados semanales a todos los pacientes ingresados en la planta/lugar del brote, hasta 1 mes y medio después de la aparición del último caso.

Es importante subrayar que los efectos del PVA están relacionados con el nivel de cumplimiento del mismo. El uso de auditorías permite garantizar el cumplimiento de las medidas y predecir las posibilidades de éxito. Antes de implementar un PVA también se deben definir el paquete de medidas que se van a aplicar en aquellos pacientes positivos y en los sujetos a estudio mientras se esperan los resultados del laboratorio. Además, se debe elaborar una planificación junto con el laboratorio de microbiología considerando, entre otros factores, el tiempo de respuesta y la rentabilidad (150).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

Tabla 4. Factores que se deben considerar a la hora de implementar un PVA [Adaptada: VÍAU R y col. 2016 (150)].

| Factores (145) |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Epidemiología del la EPC en la comunidad/ hospital. ✓ Prevalencia de cada tipo de carbapenemasa. ✓ Capacidad para identificar grupos de alto riesgo. ✓ Disponibilidad y coste de las camas de aislamiento. ✓ La logística existente para la recolección de muestras de cribado . ✓ Capacidad actual del laboratorio de microbiología clínica. <ul style="list-style-type: none"> - Disponibilidad de herramientas de diagnóstico molecular - Personal técnico disponible y capacidad para implantar las pruebas - Experiencia en el desarrollo y validación de ensayos internos - Experiencia/disponibilidad de otras tecnologías para detectar carbapenemasas. |

5.4 *Papel de la limpieza del ambiente hospitalario*

El papel del reservorio ambiental (superficies y equipos médicos) en la transmisión de diversos microorganismos MR se ha puesto de manifiesto en numerosas investigaciones. El ambiente alrededor de los pacientes, juega un importante papel en la diseminación de múltiples microorganismos. La limpieza a nivel de superficie en entornos sanitarios ha demostrado ser importante para el control de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS), causado por los microorganismos gram positivos como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina y *Clostridium difficile* (151). Sin embargo, son escasos los estudios que demuestran el impacto de la limpieza sólo para controlar BGN-MR distintos de *Acinetobacter* spp., ya que la limpieza se menciona a menudo como parte de un conjunto de medidas de lucha contra las infecciones en situaciones de brote (151,152). En muchos países endémicos donde la situación esta mal controlada, el entorno sanitario nunca ha sido estudiado de forma adecuada y esto puede subestimar su importancia. Aunque se han realizado estudios ambientales para el control de los brotes, su papel sigue siendo polémico y la metodología no ha sido estandarizada (153).

52

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

De forma inesperada se pueden identificar reservorios ambientales, lo que hace pensar que se debe considerar la evaluación ambiental, especialmente cuando no se logra controlar la diseminación usando las medidas básicas del control de la infección (154).

Existe una creencia generalizada de que los coliformes y las pseudomonas no pueden sobrevivir durante largos periodos de tiempo en ambientes secos y por lo tanto no representan una amenaza tan clara como las bacterias gram positivas [161]. Sin embargo, estudios recientes sugieren que las BGN pueden tener mejores propiedades de supervivencia que los organismos gram positivos (54). *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas* spp. han demostrado sobrevivir durante más de un año bajo ciertas condiciones, *S. marcescens* por un máximo de 2 meses y *Acinetobacter* spp. hasta 5 meses (54). Los BGN se han aislado en diferentes superficies tales como suelos, estantes y cornisas; cortinas, ropa de cama, toallas y ropa, en general; colchones y camas; muebles, ordenadores, teléfonos y diferentes equipos médicos (155–159). Además, la ocupación previa de una habitación por un paciente colonizado o infectado por un BGN-MR ha demostrado ser un riesgo para la adquisición de este microorganismo (160).

Dado que las EPC son generalmente susceptibles a los desinfectantes habituales, una aplicación estricta de los programas normales de limpieza y desinfección serían eficaces contra ellas. La limpieza diaria se debe realizar dos veces al día con hipoclorito de sódico 1:10, compuestos de amonio cuaternario o cualquier otro desinfectante de bajo nivel. Las superficies delicadas (por ejemplo, ordenadores y monitores) se pueden limpiar utilizando un derivados de amonio o alcohol. Además, se debe limpiar totalmente la habitación de un paciente colonizado por BGN-MR cuando se va de alta médica o fallece antes de que sea ocupada por otro enfermo (138,161). Por último, debe considerarse la posibilidad de supervisar el proceso de limpieza para asegurar que todas las superficies estén adecuadamente desinfectadas (136).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

Recomendación

- ✓ **Limpieza del ambiente hospitalario** . Limpieza de la habitación del paciente y los equipos dos veces al día con hipoclorito de sódico 1:10, compuestos de amonio cuaternario o cualquier otro desinfectante de bajo nivel. Se debe monitorizar el procedimiento de limpieza.
- ✓ **Estudio ambiental***. Realizar el muestreo y vigilancia con la luz UV de las superficies que han estado con contacto con el paciente infectado o colonizado por *K. pneumoniae* MR.

Evidencia: Moderada. Recomendación: Muy recomendable (Anexo I).

*Evidencia: Escasa. Recomendación: Débil (Anexo I).

5.5 Papel del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos

Numerosos trabajos han demostrado que la exposición previa a los antibióticos es un factor de riesgo de colonización e infección por bacterias resistentes (162–165). Las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de tercera generación han sido relacionadas con el desarrollo de bacterias MR (163–165), aunque la asociación directa entre la terapia con antibióticos y la adquisición de bacterias resistentes todavía no está clara. Los estudios son a menudo sesgados por los escasos datos sobre el uso de antibióticos y difieren según el microorganismo, la dosis, las combinaciones de fármacos, el momento de la exposición y el establecimiento del tratamiento. Una revisión sistemática Cochrane reciente mostró que las intervenciones en la prescripción antibiótica en pacientes hospitalizados puede reducir la resistencia a los antimicrobianos o a las infecciones nosocomiales y que la optimización de los tratamientos puede mejorar los resultado clínicos (166).

Recientemente, Ntagiopoulos *y col.* investigaron la influencia de un programa de política de antibióticos basado en la restricción del uso empírico de fluoroquinolonas y ceftazidima sobre las sensibilidad antibiótica de los BGN en una UCI de Grecia. Después de un período de 24 meses de la aplicación del protocolo, el consumo de antibióticos

54

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

restringidos y de los antibióticos en general se redujo en un 92% y 55%, respectivamente. Por el contrario, la sensibilidad a ciprofloxacino de las tres infecciones predominantes causadas por BGN aumentó significativamente (167).

Kollef *y col.* (168) estudiaron los efectos del cambio en el tratamiento empírico ante la sospecha de infección por BGN; de ceftazidima a ciprofloxacino en 680 pacientes que habían sido sometidos a cirugía cardíaca durante dos períodos de 6 meses. El estudio demostró una reducción significativa del 42% en la incidencia de la neumonía asociada a la ventilación mecánica, presumiblemente debido a la reducción significativa de la neumonía causada por BGN-MR. Además, demostraron mejoras en los perfiles de sensibilidad en la cepas de BGN (49% resistentes antes de la intervención versus 20% después) pero no observaron una diferencias en la mortalidad cruda (5% versus 8%) o mortalidad atribuida a la neumonía asociada a la ventilación mecánica causada por BGN-MR.

Por todo ello, es fundamental implantar en los hospitales un programa de optimización del uso de los antibióticos (PROA) cuyos objetivos sean:

- mejorar los resultados clínicos,
- reducir los efectos adversos relacionados con el uso de antibióticos, incluyendo la aparición de resistencias,
- garantizar una terapia coste-efectiva.

Tal y como indica el documento de consenso nacional sobre PROA elaborado por SEIMC, SEFH y SEMPSPH estos programas deben estar integrados en la estructura de calidad de los hospitales siendo necesaria la definición de objetivos y sus correspondientes indicadores verificables. Las direcciones de los centros hospitalarios deben proporcionar las condiciones necesarias (dotación de recursos, marco de actuación...) para que estos programas sean operativos. El equipo de profesionales encargado de llevar a cabo las tareas del PROA debe ser multidisciplinario y con un número de miembros reducido, el núcleo imprescindible debe estar formado por un clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos y un microbiólogo experto en resistencia antimicrobianos, y además, cada centro considerará incluir profesionales de las disciplinas que estime necesarios (169).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

Existen diferentes enfoques para el control y la limitación del consumo de antibióticos en pacientes hospitalizados, que incluyen, por ejemplo, monitorización del consumo de antibióticos, intervenciones restrictivas, medidas no impositivas de ayuda a la prescripción y monitorización de la resistencia antibiótica (122, 171). Sin embargo, uno de los puntos clave dentro de estos programas es la formación de personal médico y la implementación y elaboración de protocolos y guías locales de tratamiento empírico y dirigido (171, 172).

Recomendación

- ✓ Muy recomendable implantar los PROA en los hospitales.

Evidencia: Moderada. Recomendación: Fuerte (Anexo I).

5.6 *Papel de la descolonización*

Las EPC colonizan el tracto gastrointestinal y la colonización rectal a menudo precede a la infección. Por lo que, la descolonización intestinal parece ser una estrategia atractiva para reducir las tasas de colonización y en consecuencia las infecciones. El principal inconveniente potencial de esta medida es la posible inducción o selección de la resistencia antibiótica. Se ha adquirido cierta experiencia con el uso de la descontaminación selectiva del tracto digestivo, donde muchos ensayos han evidenciado reducir las tasas de infección y mortalidad. Sorprendentemente, la inducción de la resistencia a los antibióticos se ha demostrado en pocos estudios realizados mayoritariamente en entornos con bajas tasas de BLEE y no endemidad de EPC (171).

Los regímenes de descolonización se han estudiado en pacientes colonizados con SARM, mientras que sólo unos pocos ensayos clínicos se han centrado en enterobacterias productoras de BLEE y de carbapenemasas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

En relación a la descolonización intestinal de las EPC, en los últimos años se han publicado diversos estudios dónde evalúan diferentes estrategias basadas fundamentalmente en el uso de gentamicina y colistina por vía oral (172–176). Por ejemplo, Saidel - Odes *y col.* realizaron un ensayo aleatorizado controlado con placebo utilizando gentamicina oral y gel de polimixina E (0,5 g cuatro veces al día) más soluciones orales de gentamicina (80 mg cuatro veces al día) y polimixina E (106 unidades cuatro veces al día) durante 7 días para erradicar la KPPC a nivel orofaríngeo y gastrointestinal. Los porcentajes de cultivos rectales que fueron negativos para KPPC se redujeron significativamente a las 2 semanas (16,1% en el grupo placebo frente al 61,1% en la grupo tratado) mientras que la reducción en la semana 6 (33,3% frente a 58,5%) no fue significativa (175).

En conclusión, la evidencia disponible no permite recomendar la estrategia de descolonización de BGN- MR en los pacientes hospitalizados. Son necesarios más estudios para definir el objetivo microbiológico, las poblaciones de pacientes y el riesgo de desarrollo de la resistencia (171).

Sin embargo, el baño diario con clorhexidina al 2% se ha utilizado como componente del paquete de intervenciones exitosas para controlar brotes de KPPC en el cuidado agudo a largo plazo en hospitales y UCIs (177,178). Las guías americanas, aunque admiten que la evidencia disponible es limitada, recomiendan los baños con clorhexidina al 2% sobre todo, en centros de crónicos y en unidades de alto riesgo (136).

Recomendación

- ✓ Baja evidencia disponible para las estrategias de descolonización.
- ✓ Recomendación de los baños de clorhexidina 2% en pacientes crónicos y de alto riesgo .

Evidencia: Baja. (Anexo I)

57

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

5.7 Papel de las infraestructuras y la educación

Pocos estudios incluyen la mejora de la infraestructura como parte del paquete de medidas para reducir la propagación de los BGN-MR. Uno de los estudios más interesantes fue el realizado en Israel donde los autores controlaron un brote nacional de *K. pneumoniae* MR con un enfoque multifacético que incluye medidas de aislamiento de contacto y traslado de los pacientes colonizados /infectados por EPC en unidades de enfermería con personal exclusivo. Además, el cumplimiento de dichas medidas fue monitorizado por las autoridades del hospital. Finalmente, el grupo de trabajo de Resistencia a los Antibióticos y Control de la Infección informó directamente al ministerio de sanidad del país (179). Aunque se dispone de limitadas pruebas, los autores concluyen que el apoyo de la administración, incluidos los recursos económicos y humanos, es esencial para prevenir y controlar las BGN-MR a nivel mundial. Los recursos de salud pública deberían apoyar el inicio de las intervenciones dentro de los hospitales. Asimismo, los programas nacionales de salud deben incluir un plan económico específico para apoyar a los hospitales donde las BGN-MR son altamente endémicos, facilitando recursos en personal y formación (180).

Por otro lado, la educación es una de las medidas claves para ayudar a reducir la transmisión de los BGN-MR en situaciones de endemia o epidemia. Ha habido muchas intervenciones con el fin reforzar el conocimiento de los trabajadores en la prevención y control de la infección. Es importante formar a todos los profesionales de la salud y otros trabajadores del hospital organizando reuniones o cursos tanto a nivel de las distintas unidades como a nivel general del hospital (121).

En un estudio realizado en una UCI mixta de un hospital de terciario de Nueva York se llevaron a cabo reuniones con el personal de enfermería y el equipo del control de la infección para su adhesión a las medidas, incluyendo los cultivos de vigilancia, el muestreo ambiental y selección de pacientes y personal sanitario a estudiar. Con ello se demostró que la intervención combinada fue eficaz para reducir la incidencia KPPC en situación de endemia (181).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

INTRODUCCIÓN

Durante un brote de *K. pneumoniae* MR, se llevaron a cabo reuniones diarias entre la UCI y el equipos de control de la infecciones para reforzar las medidas de control. Esta intervención incluyó un enfoque multifacético consiguiendo así controlar el brote en 50 días (182).

Recomendación

- ✓ Llevar a cabo programas educativos basados en la importancia epidemiológica de *K. pneumoniae* MR .
- ✓ La prevención de la propagación es crítica para el control.
- ✓ Es importante la realización de reuniones multidisciplinares, hacer intervenciones, revisar la auditoría de adherencia, reportar datos locales e información a todos los trabajadores de la salud y a todo el personal implicado.

Evidencia: Moderada. Recomendación : Fuerte (Anexo I)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

SINTESIS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

SÍNTESIS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

Resumen de los objetivos, material y métodos y principales resultados obtenidos en los trabajos publicados, que se compendian en esta Tesis Doctoral.

1. Objetivos

En relación a lo expuesto en la revisión y antecedentes, los pacientes que padecen infecciones y/o colonizaciones por KPPC poseen factores de riesgo intrínsecos e extrínsecos que los hacen más vulnerables a la adquisición de este tipo de infecciones. Por lo que, el objetivo general del presente trabajo ha sido describir la epidemiología de los pacientes afectados por KPPC en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), así como las variables que podrían llevar a determinar perfiles de pacientes sobre los que ejercer medidas preventivas para la adquisición de la colonización y/o infección por este tipo de microorganismo, y así, poder contribuir a disminuir la morbi-mortalidad asociada a las mismas.

Objetivos de los diferentes trabajos:

- 1. Artículo I:** Describir la epidemiología, el estudio molecular, así como las características clínicas y las consecuencia de la adquisición y diseminación de KPPC.
- 2. Artículo II:** Identificar los factores de riesgo asociados a la colonización rectal por KPPC.
- 3. Artículo III:** Identificar los factores de riesgo asociados a la infección por KPPC en pacientes con colonización rectal previa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

SÍNTESIS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

2. Material y métodos

Todos los estudios se realizaron en el CHUC (Tenerife, España) entre los meses de octubre de 2013 y diciembre del 2015. A finales de octubre del año 2013, se describió en este hospital el primer brote asociado a KPPC en el Servicio de Cirugía General y Digestivo. Desde ese momento se estableció un Programa de Vigilancia Activa, así como diferentes medidas de control y prevención, siguiendo la Guía de la Comunidad de Madrid (5). De este modo, cuando se detecta un caso nuevo de EPC en una unidad, se toman frotis rectales a todos los pacientes ingresados en dicha unidad. Posteriormente, se realizan tomas de control a los nuevos ingresos y semanalmente a todos los pacientes hasta dos semanas después de haber dado de alta al último paciente infectado y/o colonizado por EPC. Por otro lado, en la UCI se recogen sistemáticamente a todos los pacientes muestras de frotis orofaríngeo y rectal al ingreso y semanalmente hasta el alta de la unidad.

Para la consecución del primer objetivo de la tesis se analizaron de forma retrospectiva todos los pacientes con aislamiento de *K. pneumoniae* productora de OXA-48 en muestra clínica. Se realizó una base de datos con todos y cada uno de los aislamientos de KPPC diagnosticados en el CHUC, tanto de episodios de colonización en muestra de cribado, como de infección y/o colonización diagnosticados por muestra clínica. Posteriormente, de cada uno de los episodios se recogieron de las historias clínicas los datos demográficos, clínicos y microbiológicos con el fin de analizar las diferentes variables. Las cepas se enviaron al Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahona, Madrid) para el estudio de la epidemiología molecular mediante Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE) y Tipificación de Multilocus de Secuencias (MLST).

Para el segundo de los objetivos, se diseñó un estudio de casos y controles donde el paciente caso se definió como aquél con colonización rectal por KPPC a las 48h del ingreso y sin aislamiento de la misma bacteria en muestra clínica en los últimos 6 meses y sin signos ni síntomas de infección durante el ingreso. Los pacientes control se seleccionaron de forma randomizada de una lista de 3255 pacientes con muestra rectal negativa para KPPC que estaban ingresados en la misma planta hospitalaria y coincidiendo en el espacio-tiempo con los pacientes caso. En estos pacientes tampoco se había aislado

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

SÍNTESIS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

KPPC en muestra clínica en los últimos 6 meses.

Se realizó análisis univariado y multivariado para comparar las variables entre los grupos de pacientes con y sin colonización por KPPC. Para el análisis multivariable, se aplicó un modelo de regresión logística con odds ratios e intervalo de confianza (IC), donde se incluyeron las variables con un valor de $p < 0,05$ del análisis univariado. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ indicaba significación estadística. Toda la información se analizó con el programa SPSS v. 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

De la misma manera se realizó un estudio de casos y controles para la consecución del tercer objetivo, donde se definieron los pacientes del grupo de casos y controles según los siguientes criterios:

- **Caso:** paciente con colonización rectal por KPPC que desarrolló infección por KPPC (al menos un cultivo positivo con signos/ síntomas de infección) durante la hospitalización.
- **Control:** paciente con colonización rectal por KPPC que no desarrolló infección durante el ingreso hospitalario (sin aislamiento de la misma bacteria en muestra clínica en los últimos 6 meses y sin signos ni síntomas de infección durante el ingreso).

Las características de la muestra se describieron resumiendo las variables nominales con la frecuencia relativa de la categoría de los componentes y las de escala con mediana (P5-P95) debido a la nonormalidad de su distribución comprobada con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones simples de variables entre infectados y no-infectados se realizaron en el primer caso con la prueba χ^2 de Pearson y en el segundo con la U de Mann-Whitney. Se analizó el impacto del tiempo de estancia hospitalaria sobre el riesgo de infección mediante el método de Kaplan-Meier. Todos los factores que alcanzaron en las comparaciones simples un nivel de significación $p < 0.10$ se introdujeron como potenciales variables predictoras de infección en modelos de regresión logística binaria multivariable para la estimación de sus odds ratios empleando el método de ajuste con modelo lleno y backward stepwise con criterio de Wald. Todas las pruebas de contraste de hipótesis en el estudio fueron bilaterales a un nivel de significación estadística $p \leq 0.05$ y los cálculos se realizaron con ayuda del paquete estadístico SPSS 21.0 de IBM Co.™ en entorno operativo Windows NT Professional.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

SÍNTESIS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

3. Principales resultados

Durante el periodo de estudio se detectaron un total de 267 pacientes con OXA48KP: 167 (62%) portadores rectales, que no desarrollaron la infección durante la hospitalización, y 100 (38%) pacientes con OXA48KP en muestras clínicas (correspondientes a 116 episodios). La densidad de incidencia (DI) media de OXA48KP en muestra clínica fue de 2,3 por 1000 días de estancia). La media de edad fue de 70 años (rango: 41 -88 años), siendo la mayoría hombres (N =72, 61,5%). Algo más de la mitad (N= 60, 52%) había ingresado recientemente en el hospital. La mayoría de los pacientes (N= 91, 78%) recibieron tratamiento antimicrobiano en los tres meses previos, principalmente un carbapenémico (41%). Entre los 90 (78%) episodios de infección, 70 (88%) fueron clasificados como infección nosocomial y 20 (22%) como adquirida en la comunidad. Dentro de las infecciones nosocomiales las más frecuentes fueron: ITU (N= 43, 42%), bacteriemia secundaria (N=18, 17%) e infección del sitio quirúrgico (N=17, 17%). Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes infectados fallecieron durante el ingreso.

Un importante número de cepas de OXA48KP mostraron un perfil de multiresistencia a los antibióticos testados con producción de BLEE tipo CTXM-15. Los antibióticos con mayores porcentajes de sensibilidad fueron colistina (86%), gentamicina (69%) y amikacina (59%). El análisis de PFGE reveló ocho clones diferentes, incluyéndose la mayoría (N= 87, 88%) en el clon principal P1. El estudio MLST se llevó a cabo en un total de ocho cepas, una de cada grupo PFGE. Siete cepas mostraron un perfil alélico idéntico, asociado con ST15. Solamente una del grupo P8 se asoció con ST29.

El estudio diseñado para identificar los factores de riesgo de colonización rectal por KPPC incluyó 87 casos y 200 controles. El análisis multivariado identificó la estancia ($p= 0,03$), la hospitalización previa ($p= 0,01$), el uso de antibióticos ($p= 0,01$) y corticosteroides ($p= 0,007$) como factores de riesgo independientes para la colonización rectal de KPPC.

Por otro lado, el estudio de los factores de riesgo del desarrollo de infección reclutó un total de 250 pacientes (76 casos y 174 controles). Los controles presentaron una estancia hospitalaria significativamente más prolongada (tiempo de riesgo). Sin embargo, los casos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

————— SÍNTESIS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS —————

tuvieron más transferencias entre unidades hospitalarias ($p < 0,001$) y más ingresos previos en los últimos 3 meses ($p = 0,062$). Además, durante la estancia hospitalaria los casos se sometieron a más procedimientos invasivos, incluyendo el uso de un catéter venoso central, catéter urinario o ventilación mecánica. El análisis multivariable identificó el uso de catéter venoso central ($p = 0,008$), traslados entre unidades hospitalarias ($p < 0,001$) y el tiempo de riesgo ($p = 0,01$) como factores de riesgo independientes para el desarrollo de infección en pacientes portadores rectales por OXA48KP.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTÍCULOS PUBLICADOS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTÍCULOS PUBLICADOS

Artículo I.

Madueño A, González García J, Fernández-Romero S, Oteo J, Lecuona M. Dissemination and clinical implications of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 in a Spanish hospital. *J Hosp Infect.* 2017 Jun;96(2):116-122.

Factor de impacto (2016): 3, 126

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44



Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Hospital Infection

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/jhin



Dissemination and clinical implications of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 in a Spanish hospital

A. Madueño^{a,*}, J. González García^b, S. Fernández-Romero^c, J. Oteo^c,
M. Lecuona^{a,d}

^a Department of Microbiology and Infection Control, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^b Department of Hospital Pharmacy, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^c Laboratory of Reference and Research in Resistance to Antibiotics and Infections Related to Health Care, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Spain

^d Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de la Laguna, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 January 2017

Accepted 27 February 2017

Available online xxx

Keywords:

Klebsiella pneumoniae

OXA-48

Epidemiology

Infection

SUMMARY

Background: Healthcare-associated infections caused by *Klebsiella pneumoniae* isolates are increasing and few effective antibiotics are currently available to treat patients.

Aim: To assess the epidemiology, molecular basis, clinical features, and outcomes in the acquisition and dissemination of OXA-48-producing *K. pneumoniae* (OXA48KP) in a tertiary Spanish hospital between October 2013 and December 2015.

Methods: Clinical, demographic, and microbiological data of patients with OXA48KP in clinical samples were collected from medical records. Carbapenemase genes were detected by polymerase chain reaction. Genetic relationships were determined by pulsed-field gel electrophoresis and multi-locus sequence typing.

Findings: In all, 116 episodes of OXA48KP in clinical samples were identified. The most frequent types of infection were urinary tract ($N = 43$, 42%), secondary bloodstream ($N = 18$, 17%), and surgical site infection ($N = 17$, 17%). More than one-quarter (28%) of infected patients died in hospital. Among infected patients ($N = 90$, 78%), infections were mainly classified as hospital-acquired ($N = 70$, 88%). A high number of OXA48KP isolates showed multidrug resistance, with highest susceptibility to colistin (86%), gentamicin (69%) and amikacin (59%). Most (87%) isolates were included in a main cluster. Seven ($N = 8$, 88%) isolates showed an identical allelic profile, associated with ST15. Only the isolate from cluster P8 was associated with ST29. The results confirm high dissemination of OXA48KP in our hospital due to the main clone ST15. OXA48KP infection was associated with a high mortality and was mainly hospital-acquired.

Conclusion: This study highlights the importance of active surveillance programmes, especially those focusing on hospital readmissions in order to control the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.

© 2017 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. Address: Hospital Universitario de Canarias, Microbiology and Infection Control, Ofrá s/n, 38 320 La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain. Tel.: +34 685701435.

E-mail address: ana_madueno@hotmail.com (A. Madueño).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.024>

0195-6701/© 2017 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Madueño A, et al., Dissemination and clinical implications of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 in a Spanish hospital, Journal of Hospital Infection (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.024>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

Introduction

Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) are increasingly disseminated in our hospitals and represent a major challenge for healthcare facilities. CPE are easily transmitted from asymptomatic carriers and survive in the environment facilitating spread in healthcare institutions [1]. Thus, nosocomial outbreaks due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae have become a serious problem worldwide, especially due to the spread of extended spectrum β -lactamase-producing strains and to the emergence of carbapenemases. In Europe, carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates is predominantly related to the presence of multidrug-resistant isolates producing carbapenemases belonging to the KPC, VIM, or OXA-48 families [2]. In Spain, the situation regarding CPE has worsened over the last few years. Since their emergence in 2009, multidrug-resistant *K. pneumoniae* isolates producing OXA-48 have emerged as significant pathogens due to intra-hospital and interregional, clonal, and nonclonal dissemination [3]. One multicentre study performed in 2009 in 35 Spanish hospitals detected only 43 CPE cases (0.04%), primarily VIM-1 and IMP-22 [4]. The data obtained from a Spanish study performed in 2013 with 83 hospitals participating showed a considerable evolution, with a total of 379 CPE cases, mainly OXA-48- and VIM-producing *K. pneumoniae* isolates (62% and 11.3%, respectively) [5].

Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae may produce a broad spectrum of infections that are typically associated with high mortality, especially in the acute healthcare setting [6,7]. Therapeutic options for infections caused by CPE are usually very limited, or even lacking [8].

Our aims were to assess the epidemiology, molecular basis, clinical features, and outcomes involved in the acquisition and dissemination of OXA-48-producing *K. pneumoniae* (OXA48KP) in a tertiary Spanish hospital between October 2013 (isolation date of the first detected OXA48KP) and December 2015.

Methods

Setting

This retrospective study was conducted in Hospital Universitario de Canarias (Tenerife, Spain), a 687-bed public tertiary hospital serving the northern area of the islands of Tenerife and La Palma, with a population of 446,253 inhabitants and about 22,186 hospital admissions per year. Since the first OXA48KP outbreak in October 2013, our hospital has implemented a CPE surveillance programme based on recommendations by the Comunidad Autónoma de Madrid [9]. All patients admitted to any of our hospital wards where CPE had previously been detected were screened by means of rectal cultures once a week until two weeks after the last patient with confirmed CPE in that ward had been discharged. In addition, rectal swabs were collected from each patient on admission to the intensive care units (ICUs) and then weekly until discharge, in accordance with recommendations of the national project 'Resistencia Zero' SEMIYUC (Spanish Society of Intensive, Critical and Coronary Units) supported by the Spanish Ministry of Health [10].

Study population

Patients with OXA48KP isolated from clinical samples between October 2013 and December 2015 were included. From medical records we collected the following data: demographic characteristics, comorbidity, previous recent hospitalizations in the last three months, Charlson comorbidity index, death during hospitalization, admission from a long-term care facility, clinical presentation, source of infection, invasive procedures, colonization/infection with any other multidrug-resistant micro-organism within the last three months, and previous antibiotic use for more than three days within the last three months. Episodes of infection were classified according to Centers for Disease Control and Prevention criteria [11,12]. Episodes of community-acquired infections were further classified as healthcare-associated infection if any of the following criteria were present: attendance at a hospital or haemodialysis clinic in the previous 90 days and residence in a nursing home or long-term care facility [13].

Microbiological study

Identification and antimicrobial susceptibility tests were carried out using Vitek-II® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Carbapenemase production was confirmed by the modified Hodge test and phenotypic tests according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [14,15]. Extended spectrum β -lactamase (ESBL) phenotype was considered when OXA48KP was resistant to cefotaxime, and/or ceftazidime, whose activity was recovered with clavulanic acid. The resistance molecular mechanisms were identified by the Spanish Surveillance Programme of Antibiotic Resistance of the national centre of microbiology (Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid). The presence of genes encoding carbapenemases (bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{VIM} , bla_{IMP} , and bla_{NDM}) and ESBL (bla_{TEM} , bla_{SHV} , and bla_{CTX-M}) was determined using polymerase chain reaction assays [16–19]. The genetic relatedness of all multidrug-resistant *K. pneumoniae* isolates was tested by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) of chromosomal DNA after restriction with *Xba*I. PFGE profiles were analysed by visual inspection following the criteria described by Tenover *et al.* [20]. Isolates from the different PFGE clusters were selected for multi-locus sequence typing (MLST) using the Institut Pasteur scheme [21].

Results

Dissemination: from the first outbreak to the situation of endemicity

The first case of OXA48KP at our Hospital Universitario de Canarias was diagnosed in late October 2013, in a clinical blood culture (diagnosed as a bacteraemia secondary to a chest infection) of a patient admitted to the general and digestive surgery unit. The infection was classified as hospital-acquired. This elderly patient, with no hospitalization in the previous three months, developed infection at 25 days of hospital stay. In November 2013 two more cases were detected in clinical samples (catheter tip, skin and soft tissue) in the same unit in

Please cite this article in press as: Madueño A, et al., Dissemination and clinical implications of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 in a Spanish hospital. Journal of Hospital Infection (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.024>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

patients whose admission had coincided with the index case. Thus, it was considered a nosocomial outbreak. All three isolates showed ESBL phenotype accompanied by high resistance to all antibiotics except colistin. Carbapenemase production was suggested by the high ertapenem minimum inhibitory concentration, positive modified Hodge test and inhibition-based carbapenemase detection test. Appropriate measures were implemented immediately in order to control the outbreak and dissemination in the hospital. Active surveillance was started for all patients admitted to the same ward who were screened by means of rectal cultures; four OXA48KP rectal carriers were detected. Patients known to be infected/colonized by OXA48KP were transferred to single rooms, contact precautions were reinforced, and surveillance cultures were performed [7]. The frequency of environmental decontamination of the unit was also increased to twice a day with chlorine-releasing agents (500 ppm), and degradable equipment was cleaned with a quaternary ammonium germicidal detergent solution. In addition, healthcare staff were informed of the outbreak, control measures were implemented and staff underwent training courses on the prevention of these organisms. Infection control staff followed up the measures implemented with daily visits to the affected wards. In order to optimize the clinical management of patients with OXA48KP infection, the physician in charge of the patient received specialist assistance from the infectious diseases consulting service, which was systematically informed of all CPE isolates detected in clinical sample cultures. Despite the active surveillance programme and the control measures implemented, OXA48KP infection increased in different hospitalization units. In fact, our institution is currently an OXA-48 producing CPE endemic area. Our CPE surveillance programme, until December 2015, detected a total of 267 OXAKP carriers: 167 (62%) OXA48KP rectal carriers, who did not develop infection during hospitalization, and 100 (38%) patients with OXA48KP in clinical samples (corresponding to 116 episodes).

Epidemiological and demographical features

The incidence of OXA48KP infections during this period was 2.3 per 1000 admissions with a peak in August 2015 (incidence: 7.8 per 1000 admissions, 13 cases), as shown in the epidemic curve (Figure 1). Patients with OXA48KP in clinical samples were hospitalized mainly in medical ($N = 45$, 39%) and surgical wards ($N = 55$, 47%). In the ICU, OXA48KP infections remained low ($N = 16$, 14%). Median age was 70 years (interquartile range: 41–88 years) and most patients ($N = 72$, 61.5%) were male. Just over half ($N = 60$, 52%) had been recently hospitalized at our institution. Most patients ($N = 91$, 78%) had received antimicrobial treatment in the previous three months, mainly a carbapenem (41%) (Table 1).

Clinical features

Regarding OXA48KP in clinical samples, 26 cases (22%) were considered to be colonization: 12 (46%) had asymptomatic bacteriuria, 10 (38%) had positive skin swabs in the absence of clear signs of infection, three (12%) had OXA48KP in a catheter tip and one (4%) in the respiratory tract. Among 90 (78%) infected patients, 70 cases were classified as hospital-acquired infection (88%) and 20 cases as community-acquired infection (22%). Nineteen episodes (95%) of community-acquired

infections were further classified as healthcare-associated infection. Four of 19 (21%) patients were long-term care facility residents. Among the hospital-acquired episodes, the main type was urinary tract infection (UTI) ($N = 29$, 35%) followed by surgical site infection ($N = 17$, 21%) of which six (35%) were intra-abdominal organ/space infections. The different types of infection are listed in Table II. Median time from admission to documented OXA48KP hospital-acquired infection was 19 days (range: 2–160). In addition, 24 (86%) UTI patients had used urinary catheters during their hospitalization. Twenty-five (28%) infected patients died during hospitalization, mainly those with secondary bloodstream infection ($N = 7$, 28%).

Microbiology

All OXA48KP isolates had a multidrug-resistant profile [9]. CTXM-15 production was detected in 125 ($N = 127$, 98%) OXA48KP isolates, with associated high-level resistance to amoxicillin/clavulanate and piperacillin/tazobactam. Only two ($N = 127$, 2%) isolates from different patients were non-ESBL producers. Overall the antibiotics showing the highest susceptibility were colistin (86%), gentamicin (69%), and amikacin (59%). MIC ranges (mg/L) for different carbapenems were: imipenem 0.25 to ≥ 32 , meropenem 0.25 to ≥ 32 , and ertapenem 1 to ≥ 32 . Fifty-five isolates had MIC ≤ 8 mg/L for at least one carbapenem, mostly sensitive to gentamicin ($N = 48$, 87%), colistin ($N = 43$, 78%), and tigecycline ($N = 19$, 34%). Resistance to antibiotics of isolates according to the source of infection is detailed in Table III.

The PFGE analysis of the first OXA48KP isolate per patient revealed eight different clusters or clones: the main cluster, P1, included a total of 87 isolates (89%) subdivided into three different but genetically related profiles with 80 (92%), four (5%) and three (3%) isolates, respectively. The 11 remaining isolates (11%) were genetically non-related with P1 and belonged to different clones.

MLST was carried out in a total of eight isolates, one representative isolate from each PFGE cluster. Seven isolates showed an identical allelic profile, associated with ST15. Only the isolate from cluster P8 was associated with ST29. This sequence type was recovered from three patients between late November and December 2014 but they did not coincide in the same ward during hospitalization.

Discussion

The present study describes the epidemiology, molecular basis, clinical features, and outcomes involved in the acquisition and dissemination of OXA48KP in our hospital, which demonstrated extensive clonal dissemination.

Since the first OXA48KP outbreak in a single ward, we have found clonal dissemination in different wards of our hospital, despite the active surveillance programme and the control measures adopted. The surveillance, detection, and isolation of OXA48KP patients have certainly helped to prevent an even higher incidence at this time. However, in order to improve the effectiveness of CPE control, it is important to act early and in a co-ordinated way by implementing bundles of infection control measures. Various agencies and societies recommend a range of control measures including early detection of cases, strict isolation of patients, patient/staff screening, enhanced

Please cite this article in press as: Madueño A, et al., Dissemination and clinical implications of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 in a Spanish hospital, Journal of Hospital Infection (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.024>

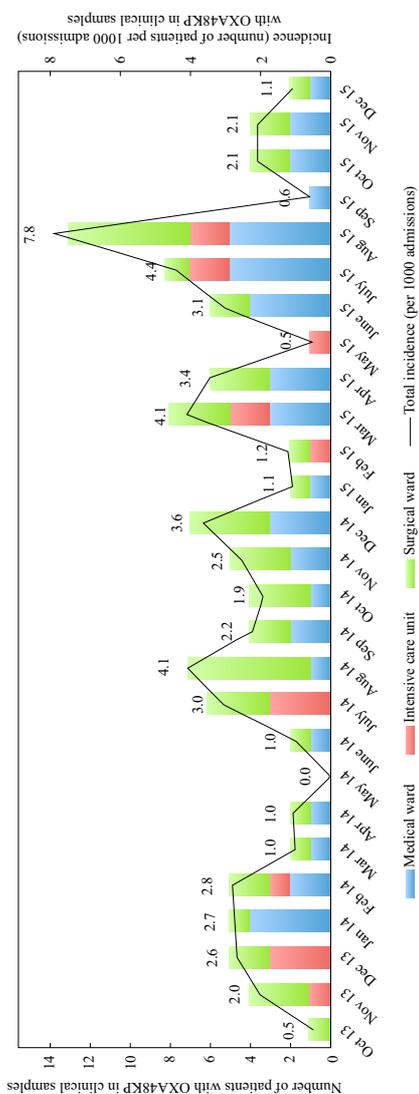


Figure 1. Epidemic curve of infections caused by OXA48KP between October 2010 and December 2015.

Please cite this article in press as: Madueño A, et al., Dissemination and clinical implications of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 in a Spanish hospital, Journal of Hospital Infection (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.024>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTICLE IN PRESS

A. Madueño et al. / Journal of Hospital Infection xxx (2017) 1–7

5

Table I

Epidemiological and clinical features of patients with infection or colonization by OXA48KP

| Variable | Value |
|--|------------|
| Age (years) ^a | 70 (41–88) |
| Male sex | 72 (61.5%) |
| Current hospitalization | |
| LOS (days) before OXA48KP isolation ^a | 26 (0–82) |
| LOS (days) after OXA48KP isolation ^a | 40 (0–143) |
| Death during hospitalization | 26 (22.4%) |
| Admission from an institution | 9 (8%) |
| Prior hospital admission within the last three months | 60 (52%) |
| Surgery during hospitalization | 45 (59%) |
| Charlson Comorbidity Index ^a | 4 (0–8) |
| MDRO infection/colonization within the last three months | 39 (34%) |
| Hospitalization in medical ward | 45 (39%) |
| Hospitalization in intensive care unit | 16 (14%) |
| Hospitalization in surgical ward | 55 (47%) |
| Underlying disease | |
| Neoplasia | 33 (28%) |
| Liver disease | 9 (8%) |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 13 (11%) |
| Diabetes mellitus | 62 (53%) |
| Moderate or severe kidney disease | 22 (19%) |
| Immunosuppression | 3 (3%) |
| Device use | |
| Endoscopy | 12 (10%) |
| Urinary catheter | 95 (82%) |
| Central venous catheter | 75 (65%) |
| Invasive mechanical ventilation | 19 (16%) |
| Previous antibiotic exposure ^b | |
| Antibiotic use | 91 (78%) |
| Carbapenems | 47 (41%) |
| Imipenem | 21 (45%) |
| Ertapenem | 3 (6%) |
| Meropenem | 30 (64%) |
| Penicillins | 34 (29%) |
| Cephalosporins | 36 (31%) |
| Fluoroquinolones | 43 (37%) |
| Other antibiotics | 48 (41%) |

LOS, length of hospital stay; MDRO, multidrug-resistant organism (meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae) [11].

^a Median (interquartile range).

^b Administration for more than three days within the last three months.

hygiene measures, and antibiotic stewardship [22]. A lack of antimicrobial stewardship and the difficulties of detecting CPE-colonized patients hinder the prevention of future outbreaks of drug-resistant infections and the control of CPE dissemination. Interestingly, this did not occur in our hospital ICU, where rectal swabs were collected from each patient on admission to the unit and preventive contact isolation was implemented [10]. Thus, apart from antibiotic stewardship, universal active surveillance of CPE in all patients on hospital admission is needed. Nevertheless, French *et al.* concluded in their review

Table II

Types and frequency of infection

| Types of infection | Total | HAI | HCAI | CAI |
|---|----------|-----------|----------|--------|
| Urinary tract infection | 43 (42%) | 29 (68%) | 13 (30%) | 1 (2%) |
| Surgical site infection | 17 (17%) | 17 (100%) | | |
| Secondary bloodstream infection | 18 (17%) | 13 (72%) | 5 (28%) | |
| Urinary tract | 6 (32%) | 2 (33%) | 4 (67%) | |
| Respiratory tract | 3 (16%) | 3 (100%) | | |
| Surgical site | 4 | 4 (100%) | | |
| Intra-abdominal | 3 | 2 (67%) | 1 (33%) | |
| Others | 3 (16%) | 3 (100%) | | |
| Central line-associated bloodstream infection | 6 (6%) | 6 (100%) | | |
| Pneumonia | 6 (6%) | 6 (100%) | | |
| Skin and soft tissue infection | 5 (5%) | 4 (80%) | 1 (20%) | |
| Primary bloodstream infection | 4 (4%) | 4 (100%) | | |
| Lower respiratory infection | 3 (3%) | 3 (100%) | | |

HAI, hospital-acquired infection; HCAI, healthcare-associated infection; CAI, community-acquired infection.

that there is limited evidence to support the use of multi-component measures, but it is difficult to disaggregate the effectiveness of individual components, or which components are best used together [22].

The highest peaks of infection by OXA48KP were recorded in the summer months, coinciding with vacations of health personnel and substitution by less-well-trained staff. The absolute highest peak of incidence was well above that reported by Paño-Pardo *et al.* in a cohort of 71 patients with OXA48KP in clinical samples obtained between April 2010 and December 2011 [23]. By contrast, in September 2015, a significant decrease was observed mainly as a result of intensive control measures. In a Spanish multicentre study, the incidence of CPE in ICU patients was 24% [24]. In our ICU, we reported sporadic cases of OXA48KP infection. However, we would highlight the low incidence (14%) of OXA48KP in our ICU patients as a result of the programmes implemented in the unit.

The most frequent type of OXA48KP infection was UTI followed by surgical site and secondary bloodstream infection, as described by other authors [23]. Interestingly, many patients developed a secondary bloodstream infection. According to

Table III

Antibiotic resistance of representative OXA48KP isolates

| Antibiotic resistance (no. of isolates) | No. (%) |
|---|------------|
| Colistin (N = 111) | 16 (14%) |
| Fosfomicin (N = 112) | 84 (75%) |
| Tigecycline (N = 90) | 68 (76%) |
| Imipenem (N = 127) | 112 (88%) |
| Meropenem (N = 94) | 78 (83%) |
| Ertapenem (N = 120) | 120 (100%) |
| Amikacin (N = 70) | 29 (41%) |
| Gentamicin (N = 127) | 40 (31%) |
| Tobramycin (N = 90) | 84 (93%) |
| Trimethoprim/sulfamethoxazole (N = 127) | 121 (95%) |
| Ciprofloxacin (N = 127) | 122 (96%) |

Please cite this article in press as: Madueño A, et al., Dissemination and clinical implications of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 in a Spanish hospital, Journal of Hospital Infection (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.024>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTICLE IN PRESS

6

A. Madueño et al. / Journal of Hospital Infection xxx (2017) 1–7

other studies, crude mortality rates of infection by carbapenemase-producing *K. pneumoniae* are high, between 18% and 60%, with the greatest mortality in patients with bacteraemia [25,26]. More than one-quarter (28%) of our infected patients died during hospitalization, with one-third (32%) of them having bacteraemia.

Invasive procedures and medical devices frequently play an important role in increasing susceptibility to nosocomial infections and likely provide a portal of entry or even a source of infection in previously colonized patients [27]. Poor compliance with aseptic techniques and hand hygiene, as well as more aggressive and intensive nursing care, could facilitate the transmission of CPE from dirty to clean surfaces [6].

In our study, a significant proportion of infections caused by OXA48KP was healthcare-associated, mostly in patients residing in a long-term care facility. Initially, CPE appeared to cause hospital-acquired infections, but more recently it has spread to different healthcare settings, including long-term care hospitals, as well as to the community. Ruiz-Garbajosa et al. described the first point-prevalence study of CPE rectal carriers in long-term care facilities in Spain [28]. They demonstrated an important reservoir of CPE and ESBL-producing Enterobacteriaceae, and OXA-48 was the most prevalent carbapenemase among patients admitted to a long-term care facility in Madrid.

Unidentified colonized patients may serve as a potential reservoir for transmission of multidrug-resistant organisms. Thus, patients known to be colonized with OXA48KP at discharge, mainly in the setting of recurrent hospitalizations, could have contributed to the situation of endemicity. A major challenge in our institution is to introduce an alert code in the medical history to promptly identify CPE-colonized patients at hospital or ward admission for pre-emptive contact precautions, as strongly recommended by international guidelines [29].

In accordance with previous clinical data, many OXA48KP isolates showed a multidrug-resistant profile and were highly resistant to carbapenem, thus limiting the remaining therapeutic options [30].

The major clone of OXA48KP was ST15, which is the most frequently occurring *K. pneumoniae* epidemic clone in Spain, along with ST405 and ST11 [31]. In addition, we detected ST29 in three different patients. To our knowledge, this is the first report of ESBL-producing OXA48KP ST29 in Spain. This clone has been reported in Saudi Arabia [32] and China [33].

The main limitations of our study include its retrospective, single-centre design, so the results may not be extrapolated to other hospitals with a different epidemiology of CPE. In addition, we could not know the number of patients who developed clinical infection among patients known to be OXA48KP rectal carriers, since the Active Surveillance Program was not performed at hospital admission.

Finally, these findings confirm once again OXA48KP's high dissemination capacity in a hospital. Clinical infection represents a significant burden on hospitals and is associated with high mortality rates. Active surveillance programmes should focus on hospital readmissions in order to control the spread of CPE.

Conflict of interest statement
None declared.

Funding sources
None.

References

- [1] Palmore TN, Henderson DK. Managing transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in healthcare settings: a view from the trenches. *Clin Infect Dis* 2013;57:1593–9.
- [2] Tzouveleki 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.
- [3] Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries. *Euro Surveill* 2015;20(45).
- [4] Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:253–9.
- [5] Oteo J, Bautista V, Conejo C, Fernández-Martínez M, González-López JJ, Martínez-García L, et al. and the Spanish collaborating group for the study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in Spain: results from a national multicenter study, 2013. 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECC-MID), Barcelona, May 10th–13th, 2014. Poster eP953.
- [6] Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32(Suppl. 4):41–8.
- [7] Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1170–5.
- [8] Nordman P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1791–8.
- [9] Comunidad de Madrid. Plan de prevención y control frente a la infección por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC) en la Comunidad de Madrid. 2013. Available at: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DPLAN+PREVENCION+Y+CONTROL+EPC+CM_v1_sept+2013.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352838664739&ssbinary=true [last accessed July 2016].
- [10] "Resistencia Zero" Proyecto. Available at: http://seeiuc.org/images/proyecto_resistencia_zero.pdf [last accessed November 2016].
- [11] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268–81.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network. Surveillance definitions for specific types of infections. 2016. Available at: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf [last accessed September 2016].
- [13] Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med* 2014;12:40.
- [14] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fourth informational supplement. M100–S24. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- [15] EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Available at: <http://www.eucast.org/fileadmin/src/>

Please cite this article in press as: Madueño A, et al., Dissemination and clinical implications of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 in a Spanish hospital, *Journal of Hospital Infection* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.024>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTICLE IN PRESS

A. Madueño et al. / Journal of Hospital Infection xxx (2017) 1–7

7

- media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf. Version 1.0, December 2013 [last accessed March 2017].
- [16] Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al., Spanish Collaborating Group for the Antibiotic Resistance Surveillance Program. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6344–7.
- [17] Woodford N, Tierno Jr PM, Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, KPC-3, in a New York medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4793–9.
- [18] Oteo J, Domingo-García D, Fernández-Romero S, Saez D, Guío A, Cuevas O, et al. Abdominal abscess due to NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *J Med Microbiol* 2012;61:864–7.
- [19] Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmí I, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol* 2006;44:2359–66.
- [20] Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2233–9.
- [21] Institute Pasteur scheme. Available at: <http://www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/mlst/Kpneumoniae.html> [last accessed January 2015].
- [22] French CE, Coope C, Conway L, Higgins JP, McCulloch J, Okoli G, et al. Control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae outbreaks in acute settings: an evidence review. *J Hosp Infect* 2017;95:3–45.
- [23] Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrasco 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.
- [24] Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al., GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI Group for CPE. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect* 2016;72:152–60.
- [25] Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:439–48.
- [26] 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.
- [27] Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenberk K, Livshitz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control* 2012;40:421–5.
- [28] Ruiz-Garbajosa P, Hernández-García M, Beatobe L, Tato M, Méndez MI, Grandat M, et al. A single-day point-prevalence study of faecal carriers in long-term care hospitals in Madrid (Spain) depicts a complex clonal and polyclonal dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:348–52.
- [29] Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl. 1):1–55.
- [30] Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:862–72.
- [31] Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al., GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3406–12.
- [32] Uz Zaman T, Aldrees M, Al Johani SM, Alrodayyan M, Aldughashem FA, Balkhy HH. Multi-drug carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection carrying the OXA-48 gene and showing variations in outer membrane protein 36 causing an outbreak in a tertiary care hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014;28:186–92.
- [33] Yan Q, Zhou M, Zou M, Liu WE. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* induced ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:387–96.

Please cite this article in press as: Madueño A, et al., Dissemination and clinical implications of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 in a Spanish hospital, *Journal of Hospital Infection* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.024>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTÍCULOS PUBLICADOS

Artículo II.

Madueño A, González García J, Ramos MJ, Pedroso Y, Díaz Z, Oteo J, Lecuona M. Risk factors associated with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* fecal carriage: A case-control study in a Spanish tertiary care hospital. *Am J Infect Control.* 2017 Jan 1;45(1):77-79.

Factor de impacto (2016): 2, 209

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTICLE IN PRESS

American Journal of Infection Control ■■ (2016) ■■ ■■



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org



Brief Report

Risk factors associated with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* fecal carriage: A case-control study in a Spanish tertiary care hospital

Ana Madueño ^{a,*}, Jonathan González García ^b, María José Ramos PhD ^a, Yanet Pedroso PhD ^a, Zaida Díaz ^a, Jesus Oteo PhD ^c, María Lecuona PhD ^{a,d}

^a Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^b Departamento de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^c Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain

^d Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de la Laguna, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

Key Words:
Colonization
OXA-48

Asymptomatic colonization of the gastrointestinal tract by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae is an important reservoir for transmission that may precede infection. This prospective, observational, case-control study was designed to identify risk factors for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPKP) fecal carriage. This study included 87 cases and 200 controls. Multivariate analysis identified length of stay (odds ratio [OR], 1.02; 95% confidence interval [CI], 1.01-1.03; $P = .03$), previous hospitalization (OR, 5.89; 95% CI, 1.73-20.68; $P = .01$), antibiotic use (OR, 0.20; 95% CI, 0.65-0.62; $P = .01$), and corticosteroid use (OR, 0.33; 95% CI, 0.15-0.74; $P = .007$) as independent risk factors for CPKP rectal carriage. Length of hospital stay, previous hospitalization, corticosteroid use, and antimicrobial exposure are important risk factors for CPKP rectal colonization. Adherence to infection control practices and directed surveillance programs appear to be critical components for CPKP control programs.

© 2016 Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

INTRODUCTION

Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE), mainly *Klebsiella pneumoniae*, are an emerging threat to public and individual health worldwide.¹ The influence of CPE in Spain is primarily due to OXA-48 and VIM-1-producing *K pneumoniae*.² Asymptomatic colonization of the gastrointestinal tract by CPE is an important reservoir for transmission that may precede infection.³

This study aimed to identify the main risk factors for rectal carriage of carbapenemase-producing *K pneumoniae* (CPKP) to establish evidence of potential use for developing surveillance programs at hospitals in endemic areas.

MATERIAL AND METHODS

This study was conducted at the Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain, a 687-bed hospital with a reference population of 446,253 inhabitants.

According to the CPE surveillance program of the Autonomous Community of Madrid,⁴ all patients admitted to any hospital ward where a CPE from a clinical sample had previously been detected were screened by rectal cultures once a week until 2 weeks after the last patient with confirmed CPE in that ward had been discharged. In addition, rectal swabs were collected from every patient at the time of intensive care unit (ICU) admission and every week until the patients had been discharged.

Samples were cultured in ChromID Carba Smart (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Identification and antimicrobial susceptibility tests were carried out with Vitek II (bioMérieux). Carbapenemase production was confirmed with the modified Hodge test and phenotypic tests.⁵ The resistance molecular mechanisms were identified by the Spanish Surveillance Programme of Antibiotic Resistance of the Centro Nacional de Microbiología (Instituto

* Address correspondence to Ana Madueño, Hospital Universitario de Canarias, Ofra s/n 38 320 La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain.

E-mail address: ana_madueno@hotmail.com (A. Madueño).

Conflicts of interest: None to report.

JGG, MJR, YP, ZD, JO, and ML contributed equally to this work.

0196-6553/© 2016 Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.06.024>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTICLE IN PRESS

2

A. Madueño et al. / American Journal of Infection Control (2016) ■■■■■

de Salud Carlos III, Madrid, Spain) by polymerase chain reaction with specific primers and sequencing.

We performed a prospective observational case-control study among patients aged ≥ 18 years admitted to the Hospital Universitario de Canarias between October 2013 and December 2014. A case was defined as a patient admitted to any ward of our hospital during the study period who presented rectal colonization by CPKP after 48 hours of admission, without isolation of CPKP from any biological sample in the previous 6 months, and no appearance of CPKP infection during the hospital stay at the time of study.

Control patients were randomly selected from the list of 3,255 patients with negative rectal swabs for CPKP admitted to the same wards and during the same period as the case patients. The control patients had no isolation of CPKP from any biological sample during the previous 6 months.

Univariate and multivariate analyses were carried out. For multivariate analysis, a logistic regression model with odds ratios and confidence interval variables was used for potential candidates with a value of $P < .05$ in the univariate analysis. A P value $< .05$ was considered to indicate statistical significance. All data were analyzed with SPSS version 17.0 (IBM-SPSS Inc, Armonk, NY).

RESULTS

During the study period, 3,803 rectal swabs were collected, of which 102 (2.7%) were positive for CPKP. All organisms were identified as OXA-48 and CTXM-15 ESBL-producing *K pneumoniae*. Out of 102 patients, 87 met the inclusion criteria for the study case group. The clinical and epidemiologic characteristics of the two groups and the results of the univariate analysis are shown in Table 1. Cases were significantly more likely than controls to have a history of longer stays ($P \leq .001$), transfers within the hospital ($P \leq .001$), and colonization or infection with other multiresistant microorganism ($P \leq .001$), and to use a central venous catheter ($P \leq .001$), urinary catheter ($P \leq .004$), and mechanical ventilation ($P \leq .001$). They also had greater comorbidity. In addition, patients colonized by CPKP have a more frequent use of antibiotics ($P \leq .001$) and corticosteroids ($P \leq .001$). The differences between groups were potentially significant for all antibiotics except ertapenem.

In the multivariate analysis (Table 2), the only variables that were retained as independent risk factors for colonization by CPKP were length of stay ($P = .03$), previous hospitalization ($P = .01$), antibiotic use ($P = .01$), and corticosteroid use ($P = .007$). Multivariate analyses for different antibiotics did not identify any specific antibiotic as an independent risk factor.

DISCUSSION

Our multivariate analysis identified length of stay, previous hospitalization, antibiotic use, and corticosteroid use as important risk factors for CPKP rectal colonization.

Previous studies have identified prolonged stay as a risk factor for CPKP infection.⁶ In a recent study in 11 Spanish hospitals, the incidence of CPE colonization in patients admitted to ICUs was 1.65%.⁷ In our study, considering that the surveillance program was activated only after the first clinical detection of CPE in a particular ward, except in the ICU, we were unable to determine patients' carrier status at hospital admission.

The identification of corticosteroids as a risk factor in our study was surprising. Corticosteroid therapy has been noted in numerous studies as a possible risk factor for the appearance of CPKP infection,⁸ but in general statistical significance was not detected.

Prior use of antibiotics was associated with CPKP colonization. Most studies have found that prior exposure to carbapenems is an independent risk factor.^{9,10} Our analysis of the different types of

Table 1
Univariate analysis of risk factors for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* colonization

| Factor | Cases (n = 87) | Controls (n = 200) | P value |
|--|----------------|--------------------|---------|
| Age (y) | 69 ± 14.7 | 66 ± 16.4 | .08 |
| Sex (male) | 55 (63.2) | 132 (66) | .37 |
| Length of hospital stay (d) | 49 ± 38.8 | 20 ± 21.1 | <.001 |
| Discharge | 12 (13.8) | 23 (11.5) | .36 |
| Admission from institution | 8 (9.2) | 12 (6) | .23 |
| Prior hospital admission* | 7 (8) | 33 (16.5) | .04 |
| Number of transfers between hospital units | 2 ± 1.8 | 1 ± 1.6 | <.001 |
| Surgery during hospitalization | 47 (54) | 89 (44.5) | .09 |
| Charlson comorbidity index | 4 ± 2.0 | 4 ± 2.9 | .45 |
| Hospitalization in medical ward | 40 (46) | 94 (47) | .59 |
| Hospitalization in intensive care unit | 5 (5.7) | 18 (9) | |
| Hospitalization in surgical ward | 42 (48.3) | 88 (44) | |
| Neoplasia | 22 (25.3) | 49 (24.5) | .5 |
| Liver disease | 12 (13.8) | 19 (9.5) | .19 |
| Diabetes mellitus | 35 (40.2) | 58 (29) | .04 |
| Moderate or severe kidney disease | 20 (23) | 22 (11) | .01 |
| Immunosuppression | 9 (4.5) | 10 (11.5) | .03 |
| Urinary catheter | 99 (49.5) | 59 (67.8) | .003 |
| Central venous catheter | 46 (52.9) | 53 (26.5) | <.001 |
| Invasive mechanical ventilation | 21 (24.1) | 15 (7.5) | <.001 |
| MDRO infection/colonization* | 17 (19.5) | 6 (3) | <.001 |
| Corticosteroid use [†] | 38 (19) | 47 (54) | <.001 |
| Antibiotic treatment [‡] | | | |
| Antibiotic use | 79 (90.6) | 59 (29.5) | <.001 |
| Carbapenems | 43 (49.4) | 16 (8) | <.001 |
| Imipenem | 15 (17.2) | 5 (2.5) | <.001 |
| Ertapenem | 3 (3.4) | 2 (1) | .16 |
| Meropenem | 26 (29.9) | 10 (5) | <.001 |
| Penicillins | 27 (31) | 18 (9) | <.001 |
| Cefalosporins | 53 (60.9) | 26 (13) | <.001 |
| Fluoroquinolones | 43 (49.4) | 26 (13) | <.001 |
| Other antibiotics | 48 (55.2) | 21 (10.5) | <.001 |

NOTE. Values are presented as mean ± standard deviation or n (%). MDRO, multidrug resistant organisms. MDROs included methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.⁽¹³⁾
*During the 6-month period before the first positive culture (case patients) or last negative surveillance culture (control patients).
†Administration for more than 3 days within the last 3 months before positive culture (case patients) or to the last negative culture (control patients).

Table 2
Multivariate analysis of risk factors for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* colonization

| Characteristic | Odds ratio (95% confidence interval) | P value |
|---|--------------------------------------|---------|
| Length of stay | 1.02 (1.01-1.03) | .03 |
| Prior admission* | 5.89 (1.73-20.68) | .01 |
| Number of transfers between hospital units | 1.06 (0.84-1.34) | .62 |
| Kidney failure | 0.43 (0.16-1.21) | .11 |
| Urinary catheter | 0.58 (0.25-1.32) | .19 |
| Central venous catheter | 1.34 (0.57-3.18) | .5 |
| Invasive mechanical ventilation | 0.84 (0.27-2.59) | .76 |
| Multidrug-resistant organism infection/colonization | 0.49 (0.14-1.76) | .27 |
| Corticosteroid use [†] | 0.33 (0.15-0.74) | .007 |
| Antibiotic use [‡] | 0.20 (0.65-0.62) | .01 |

*During the 6-month period before the first positive culture (case patients) or last negative surveillance culture (control patients).
†Administration for more than 3 days within the last 3 months before positive culture (case patients) or the last negative culture (control patients).

carbapenems—meropenem and imipenem—showed these antibiotics to be significantly associated with CPKP fecal carriage. The lack of a significant association with ertapenem probably reflects the low use of this antibiotic agent at our hospital. Aminopenicillins and anti-*Pseudomonas* penicillins with or without β -lactamase inhibitors have

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTICLE IN PRESS

A. Madueño et al. / American Journal of Infection Control ■■■ (2016) ■■■-■■■

3

also been identified as independent risk factors.^{9,10} Our bivariate analysis of each group of antibiotics found a statistically significant association for all drugs; however, none of these associations was confirmed in the multivariate analysis.

There were a number of limitations in this study. First, we were unable to obtain reliable information on exposures outside the study center, so outpatient antibiotic therapy may have influenced our results. Second, we did not investigate prolonged corticosteroid treatment as a potential risk factor, and future studies should consider this factor.

CONCLUSIONS

This case-control study identified length of hospital stay, previous hospitalization, antibiotic use, and corticosteroid use as independent risk factors for CPKP rectal colonization. The results of studies such as this should form the basis for the design of future strategies for CPE surveillance in endemic areas to control the spread of this pathogen.

References

1. Albigier B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries. *Euro Surveill* 2015;20:1-18.
2. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3406-12.
3. Gagliotti C, Ciccarese V, Sarti M, Giordani S, Barozzi A, Braglia C, et al. Active surveillance for asymptomatic carriers of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital setting. *J Hosp Infect* 2013;83:330-2.
4. Comunidad de Madrid. Plan de prevención y control frente a la infección por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC) en la Comunidad de Madrid, 2013. Available from: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=ContentDisposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DPLAN+PREVENCIÓN%3D%3D+Y+CONTROL+EPC+CM_v1_sept+2013.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352838664739&ssbinary=true. Accessed November 20, 2015.
5. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0, 2013. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf.
6. Banach DB, Francois J, Blash S, Patel G, Jenkins SG, LaBombardi V, et al. Active surveillance for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae using stool specimens submitted for testing for *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:82-4.
7. Oteo J, Alcaraz R, Bou G, Conejo C, Díaz-Lamas AM, Fernández-Martínez M, et al. Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI); GEIH-GEMARA (SEIMC). Rates of faecal colonization by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among patients admitted to ICUs in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2916-8.
8. Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1357-62.
9. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD, Leal-Vega F, Cruz-Hervert LP, García-García L, et al. Factors associated to prevalence and incidence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae fecal carriage: a cohort study in a Mexican tertiary care hospital. *PLoS ONE* 2015;10:e0139883.
10. Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrasco C, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: a retrospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;doi:10.1016/j.eimc.2016.02.017; pii:S0213005X(16)30002-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTÍCULOS PUBLICADOS

Artículo III.

Madueño A, González García J, Aguirre-Jaime A, Lecuona M. A hospital-based matched case-control study to identify risk factors for clinical infection with OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in rectal carriers. *Epidemiol Infect.* 2017 Sep;145(12):2626-2630.

Factor de impacto (2016): 2,075

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44



Epidemiol. Infect., Page 1 of 5. © Cambridge University Press 2017
doi:10.1017/S095026881700142X

SHORT REPORT

A hospital-based matched case-control study to identify risk factors for clinical infection with OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in rectal carriers

A. MADUEÑO^{1*}, J. GONZALEZ GARCIA², A. AGUIRRE-JAIME³ AND M. LECUONA^{1,4}

¹ Department of Microbiology and Infection Control, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

² Department of Hospital Pharmacy, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

³ Research Unit at NS Candelaria University Hospital, Santa Cruz de Tenerife, Islas Canarias, Spain

⁴ Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de La Laguna, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

Received 3 February 2017; Final revision 14 June 2017; Accepted 15 June 2017

SUMMARY

Asymptomatic colonisation of the gastrointestinal tract by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* is an important reservoir for transmission, which may precede infection. This retrospective observational case-control study was designed to identify risk factors for developing clinical infection with OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in rectal carriers during hospitalisation. Case patients ($n = 76$) had carbapenemase-producing *K. pneumoniae* (CPKP) infection and positive rectal culture for CPKP. Control patients ($n = 174$) were those with rectal colonisation with CPKP but without CPKP infection. Multivariate analysis identified the presence of a central venous catheter (OR 4.38; 95% CI 2.27–8.42; $P = 0.008$), the number of transfers between hospital units (OR 1.27; 95% CI 1.06–1.52; $P < 0.001$) and time at risk (OR 1.02 95% CI 1.01–1.03; $P = 0.01$) as independent risk factors for CPKP infection in rectal carriers. Awareness of these risk factors may help to identify patients at higher risk of developing CPKP infection.

Key words: Antibiotic resistance, hospital-acquired (nosocomial) infections, *Klebsiella*.

The spread of antimicrobial-resistant bacteria is a major public health issue worldwide, primarily due to associated morbidity and mortality [1]. Among these microorganisms, carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) are perhaps the most of clinical concern, since they can cause a broad spectrum of infections that are typically associated with high mortality, particularly in the acute healthcare

setting. The impact of CPE in Spain is primarily due to OXA-48-producing and VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* [2]. The proportion of patients who develop infection following CPE colonisation is influenced by host characteristics and the invasiveness of each type of CPE and although data regarding infection/colonisation ratios are limited, it has been estimated that 10–30% of colonised patients will subsequently develop CPE infection [3]. The aim of the present study was to identify risk factors for carbapenemase-producing *K. pneumoniae* (CPKP) infection in rectal carriers of CPKP during hospitalisation.

* Author for correspondence: A. Madueño, Hospital Universitario de Canarias, Ofi s/n 38 320 La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain.
(Email: ana_madueno@hotmail.com)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTÍCULOS PUBLICADOS

2 A. Madueño and others

This study was conducted at the Hospital Universitario de Canarias (Tenerife, Spain), a 687-bed public tertiary hospital serving the northern area of the islands of Tenerife and La Palma, with a population of 446 253 inhabitants. Since October 2013 our hospital has implemented a CPE surveillance programme based on recommendations by the Autonomous Community of Madrid [4]. Our institution is currently classified as an endemic area for OXA-48-producing CPE to European Society of Clinical Microbiology guidelines [5]. All patients admitted to hospital wards where CPE had previously been detected were screened by rectal cultures once a week until 2 weeks after the last patient with confirmed CPE in that ward had been discharged. In addition, rectal swabs were collected from each patient on admission to the intensive care unit and then weekly until discharge.

Rectal swabs were cultured directly on ChromID® CARBA SMART selective chromogenic media (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) and incubated at 37 °C for 24–48 h. Species identification and antimicrobial susceptibility tests were carried out with Vitek-II® (bioMérieux) and reduced susceptibility or resistance to carbapenems was confirmed by Etest (bioMérieux). Carbapenemase production was confirmed with the modified Hodge test [6] and combination disk tests according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines [7]. The resistance molecular mechanisms were identified by the Spanish Surveillance Programme of Antibiotic Resistance, Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Madrid) by polymerase chain reaction with specific primers (blaOXA-48, blaKPC, blaVIM, blaIMP, blaNDM, blaSHV and blaCTX-M) and sequencing.

We conducted a retrospective, observational, case-control study, between October 2013 and December 2015 using the following patient definitions:

- Case: patient with CPKP rectal colonisation (CPKP-RC) who developed CPKP infection (CPKP-IN) (at least one positive culture with demonstrated signs and/or symptoms of infection) during hospitalisation.
- Control: CPKP-RC patient, without isolation of CPKP from any biological sample in the previous 6 months, and no appearance of CPKP infection during hospital stay at the time of study.

A range of patient clinical and demographic variables as well as antibiotic treatment were collected to verify

comparability between case and control groups as outlined in Table 1. Time at risk was considered as the number of days from hospital admission to infection for case patients, and to discharge or death for controls. The source of infection was established according to the Centers for Disease Control and Prevention criteria [8]. The authors waived the need for approval of the present study by Clinical Research Ethics Committee of our hospital, given its non-interventional and retrospective design.

Statistical analyses were performed using SPSS 21.0 (IBM, Armonk, NY: IBM Corp.).

The characteristics of the sample are described summarising the nominal variables with the relative frequency of their component categories and scale variables with the median (P_5 – P_{95}) due to their non-normal distribution shown by the Kolmogorov–Smirnov test. Simple comparisons of variables between infected and non-infected groups were made in the first case with Pearson's χ^2 test and in the second with the Mann–Whitney test. The Kaplan–Meier method was used to investigate the role of patient length of stay on the risk of infection. All factors with a significance level of $P < 0.10$ in simple comparisons were introduced as potential predictors of infection in binary logistic regression multivariable models to estimate their odds ratios using the full model and backward stepwise method of adjustment with Wald criterion. All tests of the study hypothesis were bilateral; differences with a $P < 0.05$ were considered statistically significant.

During the study period, 272 CRKP-RC patients were detected, of whom 83 (30.5%) developed CPKP infection. All isolates were confirmed as CTX-M-15 ESBL and OXA-48-producing *K. pneumoniae* ST15. Of the 83 patients, 76 met the inclusion criteria for the study case group and among patients with positive rectal swabs, 174 constituted the control group. Median age was 72 years (interquartile range, 25–90 years) in the CPKP-RC group and 73 years (interquartile range, 28–92 years) in the CPKP-IN group. The sources of infection urinary tract (28, 37%), surgical site (17, 22%), secondary bloodstream (13, 17%), primary and central line bloodstream (10, 13%), pneumonia (6, 8%) and soft tissue and skin (2, 3%) A quarter (25%) of CPKP-IN patients died during these episodes.

The clinical and epidemiological characteristics of the two groups are shown in Table 1. Controls had significantly longer hospital stays (time at risk), but cases were more often transferred between hospital

† from <https://www.cambridge.org/core>. Cornell University Library, on 18 Jul 2017 at 10:39:26, subject to the Cambridge Core terms of use, available at <https://doi.org/10.1017/S095026881700142X>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTÍCULOS PUBLICADOS

Hospital-based matched case-control study to identify risk factors for clinical infection 3

Table 1. Comparison of potential predictive factors for CPKP infection between hospitalised cases (infected rectal carriers) and controls (non-infected rectal carriers)

| Variable | Cases (n = 76) | Controls (n = 174) | P |
|---|----------------|--------------------|--------|
| Age (years) ^a | 72 (25–90) | 73 (28–92) | 0.598 |
| Male sex ^b | 42 (55) | 115 (66) | 0.103 |
| Time at risk (days) ^{a,c} | 23 (1–82) | 32 (8–115) | 0.013 |
| Death during hospitalisation ^b | 19 (25) | 25 (14) | 0.042 |
| Admission from a long-term care facility ^b | 3 (3.9) | 15 (9) | 0.189 |
| Prior hospital admission within the last 3 months ^{b,c} | 38 (50) | 65 (37) | 0.062 |
| Transfers between hospital units ^{a,c} | 2 (0–6) | 1 (0–4) | <0.001 |
| Surgery during hospitalisation ^b | 45 (59) | 92 (53) | 0.354 |
| Endoscopy ^b | 9 (12) | 27 (16) | 0.446 |
| Charlson comorbidity index ^a | 4 (0–11) | 5 (0–13) | 0.325 |
| Hospitalisation in medical ward ^b | 23 (30) | 79 (45) | 0.002 |
| Hospitalisation in intensive care unit ^{b,c} | 12 (16) | 7 (4) | |
| Hospitalisation in surgical ward ^b | 41 (54) | 88 (51) | |
| Neoplasia ^b | 22 (29) | 45 (26) | 0.612 |
| Liver disease ^b | 5 (7) | 18 (10) | 0.343 |
| Chronic obstructive pulmonary disease ^{b,c} | 3 (4) | 23 (13) | 0.026 |
| Diabetes mellitus ^b | 38 (50) | 82 (47) | 0.676 |
| Moderate or severe kidney disease ^b | 10 (13) | 35 (20) | 0.188 |
| Immunosuppression ^b | 2 (3) | 7 (4) | 0.727 |
| Urinary catheter ^{b,c} | 67 (88) | 109 (63) | <0.001 |
| Central venous catheter ^{b,c} | 62 (82) | 79 (45) | <0.001 |
| Invasive mechanical ventilation ^{b,c} | 17 (22) | 24 (14) | 0.092 |
| MDRO infection/colonisation within the last 3 months ^{b,c} | 26 (34) | 38 (22) | 0.039 |
| Antibiotic treatment ^d | | | |
| Antibiotic use ^{b,c} | 69 (91) | 139 (80) | 0.034 |
| Carbapenems ^b | 34 (45) | 60 (34) | 0.124 |
| Imipenem ^{b,c} | 14 (18) | 18 (10) | 0.079 |
| Ertapenem ^b | 2 (3) | 6 (3) | 0.999 |
| Meropenem ^b | 22 (29) | 44 (25) | 0.546 |
| Penicillins ^{b,c} | 27 (36) | 41 (24) | 0.051 |
| Cephalosporins ^b | 30 (40) | 70 (40) | 0.911 |
| Fluoroquinolones ^{b,c} | 37 (49) | 55 (32) | 0.010 |
| Other antibiotics ^b | 33 (43) | 70 (40) | 0.637 |

MDRO: multidrug-resistant organisms (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Imipenem – resistant *Acinetobacter baumannii*, Vancomycin – resistant *Enterococcus*, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and CPE).

^a Median (interquartile range) compared with *U* Mann–Whitney test.

^b n (%) compared with Pearson's χ^2 test.

^c Variables were included in the multivariate analysis.

^d Administration for more than 3 days within the last 3 months.

units ($P < 0.001$), had prior hospital admissions within the last 3 months ($P < 0.062$), and resident in intensive care unit ($P < 0.002$). In addition, cases underwent more invasive procedures during their hospital stay, including insertion of a central venous and/or urinary catheter and mechanical ventilation. Higher rates of colonisation or infection with other multi-resistant microorganisms were observed in the case group and the use of antibiotics (penicillins and fluoroquinolones) was more frequent in cases compared with the control group. The cumulative infection risk increased

progressively during the first 100 days of hospital stay, then stabilised with a risk level around 1.

The only variables retained by the model as independent risk factors for infection by CPKP were the presence of a central venous catheter (OR 4.38; 95% CI 2.27–8.42; $P = 0.008$), the number of transfers between hospital units (OR 1.27; 95% CI 1.06–1.52; $P < 0.001$) and time at risk (OR 1.02; 95% CI 1.01–1.3; $P = 0.010$).

This study investigated risk factors for the development of CPKP infection in patients who were initially

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTÍCULOS PUBLICADOS

4 A. Madueño and others

only rectally colonised with these organisms. Previous colonisation with *K. pneumoniae* has often been shown to be preceded its appearance in nosocomial infection [9]. To date, no published studies have investigated risk factors for developing nosocomial infection with OXA-48-producing *K. pneumoniae* in rectal carriers. In our study group, the rate of CPKP infection was 30.5% in initially colonised patients which likely reflects the rate of infection in the general adult inpatient population in our tertiary hospital. As independent risk factors for infection by CPKP, multivariate analysis identified the presence of a central venous catheter, the number of transfers between hospital units and time at risk.

Invasive procedures [2, 9, 10] and medical devices commonly play a far more important role in increasing susceptibility to nosocomial infections than underlying diseases and likely provide a portal of entry or even a source of infection in previously colonised patients. Poor compliance with aseptic techniques and hand hygiene, as well as more aggressive and intensive nursing care, could facilitate the transmission of CPKP from dirty to clean surfaces [2]. As in other studies, prior insertion of a central venous catheter was associated with CPKP infection, and such procedures have been shown to be constituted an independent predictor of CPKP infection in initially colonised patients [9].

Few studies [11] have identified transfers of patients between hospital units as an independent risk factor of CPKP infection but more generally hospital-associated infections have been linked to such transfers [12]. It is therefore not surprising that this proved to be an independent risk factor for CPKP infection in this study, since patients with more transfers inevitably have more direct contact with a contaminated environment, CPE rectal carriers, health workers or hospital equipment.

Extended hospital stay is a major risk factor for CPE colonisation [11]. However, few studies have related length of hospital stay specifically with the development of CPKP infection. Here, we defined time at risk as the number of days from hospital admission to infection for case patients, and to discharge/death for controls, considering that the reservoir is unknown, thus exposure could either be direct and/or indirect. By logistic regression analysis, Vergara-Lopez *et al.* [13] demonstrated that time at risk was the only variable associated with infection by clonal multidrug-resistant *Klebsiella oxytoca* in the context of a four-wave outbreak which occurred in a Spanish intensive care unit. In our study,

surprisingly, non-infected controls were significantly more likely than cases to have longer hospital stay and among infected patients, the number of transfers between hospital units outweighed the influence of hospital stay time.

French *et al.* [14] concluded in their review on the control of CPE that there is limited evidence to support the use of multi-component measures, but it is difficult to disaggregate the effectiveness of individual components, or which components are best used together. However, the diminution of hospital stay and the creation of a CPKP patient unit in order to reduce transfers within the hospital could help to decrease CPKP infections in our hospital, apart from emphasis on compliance with aseptic techniques in central venous catheter use.

CPE can produce a broad spectrum of infections usually in the acute healthcare setting [2]. In our study group, the most common type of CPKP infections was urinary tract infection followed by bacteraemia and surgical site infection. Likewise CPE infection is typically a late complication of hospitalisation generally occurring approximately 2–4 weeks from patient admission [15]. Our CPKP-IN cases developed infection at a median of 23 days after admission and the cumulative risk of infection increased progressively during the first 100 days of hospital stay, then stabilised with a risk level around 1.

The present study has some limitations. First, we were unable to obtain reliable information on exposures outside the study centre, so outpatient antibiotic therapy may have influenced our results. Second, because the study was limited to a single centre, these results may not necessarily be extrapolated to other hospital situations.

In conclusion, this case-control study confirmed that use of central venous catheters, number of transfers between hospital units, and time at risk are independent risk factors for CPKP infection in rectal carriers. Awareness of these risk factors would help identify which high-risk patients to target for the prevention of CPKP infection and underline the importance of implementing strict infection control measures.

ACKNOWLEDGMENT

No funding other than local institutional support was provided in the work reported, including involvement in preparation, submission, and review of the manuscript.

Downloaded from <https://www.cambridge.org/core>. Cornell University Library, on 18 Jul 2017 at 10:39:26, subject to the Cambridge Core terms of use, available at <https://www.cambridge.org/core/terms>. <https://doi.org/10.1017/S095026881700142X>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ARTÍCULOS PUBLICADOS

Hospital-based matched case-control study to identify risk factors for clinical infection 5

DECLARATION OF INTEREST

All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance, 2014*. Geneva: WHO, 2014, pp. 1–256.
2. Paño Pardo JR, et al. Infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: risk factors, clinical features and prognosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2014; **32**(Suppl. 4): 41–48.
3. Tzouvelekis LS, et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clinical Microbiology Reviews* 2012; **25**: 682–707.
4. Comunidad de Madrid. Plan de prevención y control frente a la infección por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC) en la Comunidad de Madrid. 2013 (http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadername3=DPLAN+PREVENCIÓN+Y+CONTROL+EPC+CM_v1_sept+2013.pdf&blobheadername4=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352838664739&ssbinary=true). Accessed 27 July 2016.
5. Tacconelli E, et al. European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; **20**(Suppl. 1): 1–55.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Fourth Informational Supplement M100-S24*. Wayne, PA, USA: CLSI, 2014.
7. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf). Version 1.0, December 2013. Accessed 27 July 2016.
8. Definitions S. CDC/NHSN Surveillance definitions for specific types of infections. 2016 (http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosindef_current.pdf). Accessed September 2016.
9. Borer A, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *American Journal of Infection Control* 2012; **40**: 421–425.
10. Correa L, et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infectious Diseases* 2013; **13**: 80.
11. Gregory CJ, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2010; **31**: 476–484.
12. Eveillard M, et al. Association between hospital-acquired infections and patients' transfers. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2001; **22**: 693–696.
13. Vergara-López S, et al. Lessons from an outbreak of metallo-β-lactamase-producing *Klebsiella oxytoca* in an intensive care unit: the importance of time at risk and combination therapy. *Journal of Hospital Infection* 2015; **89**: 123–131.
14. French CE, et al. Control of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* outbreaks in acute settings: an evidence review. *Journal of Hospital Infection* 2017; **95**: 3–45.
15. Paño-Pardo JR, 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013; **68**: 89–96.

Downloaded from <https://www.cambridge.org/core>. Cornell University Library, on 18 Jul 2017 at 10:39:26, subject to the Cambridge Core terms of use, available at <https://www.cambridge.org/core/terms>. <https://doi.org/10.1017/S095026881700142X>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

DISCUSIÓN



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

DISCUSIÓN

Desde que se detectara en el CHUC el primer brote de OXA48KP, la diseminación intrahospitalaria de esta bacteria fue clonal, encontrándose en la actualidad en una situación de endemidad, a pesar del gran número de esfuerzos realizados para controlar la situación. Sin embargo, la vigilancia, detección y aislamiento de los pacientes con OXA48KP han contribuido a tener una descripción detallada de la magnitud del problema y a que la incidencia no haya continuado con la tendencia ascendente, habiéndose estabilizado durante el último año. Uno de los factores que contribuyó al difícil control de la diseminación fue el papel que desempeñaron los pacientes colonizados no identificados, como reservorio de microorganismos MR.

Los picos más altos de infección por OXA48KP se registraron en los meses de verano, coincidiendo con las vacaciones del personal sanitario y su sustitución por personal con menor formación. La DI en muestras clínicas fue variable a lo largo del tiempo. Sin embargo, a partir de septiembre del 2015, se observó un descenso significativo. Los pacientes afectados estaban ingresados fundamentalmente en unidades médicas y quirúrgicas, siendo baja la DI en la UCI como resultado de los programas implementados en esta unidad.

De acuerdo con las guías de control de las EPC, se recomienda la rápida implantación de un paquete de medidas que incluyen detección temprana de los casos, aislamiento estricto de pacientes, vigilancia activa de los pacientes al ingreso y/o del personal que atiende a estos pacientes detectados, mejoras de las medidas de higiene ambiental y la implantación del PROA. Estudios recientes concluyen que aunque la evidencia disponible sobre la instauración del paquete de medidas es limitada, es difícil desagregar la eficacia de las mismas de forma individual o qué componentes es mejor aplicar de forma conjunta (183).

A la ausencia inicial en nuestro hospital de un PVA (que se fue implantado en los meses posteriores al brote), se sumó la falta de una alerta informática de microorganismos MR al ingreso y inexistencia de un equipo PROA. Todas estas causas contribuyeron a la diseminación de las EPC en nuestro centro.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

DISCUSIÓN

Las infecciones por OXA48KP fueron predominantemente de origen nosocomial. Sin embargo, cada vez más estudios demuestran su diseminación a la comunidad y a los centros de larga estancia, lo cual también se refleja en este trabajo; donde una proporción significativa de infecciones por OXA48KP se asoció con la asistencia sanitaria, principalmente en pacientes institucionalizados. Tal y como demostraron Ruiz Garbajosa y *col.* (184), en el primer estudio de prevalencia puntual de los portadores rectales de EPC en centros de larga estancia en España, donde se objetivó que estos centros eran un importante reservorio de EPC y enterobacterias productoras de BLEE.

En cuanto al tipo de infección nosocomial descrita en nuestro pacientes, la más frecuente fue la ITU, seguida de la infección del sitio quirúrgico y las bacteriemias secundarias, coincidiendo con lo descrito por otros autores (49). Además, en este trabajo se constató que alrededor de un cuarto de los pacientes infectados murieron durante la hospitalización, aumentando este porcentaje hasta un 32% en pacientes con bacteriemia. Generalmente, la mortalidad global de las infecciones por EPC es elevada, entre 18% y 60%, siendo mayor en pacientes con bacteriemia (179, 186). Recientemente, un metaanálisis concluyó que la mortalidad global de las infecciones por KPPC era del 42,14% frente al 21,16% de aquellos infectados por cepas no productoras de carbapenemasas. Asimismo, la mortalidad de los pacientes con bacteriemia o ITU fue del 54,30 y 13,52%, respectivamente; el 48,9% en los pacientes ingresados en la UCI y del 43,13% en aquellos que habían sido sometidos a trasplante de órganos sólidos (186). Estos resultados vienen a confirmar que los porcentajes van a estar condicionados por los factores del huésped (edad, inmunodepresión y enfermedades subyacentes), la infección (localización y gravedad) y el tratamiento antibiótico (retraso en el inicio de terapia adecuada y uso de monoterapia o terapia combinada) (18).

En los pacientes con infecciones por KPPC es importante conocer el patrón de resistencia para poder optimizar el tratamiento antimicrobiano tras el tratamiento empírico. Tal y como describen otros autores (106), nuestros aislados de OXA48KP presentaron un perfil de multiresistencia con producción de BLEE tipo CTXM-15, mostrando los mayores porcentajes de sensibilidad para colistina, gentamicina y amikacina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

DISCUSIÓN

El clon principal de OXA48KP fue ST15, coincidiendo con el clon epidémico de *K. pneumoniae* más frecuente descrito en España, junto con ST405 y ST11(106). Además, se detectó el clon ST29 en tres pacientes diferentes. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que describe este clon de *K. pneumoniae* productora de CTXM-15 y OXA-48 en España, ya que hasta la fecha, sólo se había notificado en Arabia Saudí (187) y China (188).

En cuanto al análisis de los factores de riesgo de colonización/infección por KPPC en los pacientes de nuestra serie, tanto el ambiente hospitalario como las características del paciente y los procedimientos realizados durante la hospitalización desempeñaron un papel importante. Coincidiendo con los resultados del metanálisis sobre los factores de riesgo de infección por KPPC donde se analizaron 16 estudios en los que participaron 3.627 pacientes. Identificaron como factores de riesgo asociados con la infección por KPPC: mayor duración de la estancia hospitalaria, ingreso en UCI, hospitalización previa, receptor de trasplante, uso de esteroides, ventilación mecánica y antibioterapia previa, entre otros (189).

De este modo, aunque no se pudo demostrar que la transmisión fuera de forma directa o indirecta, si se puede afirmar que los reingresos y las estancias hospitalarias prolongadas inevitablemente favorecen un mayor contacto con el ambiente contaminado, personal sanitario, pacientes colonizados/infectados y equipamiento hospitalario. Estudios previos han identificado la estancia prolongada como un factor de riesgo para la infección por KPPC (21, 190). De la misma manera, Papadimitriou-Oliveris *y col.* (39) demostraron que la duración de la estancia hospitalaria antes del ingreso en la UCI es un factor de riesgo independiente para la colonización por KPPC.

En relación a la identificación de la estancia hospitalaria como factor de riesgo de colonización rectal, una de las limitaciones del estudio fue la propia sistemática de la vigilancia activa, ya que ésta se realiza sólo después de la primera detección clínica de EPC en una planta o unidad, excepto en la UCI, por lo que no se pudo determinar exactamente el estatus de portador de los pacientes al ingreso hospitalario. Sin embargo, nuestros resultados son una prueba más de la influencia de la duración de la estancia en la adquisición de KPPC, ya que los pacientes del grupo colonizados presentaban claramente estancias más largas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

DISCUSIÓN

Además, pocos estudios han analizado la relación de la estancia hospitalaria con el desarrollo de infección por KPPC. Nosotros definimos el tiempo de riesgo como el número de días desde el ingreso hasta el desarrollo de la infección para los pacientes del caso y hasta el alta o exitus en los controles. Vergara-Lopez *y col.* (27) demostraron que el tiempo de riesgo fue la única variable asociada con la infección por *Klebsiella oxytoca* MR en el contexto de un brote en una UCI española. En nuestro estudio, sorprendentemente, los pacientes no infectados presentaron significativamente estancias más largas. Sin embargo, en los pacientes infectados la influencia de los traslados entre unidades hospitalarias sobrepasó a la de la estancia. Por lo tanto, la creación de una unidad hospitalaria específica para ingresar a los pacientes con KPPC, podría disminuir las colonizaciones/infecciones por esta bacteria en nuestro hospital.

La infección es típicamente una complicación tardía de la hospitalización que ocurre aproximadamente 2-4 semanas desde el ingreso (49). Nuestros pacientes desarrollaron la infección en una media de 23 días y el riesgo acumulado de infección aumentó durante los primeros 100 días de hospitalización. Por otro lado, en nuestro grupo de estudio, la tasa de infección fue del 30,5% en pacientes inicialmente colonizados, lo cual refleja la importancia de la colonización previa para el desarrollo de infección.

Sorprendentemente, se identificó el uso de corticoides como un factor de riesgo de colonización. Debido al amplio uso de estos fármacos en nuestro centro, éste podría ser un marcador del estado del paciente. En numerosos estudios se ha incluido la terapia con corticoides como un posible factor de riesgo para la adquisición de KPPC (190), pero en general no se ha detectado una significación estadística. Sin embargo, al incluir esta variable dentro de un metaanálisis se identificó como factor de riesgo para el desarrollo de infección por KPPC (189).

Es difícil establecer una relación causal entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencias a nivel individual. Sin embargo, cuando se analiza de manera global en un grupo de pacientes, numerosos estudios han demostrado que el consumo de antibióticos es un factor de riesgo para el desarrollo de resistencias (19–21, 30, 36, 190, 192–194). Nuestro análisis de los diferentes tipos de carbapenémicos, meropenem e imipenem mostraron que estos antibióticos se asociaban significativamente a colonización rectal por KPPC. La falta de una asociación significativa con ertapenem probablemente se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

DISCUSIÓN

debe al poco consumo del mismo en nuestro hospital. Además de los carbapenémicos, aminopenicilinas y penicilinas anti-pseudomónicas con o sin beta-lactamasa también se han identificado como factores de riesgo independientes (19–21, 30, 36, 190, 192–194). Nuestro análisis bivariado de cada grupo de antibióticos encontró asociación estadísticamente significativa, sin embargo ninguna de estas asociaciones se confirmó en el análisis multivariable. Este hallazgo puede estar condicionado por el bajo consumo de cada familia de antibióticos; de hecho, el uso de carbapenémicos fue seis veces mayor en el grupo de casos que en el grupo de control, mientras que el uso del total de antibióticos fue sólo tres veces mayor.

Además, los procedimientos invasivos (18, 19, 48) y dispositivos médicos comúnmente desempeñan un papel importante en el desarrollo de las infecciones nosocomiales y probablemente proporcionen un portal de entrada o incluso una fuente de infección en el paciente previamente colonizado. El bajo cumplimiento de las técnicas asépticas y la higiene de manos podría facilitar la transmisión de KPPC de superficies sucias a limpias (18). Como en otros estudios, la inserción previa de un catéter venoso central se asoció con la infección por KPPC en pacientes previamente colonizados (19,189).

En conclusión, el presente trabajo demuestra que la aplicación de medidas de control de la infección es clave para minimizar la diseminación intrahospitalaria de las EPC. Igualmente, se requiere de un abordaje multidisciplinar que incluya actuaciones adaptadas a los factores de riesgo identificados con el fin de disminuir la diseminación y la morbimortalidad asociada a la adquisición de este tipo de microorganismos MR.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

CONCLUSIONES

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

CONCLUSIONES

1. Desde el primer brote en octubre del 2013, se observó una diseminación clonal de OXA48KP en el CHUC, encontrándose en la actualidad en una situación de endemidad.
2. Los pacientes con infección por KPPC presentaban una media de edad de 70 años (rango: 41 -88 años), siendo la mayoría hombres. Un poco más de la mitad había ingresado recientemente en el hospital y tres cuartas partes habían recibido tratamiento antimicrobiano en los tres meses previos. Mayoritariamente estaban ingresados en servicios médicos y quirúrgicos, con largas estancias hospitalarias y uso de dispositivos médicos.
3. Las infecciones por OXA48KP fueron principalmente de origen nosocomial. No obstante, un porcentaje importante estaban relacionadas con la asistencia sanitaria.
4. OXA48KP produce un amplio rango de infecciones nosocomiales siendo las más frecuentes, la ITU, seguida de infección del sitio quirúrgico y bacteriemias secundarias.
5. Aproximadamente, uno de cada cuatro pacientes infectados fallecieron durante el ingreso, aumentando el porcentaje de fallecidos hasta un 32% en pacientes con bacteriemia.
6. Los aislados de OXA48KP mostraron un perfil de multiresistencia antibiótica con producción de BLEE tipo CTXM-15.
7. En el estudio de resistencia antibiótica, los antibióticos con mayores porcentajes de sensibilidad fueron colistina, gentamicina y amikacina.
8. El estudio de PFGE reveló la presencia de 8 tipos clonales diferentes, incluyéndose la mayoría (88%) en el clon principal P1.
9. En el estudio MLST, siete cepas mostraron un perfil alélico idéntico, asociado con ST15 y solamente una del tipo clonal P8 se asoció con ST29.

92

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

CONCLUSIONES

10. Se identificaron como factores de riesgo de colonización rectal: la estancia hospitalaria, el ingreso previo, el uso de corticoides y el tratamiento antibiótico previo.
11. Se identificaron como factores de riesgo de infección en pacientes con colonización rectal previa: el uso de catéter venoso central, los traslados entre unidades hospitalarias y el tiempo de riesgo.
12. Dada la magnitud del problema al que nos enfrentamos, consideramos conveniente establecer estrategias de vigilancia y prevención de las EPC basadas en los factores de riesgo identificados.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

ANEXO I.

Calidad de la evidencia y fortaleza o recomendaciones según los criterios GRADE
(*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* working group;
<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Clasificación de la calidad de la evidencia

- **Alta.** Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
- **Moderada.** Confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca a la estimación, pero hay un posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- **Baja.** La confianza en la estimación del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto
- **Muy bajo.** Muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente a la estimación de efecto.

Grado de recomendación

- **Fuerte.** Grandes diferencias entre lo deseable y las consecuencias indeseables.
Alta confianza en la magnitud de las estimaciones del efecto de las intervenciones sobre los resultados importantes.
- **Débil.** Pequeño beneficio neto y baja certeza para obtener el beneficio. Gran variabilidad en valores y preferencias, o incertidumbre en valores y preferencias.
Alto costo de una intervención.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

ANEXO II.

Publicaciones relacionadas.

A. Madueño, J. González García, M.M Alonso Socas, M.A Miguel, M. Lecuona

“Características y evolución clínica de las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo OXA-48 en un hospital de tercer nivel “

Aceptada el 18 de Septiembre del 2017 en la Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Pendiente de Publicación.

Carta de aceptación.

Date: Sep 18, 2017
To: "ANA MADUEÑO" ana_madueno@hotmail.com
From: "EIMC" eesserver@eesmail.elsevier.com
Reply To: "EIMC" eimc@elsevier.com
Subject: Ref.. EIMC-D-17-00167R1: Decisión artículo / Article decision

Apreciada Dra. Madueño:

Le comunicamos que su manuscrito "CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LAS BACTERIEMIAS POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA TIPO OXA-48 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL Clinical features and outcomes of bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in a tertiary hospital" ha sido aceptado para publicación en *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.

Puesto en marcha el proceso editorial, le informamos de que más adelante le enviaremos las pruebas de autor por correo electrónico con un fichero adjunto en formato PDF.

Agradecemos la confianza depositada en esta revista y le animamos a seguir colaborando con nosotros.

Reciba un cordial saludo,

Montse Valero
Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

**CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LAS BACTERIEMIAS POR
KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS
TIPO OXA-48 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Clinical features and outcomes of bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in a tertiary hospital

Palabras clave: K.pneumoniae, OXA-48, carbapenemasa, bacteriemia

Keywords: K.pneumoniae, OXA-48, carbapenemase, bacteraemia

Resumen

Introducción: El manejo de las bacteriemias por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (KPOXA-48) es complicada por las escasas opciones terapéuticas y la alta mortalidad. El objetivo del estudio fue describir las características clínicas de bacteriemia por KPOXA-48 entre octubre 2013-diciembre 2016.

Material y métodos: Se recogieron de las historias clínicas las variables a analizar. La producción de carbapenemasas se confirmó mediante métodos fenotípicos y moleculares.

Resultados: Se incluyeron 38 pacientes con bacteriemia, mayoritariamente de origen nosocomial [n=31]. Un alto porcentaje de las bacteriemias [n=26] fueron secundarias, principalmente de origen urinario [n=11]. Todos los aislamientos eran multirresistentes con producción de CTXM-15 y OXA-48. La mortalidad cruda con antibioterapia dirigida adecuada fue del 0% y en inadecuada 55% ($p=0,0015$).

Conclusiones: Se pone en manifiesto la importancia de identificar este mecanismo de resistencia, los factores del paciente, tipo de bacteriemia y la adecuación de la estrategia terapéutica en la evolución clínica.

97

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

Abstract

Introduction: Limited therapeutic options and high mortality associated make the management of OXA-48-producing *K. pneumoniae* (KPOXA-48) bacteraemia complicated. The aim of the study was to describe clinical characteristics of KPOXA-48 bacteraemia between October 2013 and December 2016.

Material and methods: Data of patients were collected from medical records. Carbapenemase production was confirmed by phenotypic and molecular methods.

Results: 38 patients with bacteraemia were included, mainly classified as hospital-acquired [n = 31]. Among secondary bacteraemia [n = 26], the most common source was urinary tract [n = 11]. All strains presented multidrug-resistant profile with CTXM-15 and OXA-48 production. Mortality during hospitalization with adequate targeted antibiotic therapy was 0% and in inadequate 55% ($p = 0.0015$).

Conclusions: This study highlights the importance of identifying resistance mechanism, factors of patient, type of bacteremia and adequacy of antibiotic therapy in the outcome of bacteremia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

Introducción

La bacteriemia es una entidad clínica que, sin ser la más frecuente, se asocia a una elevada morbimortalidad (1). Además, se ha añadido el problema de los microorganismos multirresistentes, donde destaca la rápida propagación de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (2). Actualmente en España, se observa una diseminación interregional, con predominio de *K. pneumoniae* productoras de OXA-48 (KPOXA-48) y VIM (3). Éstas con frecuencia adquieren un perfil de multirresistencia (4), por lo que se asocian a un alto fracaso terapéutico y mortalidad con tasas cerca del 50% en bacteriemias (5). El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas y terapéuticas, así como la mortalidad cruda intrahospitalaria de los pacientes con bacteriemia por KPOXA-48 diagnosticadas en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos

Situación

Estudio retrospectivo realizado en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Tenerife, España), hospital de tercer nivel con población de referencia de 446.253 habitantes. Desde el primer brote de KPOXA-48 a finales del 2013, la diseminación intrahospitalaria fue clonal, encontrándose en la actualidad en una situación de endemidad de KPOXA-48. Desde entonces, se realiza un Programa de Vigilancia (4) que consiste en la toma de muestra rectal en pacientes de las plantas con algún caso positivo y sistemáticamente en los ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes adultos (> 18 años) con bacteriemia por KPOXA-48, desde octubre 2013 hasta diciembre 2016, considerándose el primer episodio de bacteriemia por el mismo microorganismo. Además, se recogieron variables de las historias clínicas para evaluar su influencia en la evolución clínica del paciente. Las bacteriemias se clasificaron como nosocomiales o adquiridas en la comunidad y se definió el origen de la infección según los criterios de los CDC (196). En base a las recomendaciones actuales (7), se definió antibioterapia adecuada dos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

antibióticos activos *in vitro*, que incluyese un carbapenem con CMI ≤ 8 mg/L. Se consideró tratamiento inadecuado con un solo fármaco o en terapia combinada, cuando solamente uno o ninguno mostraba sensibilidad *in vitro*. Del mismo modo, se consideró tratamiento inadecuado si las dosis utilizadas eran inferiores a las recomendadas según la función renal del paciente.

Estudio microbiológico

Las muestras se procesaron mediante el analizador automático de hemocultivo BacT/ALERT® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). La identificación y el antibiograma se realizó con el sistema Vitek-II® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Posteriormente, se comprobó la sensibilidad a los carbapenem por E-test y se confirmó la producción de carbapenemasas con el método fenotípico de los discos e inhibidores. El estudio de sensibilidad se realizó de acuerdo a los criterios del CLSI (8). Por último, en el Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Madrid) se detectaron los genes de carbapenemasas y β -lactamasas de espectro extendido mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

Análisis estadístico

Se compararon las variables continuas con el método de Mann-Whitney U y las variables categóricas mediante la prueba del chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Se consideró un valor de $p < .05$ estadísticamente significativo. Todos los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS 17.0 (IBM-SPSS Inc, Armonk, NY).

Resultados

Características clínicas y epidemiológicas

Se incluyeron 38 pacientes con edad media de 66 años. El 89% (34/38) de los pacientes estaban colonizados a nivel rectal por KPOXA-48. Además, el 68% (26/38) presentaba al menos una enfermedad subyacente. En el momento del diagnóstico de bacteriemia, los pacientes estaban ingresados principalmente en unidades médicas y quirúrgicas. La mortalidad cruda intrahospitalaria fue del 37%. La media de días entre el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

primer hemocultivo positivo hasta la fecha de la muerte fue de 18 días. Entre los factores de riesgo para desarrollar bacteriemia destacan el uso de dispositivos como sonda y catéter venoso central (Tabla 1).

Las bacteriemias fueron principalmente nosocomiales (32/38, 84%) y secundarias, mayoritariamente de origen urinario (11/38, 29%). Por otro lado, todos los pacientes con bacteriemias comunitarias habían ingresado en los últimos 3 meses; además, 2 de ellos estaban institucionalizados.

Características microbiológicas

Todos los aislamientos fueron positivos para *bla*_{OXA-4} y productoras de β -lactamasas de espectro extendido tipo CTXM-15. Presentaron un perfil de multirresistencia, a excepción de una, definida como panresistente (9). En general, los antibióticos más sensibles fueron colistina, amikacina y gentamicina (Tabla 2). Además, 30 aislamientos mostraron una CMI ≤ 8 mg/L para al menos uno de los carbapenem: imipenem [n= 28 (74%)], meropenem [n=16 (44%)] y ertapenem [n=7 (18%)].

Tratamiento

En el 53% de los casos, la antibioterapia empírica fue adecuada. En cuanto la antibioterapia dirigida, esta fue adecuada en el 35% de los pacientes, siendo inadecuada en el 65% de los casos. La mortalidad intrahospitalaria fue del 55% (12/22) en el grupo de pacientes en el que la antibioterapia dirigida había sido inadecuada, no habiendo fallecido ningún paciente con tratamiento dirigido adecuado (0/12) ($p = 0,0015$) (Tabla 1).

Discusión

Existen poco estudios sobre la experiencia con bacteriemias por KPOXA-48. El presente estudio aporta nuevos datos sobre las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas y terapéuticas de las bacteriemias por KPOXA-48, en un contexto de endemicidad de un hospital.

La mortalidad global de las infecciones por EPC es generalmente elevada (5,10). Sin embargo existe una variabilidad entre los datos de mortalidad publicados. Por ejemplo, en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

un estudio español (11) la mortalidad durante el ingreso de las bacteriemias por enterobacterias productoras de OXA-48 fue del 65%. Recientemente, en el metaanálisis (5) sobre las infecciones producidas por *K. pneumoniae* productoras de carbapanemasa sitúa la mortalidad cruda en bacteriemias en un 54,30% (rango 47.51–61.02). Además, la mortalidad se relaciona con factores del huésped, la infección y el tratamiento antibiótico (12).

En nuestro trabajo, la mortalidad cruda intrahospitalaria fue del 37%, inferior a los datos publicados. Esto podría ser debido a diversos factores. En primer lugar, nuestros pacientes presentaban una baja comorbilidad, sin enfermedades subyacentes graves y con nivel gravedad de la infección moderado. En segundo lugar, el origen infeccioso de nuestra cohorte de bacteriemias era predominantemente de bajo inóculo o infecciones en las que se podía lograr un control del foco.

El tratamiento antibiótico definitivo, junto al control del foco de infección y la rápida instauración de una antibioterapia empírica eficaz, son los factores determinantes que condicionan la mortalidad por este tipo de infecciones (7,12). Sin embargo, actualmente, el tratamiento antibiótico definitivo en infecciones graves por KPC sigue siendo controvertido, debido al número limitado de opciones terapéuticas y la falta de ensayos clínicos aleatorizados. Recientemente, el grupo de trabajo de Paño-Pardo JR. (13), demostró que el tratamiento combinado se asociaba a una menor mortalidad únicamente en aquellos pacientes gravemente enfermos, en los que el riesgo de mortalidad es muy elevado. En enfermos menos graves, el uso de terapia combinada no parece mostrar ventajas frente a la monoterapia en términos de mortalidad. En contraposición con estos resultados, en nuestro trabajo, el uso de terapia combinada se asoció, de manera significativa, a una menor mortalidad.

Por otro lado, en relación a las características microbiológicas, coincidiendo con otras series de casos publicados (11,14), nuestros aislados presentaron una alta resistencia *in vitro* a todos los antibióticos, manteniéndose con mayores porcentajes de actividad para colistina, amikacina y gentamicina.

Asimismo, el conocimiento de los factores de riesgo asociados a las infecciones por EPC ayudaría a la mejorar la prevención y el manejo clínico. Tal y como describen diversos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

autores (14,15), nuestros pacientes presentaban una larga estancia hospitalaria, uso de procedimientos invasivos, cirugía previa y colonización de KPOXA-48 a nivel rectal, lo que ayudó en la orientación del tratamiento empírico.

Las limitaciones del estudio son inherentes a su diseño retrospectivo y al bajo número de pacientes incluidos. Adicionalmente, el seguimiento limitado al tiempo de estancia hospitalaria y el análisis de la mortalidad cruda intrahospitalaria, podría sobrestimar la supervivencia. Por último, las escasas variables recogidas en relación a la respuesta al tratamiento, dificultan la evaluación de la eficacia del mismo.

En conclusión, este estudio muestra cómo la carbapenemasa tipo OXA-48 puede estar involucrada en bacteriemias de origen nosocomial. Este estudio pone en manifiesto la importancia de sospechar e identificar este mecanismo de resistencia así como los factores de riesgo del paciente, el tipo de bacteriemia y la adecuación de la estrategia terapéutica en la evolución clínica de la bacteriemia. De igual modo, teniendo en cuenta la gravedad de la infección, la identificación de los portadores y el refuerzo de las prácticas de control de la infección es de vital importancia para evitar la propagación de estas bacterias.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

Bibliografía

1. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. N Engl J Med 1999; 340:207-14.
2. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo R A., Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infect Dis. 2013; 13(9):785–96.
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. 2015;(May):1–18.
4. Comunidad de Madrid. Plan de prevención y control frente a la infección por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC) en la Comunidad de Madrid. (Consultada en Abril 2017). Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DPLAN+PREV+ENCION+Y+CONTROL+EPC+CM_v1_sept+2013.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352838664739&ssbinary=true
5. 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 Mar 29;16(1):18.
6. Definitions S. 2016. CDC/NHSN Surveillance definitions for specific types of infections. (Consultada en Abril 2017). Disponible en: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf
7. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. ; Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). Executive summary of the diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 May;33(5):338-41.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-fourth Informational Supplement M100-S24. CLSI, Wayne, PA, USA, 2014.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18:268-281.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

10. Viale P, Giannella M, Lewis R, Trecarichi EM, Petrosillo N, Tumbarello M. Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 1053–1063.
11. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Feb; 19(2):E72-9.
12. Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* Dec 2014.;32 Suppl 4:41-48.
13. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al; REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jul;17(7):726-734.
14. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, Qing Y, Li Y, Qiu J. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist*. 2017 Jul 27.
15. Madueño A, González García J, Ramos MJ, Pedroso Y, Díaz Z, Oteo J, et al. Risk factors associated with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* fecal carriage: A case-control study in a Spanish tertiary care hospital. *Am J Infect Control*. 2017 Jan 1; 45(1): 77-79.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

Tabla 1. Características de los pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* OXA-48 durante la hospitalización.

| Demográficos | Total (n=38) | Pacientes que sobrevivieron (n=24) | Pacientes que fallecieron* (n=14) |
|--|-----------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Edad, años, media \pm SD | 66 \pm 15 | 69 \pm 14 | 66 \pm 16 |
| Sexo, masculino n (%) | 25 (66) | 17 (71) | 8 (57) |
| Institucionalizado n (%) | 3 (8) | 3 (12) | 0 (0) |
| Ingreso hospitalario previo (%) ^b | 23 (61) | 14 (58) | 9 (64) |
| Unidad de hospitalización, n (%) | | | |
| Médica | 15 (39) | 8 (33) | 7 (50) |
| Intensiva | 8 (21) | 3 (12) | 5 (36) |
| Quirúrgica | 15 (39) | 13 (54) | 2 (14) |
| Estancia hospitalaria, días, media \pm SD ^a | 53,5 \pm 41,6 | 60,6 \pm 48,1 | 41,7 \pm 25,1 |
| Días hasta bacteriemia, media \pm SD | 29,8 \pm 46,2 | 33,1 \pm 55,7 | 24,2 \pm 22,8 |
| Ingreso en UCI (%)^c | 7 (18) | 3 (12) | 4 (29) |
| Comorbilidades, n (%) | | | |
| Neoplasia | 14 (37) | 9 (38) | 5 (36) |
| Hepatitis/cirrosis | 3 (8) | 2 (8) | 1 (7) |
| Insuficiencia renal crónica | 7 (18) | 5 (21) | 2 (14) |
| Diabetes mellitus | 14 (37) | 12 (50) | 2 (14) |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica | 2 (5) | 1 (4) | 1 (7) |
| Índice de Charlson , media \pm SD | 4 \pm 2,4 | 4 \pm 2,6 | 4 \pm 1,9 |
| Factores de riesgo n (%) | | | |
| Cirugía ^d | 16 (42) | 10 (42) | 6 (43) |
| Catéter venoso central | 27 (71) | 16 (67) | 11 (79) |
| Ventilación mecánica | 9 (24) | 4 (17) | 5 (36) |
| Sonda vesical | 31 (82) | 19 (79) | 12 (86) |
| Origen de la bacteriemia, n (%) | | | |
| Primaria | 5 (13) | 3 (12) | 2 (14) |
| Asociada a catéter | 7 (16) | 6 (25) | 1 (7) |
| Bacteriemias secundarias | 26 (71) | 15 (62) | 11 (78) |
| Urinario | 11 (43) | 9 (60) | 2 (18) |
| Quirúrgico | 4 (15) | 2 (13) | 2 (18) |
| Respiratorio | 4 (15) | 2 (13) | 2 (18) |
| Intraabdominal | 4 (15) | 1 (7) | 3 (28) |
| Otras | 3 (12) | 1 (7) | 2 (18) |
| Tratamiento antibiótico empírico (n=34) | | | |
| Adecuado | 18 (53%) | 13 (72) | 5 (28) |
| Inadecuado | 16 (47%) | 9 (56) | 7 (44) |
| Tratamiento antibiótico dirigido (n=34) ^e | | | |
| Adecuado | 12 (35%) | 12 (100) | 0 (0) |
| Inadecuado | 22 (65%) | 10 (45) | 12 (55) |

106

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

Valor de p no significativo para todas las comparaciones, excepto para **tratamiento antibiótico dirigido adecuado vs inadecuado ($p=0,0015$)**.

* Mortalidad cruda intrahospitalaria

^a Excluido un paciente por permanecer ingresado en el momento del estudio.

^b Tres meses antes del episodio de la bacteriemia.

^c En el momento de la bacteriemia o justo después.

^d 30 días antes de la bacteriemia.

^e Excluidos 4 pacientes porque no recibieron tratamiento antibiótico: bien por fallecimiento antes del resultado del hemocultivo ($n=2$) o porque se consideró como bacteriemia transitoria ($n=2$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

ANEXOS

Tabla 2. Porcentajes de sensibilidad frente a los antibióticos testados.

| Antibióticos | Sensibilidad n (%) | CMI (rango) | CMI ₅₀ | CMI ₉₀ |
|-----------------------------------|--------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| Colistina (n=37) | 31 (84) | 0,125 → ≥ 16 | ≤ 0,5 | ≤ 0,5 |
| Fosfomicina (n= 34) | 8 (24) | ≤16 → ≥256 | 64 | ≥ 256 |
| Tigeciclina (n=38) | 11 (29) | ≤0,5 → ≥8 | 4 | ≥ 8 |
| Imipenem * (n=38) | 6 (16) | 0,25 → ≥32 | 4 | ≥ 16 |
| Meropenem * (n=37) | 6 (17) | 0,5 → ≥32 | 16 | ≥ 32 |
| Ertapenem* (n=38) | 0 (0) | 1 → ≥32 | ≥ 16 | ≥ 32 |
| Amikacina (n=36) | 26 (72) | ≤2 → ≥ 64 | 4 | ≥ 64 |
| Gentamicina (n=38) | 27 (71) | ≤1 → ≥16 | ≤ 1 | ≥ 16 |
| Tobramicina (n=30) | 3 (10) | 1 → ≥16 | ≥ 16 | ≥ 16 |
| Trimetropim/sulfametoxazol (n=38) | 0 (0) | ≤20 → ≥320 | ≥ 320 | ≥ 320 |
| Ciprofloxacino (n=38) | 0 (0) | 1 → ≥4 | ≥ 4 | ≥ 4 |

* Resultados obtenidos por E-test.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell D y B. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 8th ed. Elsevier Saunders; 2016.
2. James H. Jorgensen, Michael A. Pfaller, Karen C. Carroll, Guido Funke, Marie Louise Landry, Sandra S. Richter, David W. WW, editor. Manual of Clinical Microbiology. 11th ed. ASM PRESS; 2015.
3. Mandell G.L., Bennett J. E. DR. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 7th ed. 2002.
4. Koebnik R, Locher K, Van Gelder P. Structure and function of bacterial outer membrane proteins: barrels in nutshell. Mol Microbiol. 2000;37:239–53.
5. Comunidad de Madrid. Plan de prevención y control frente a la infección por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC) en la Comunidad de Madrid [Internet]. [cited 2016 Jul 23]. Available from: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%252Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%253DPLAN+PREVENCI%25C3%2593N+Y+CONTROL+EPC+CM_v1_sept+2013.pdf&blobheadervalue2=language
6. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. N Engl J Med. 2014;370:1198–208.
7. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. [Internet]. Estudio EPINE-EPPS. 2015 [cited 2017 Feb 2]. Available from: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE 2015 INFORME GLOBAL DE ESPAÑA RESUMEN.pdf>
8. Courvalin Patrice, Leclercq Roland LBR, editor. Antibiógram. ASM PRESS; 2010.
9. Wilke MS, Lovering AI, Strynadka NC. β -Lactam antibiotic resistance: A current structural perspective. Curr Opin Microbiol. 2005;8:525–33.
10. Ambler R. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc L B Biol Sci. 1980;289:321–31.
11. Bush K. Recent developments in beta-lactamase research and their implications for the future. Rev Infect Dis. 1988;10:681–90.
12. Bush K, Jacoby GA, Medeiros A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:1211–33.
13. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:969–76.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

14. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detection of resistance phenotypes in gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;2:524–34.
15. Bonnet R. Growing group of extended spectrum: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agent Chemother*. 2004;48:1–14.
16. Pagés J, James C, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:893–903.
17. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med*. 2015;277:501–12.
18. Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:41–8.
19. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenberk K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant K.pneumoniae. *Am J Infect Control*. 2012;40:421–5.
20. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vrtzili S, Chelvatzoglou FC, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1124–30.
21. Patel G, Huprikar S, Factor S, Jenkins S, Calfee D. Outcomes of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:1099–106.
22. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E. Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1488–95.
23. Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S, Mishali H, Fridental I, Rubinovitch B, et al. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in post-acute-care facilities in Israel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:845–53.
24. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon A, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect*. 2010;74:344–9.
25. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, Patel G, Banach DB, Phillips M, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:809–17.
26. Debby B, Ganor O, Yasmin M, David L, Nathan K, Llana T, et al. Epidemiology of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae colonization in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:1811–7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

27. Vergara-López S, Domínguez M, Conejo M, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. Lessons from an outbreak of metallo- β -lactamase- producing *Klebsiella oxytoca* in an intensive care unit : the importance of time at risk and combination therapy. *J Hosp Infect.* 2015;89:123–31.
28. Magiorakos, Anna-Pelagia Struelens M, Jasir A, Group. E working. ECDC TECHNICAL REPORT: Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2011 [cited 2017 May 23]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf
29. Kwak YG, Choi S-H, Choo EJ, Chung J-W, Jeong J-Y, Kim NJ, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microb Drug Resist.* 2005;11:165–9.
30. Gasink L, Edelstein P, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman N. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemas-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:1180–5.
31. Kritsotakis E, Tsioutis C, Roubelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1383–91.
32. Endimiani A, Depasquale JM, Forero S, Perez F, Hujer AM, Roberts-pollack D, et al. Emergence of bla KPC -containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital : a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:1102–10.
33. Gregory CJ, Llata E, Stine N, Gould C, Santiago LM, Vazquez GJ, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:476–84.
34. Perez F, Endimiani A, Ray AJ, Decker BK, Wallace CJ, Hujer KM, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system : impact of post-acute care facilities on dissemination. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1807–18.
35. Schechner V, Kotlovsky T, Tarabeia J, Kazma M, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Predictors of rectal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) among patients with known CRE carriage at their next hospital encounter. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:497–503.
36. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:666–71.
37. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

- Predictors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Acquisition among Hospitalized Adults and Effect of Acquisition on Mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1028–33.
38. Paltansing S, Vlot JA, Kraakman MEM, Mesman R, Bruijning ML, Bernards AT, et al. Extended-Spectrum Enterobacteriaceae among Travelers from the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2014;19:1206–13.
39. Papadimitriou-Oliveris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2976–81.
40. Daikos G, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agent Chemother.* 2009;53:1868–73.
41. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Papas V, Pitsiolis T, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2013;39:1253–61.
42. Soubirou J, Gault N, Alfaiate T, Lolom I, Tubach F, Andreumont A, et al. Ventilator associated pneumonia due to carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in an intensive care unit without carbapenemase-producing Enterobacteriaceae or epidemic *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis.* 2014;46:215–20.
43. Leavitt A, Navon-venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains in an Israeli Hospital. *Antimicrob Agent Chemother.* 2007;51:3026–9.
44. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, Hines DW, Spear JB, Petrak R, et al. The Importance of Long-term Acute Care Hospitals in the Regional Epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1246–52.
45. Jeon MH, Choi SH, Kwak YG, Chung JW, Lee SO, Jeong JY, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62:402–6.
46. Lee G, Lawson K, Burgess D. Clinical epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in community hospitals: a case-case-control study. *Ann Pharmacother.* 2013;47:1115–21.
47. Correa L, Martino MDV, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Silva CV, et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infect Dis.* 2013;13:80.
48. Prabaker K, Lin M, McNally M, Cherabuddi K, Ahmed S, Norris A, et al. Transfer from high-acuity long-term care facilities is associated with carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multihospital study.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

- Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:1193–9.
49. 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.
 50. Tzouveleki 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.
 51. Borer A, Odes LS, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable Mortality Rate for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;30:972–6.
 52. Organización Mundial de la Salud (OMS). Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía Práctica. [Internet]. 2003 [cited 2017 May 12]. Available from: <http://vincat.gencat.cat/web/.content/minisite/vincat/documents/manuals/manual-oms.pdf>
 53. López-Cerero L, Almirante B. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Reservoirs and transmission mechanisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin. Elsevier;* 2014;32:10–6.
 54. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006;6:130.
 55. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:589–603.
 56. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6:671–83.
 57. Muñoz-Price L, Poirel L, Bonomo R, Schwaber M, Daikos G, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:785–96.
 58. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: What should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:17–23.
 59. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:413–31.
 60. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clin Infect Dis.* 2004;39:55–60.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

61. Patel G, Bonomo RA. “Stormy waters ahead”: Global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol.* 2013;4:1–17.
62. Bonnin RA, Nordmann P, Potron A, Lecuyer H, Zahar JR, Poirel L. Carbapenem-hydrolyzing GES-type extended-spectrum β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(1):349–54.
63. Castanheira M, Mendes RE, Timothy R, Gales AC, Jones RN. Emergence of the Extended-Spectrum β -Lactamase GES-1 in a *Pseudomonas aeruginosa* Strain from Brazil: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Emergence of the Extended-Spectrum β -Lactamase GES-1 in a *Pseudomonas aeruginosa* Strain from. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2344–6.
64. Jeong SH, Bae IK, Kim D, Hong SG, Song JS, Lee JH, et al. First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates producing GES-5 and SHV-12 extended-spectrum β -lactamases in Korea. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4809–10.
65. Lee CM, Liao CH, Lee W Sen, Liu YC, Mu JJ, Lee MC, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K. pneumoniae* sequence type 11 in Taiwan in 2011. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5016–22.
66. Ma L, Lu PL, Kristopher Siu L, Hsieh MH. Molecular typing and resistance mechanisms of imipenem-non-susceptible *klebsiella pneumoniae* in Taiwan: Results from the Taiwan surveillance of antibiotic resistance (TSAR) study, 2002-2009. *J Med Microbiol.* 2013;62:101–7.
67. Pournaras S, Köck R, Mossialos D, Mellmann A, Sakellaris V, Stathopoulos C, et al. Detection of a phylogenetically distinct imp-type metallo- β -lactamase, imp-35, in a cc235 *pseudomonas aeruginosa* from the dutch-german border region (euregio). *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1271–6.
68. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:440–58.
69. Fukigai S, Alba J, Kimura S, Iida T, Nishikura N, Ishii Y, et al. Nosocomial outbreak of genetically related IMP-1 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a general hospital in Japan. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29:306–10.
70. Mendes RE, Bell JM, Turnidge JD, Yang Q, Yu N, Sun Z, et al. Carbapenem-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* in China and detection of a conjugative plasmid (blaKPC-2 plus qnrB4) and a blaIMP-4 gene. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:798–9.
71. Peleg A, Franklin C, Bell J, Spelman D. Dissemination of the metallo- β -lactamase gene bla IMP 4 among gram negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1549–56.
72. Aktas Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:695–6.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

73. Daoud Z, Hobeika E, Choucair A, Rohban R. Isolation of the first metallo-beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in Lebanon. *Rev Esp Quim.* 2008;21:123–6.
74. Lincopan N, Mcculloch JA, Reinert C, Gales AC, Mamizuka EM. First Isolation of Metallo- β -Lactamase-Producing Multiresistant. 2005;43:516–9.
75. Rolli M, Damiano C, Pizzolante M, Teresa M. The Importance of a Proper Aetiological Diagnosis in the Management of Patients with Invasive Mycoses: A Case Report of a Brain Abscess by *Scedosporium apiospermum*. 2011;317–22.
76. Dixon N, Fowler RC, Yoshizumi A, Horiyama T, Ishii Y, Harrison L, et al. IMP-27, a Unique Metallo- β -Lactamase Identified in Geographically Distinct Isolates of *Proteus mirabilis*. 2016;60:6418–21.
77. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: A last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis.* Elsevier Ltd; 2011;11:381–93.
78. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: Conclusions from a meeting of national experts. *Eurosurveillance.* 2010;15:1–13.
79. Ktari S, Arlet G, Mnif B, Gautier V, Mahjoubi F, Jmeaa M Ben, et al. Emergence of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing VIM-4 metallo- β -lactamase, CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase, and CMY-4 AmpC β -lactamase in a Tunisian University Hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:4198–201.
80. Yong D, Choi YS, Roh KH, Kim K, Park YH, Yum JH, et al. Increasing Prevalence and Diversity of Metallo- β -Lactamases in *Pseudomonas* spp ., *Acinetobacter* spp ., and Enterobacteriaceae from Korea. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1884–6.
81. Marcano D, Pasterán F, Rapoport M, Faccione D, Ugarte C, Salgado N, et al. First isolation of a VIM-producing *Klebsiella pneumoniae* from a seven-year-old child in Venezuela. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2:241–4.
82. Struelens M, Monnet D, Magiorakos A, Santos O'Connor F, Giesecke J, Participants. EN-1 S. New Delhi metallo- β -lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. *Euro Surveill.* 2010;15:1–10.
83. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1791–8.
84. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: The phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1597–606.
85. Matar GM, Cuzon G, Araj GF, Naas T, Corkill J, Kattar MM, et al. Oxacillinase-mediated resistance to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* from Lebanon. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:887–8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

86. Potron A, Poirel L, Bussy F, Nordmann P. Occurrence of the carbapenem-hydrolyzing β -lactamase gene bla OXA-48 in the environment in Morocco. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5413–4.
87. Cuzon G, Naas T, Lesenne A, Benhamou M, Nordmann P. Plasmid-mediated carbapenem hydrolysing OXA-48 β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Tunisia. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:90–3.
88. Moquet O, Bouchiat C, Kinana A, Seck A, Arouna O, Bercion R, et al. Class D OXA-48 carbapenemase in multidrug-resistant enterobacteria, Senegal. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:143–4.
89. Lascols C, Peirano G, Hackel M, Laupland KB, Pitout JDD. Surveillance and molecular epidemiology of *klebsiella pneumoniae* isolates that produce carbapenemases: First report of OXA-48-like enzymes in North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:130–6.
90. Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, Bell JM, Jones RN, Mendes RE. Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1274–8.
91. Poirel L, Castanheira M, Carrër A, Rodriguez CP, Jones RN, Smayevsky J, et al. OXA-163, an OXA-48-related class D β -lactamase with extended activity toward expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2546–51.
92. Mathers AJ, Hazen KC, Carroll J, Yeh AJ, Cox HL, Bonomo RA, et al. First clinical cases of OXA-48-producing carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* in the united states: The “menace” arrives in the new world. *J Clin Microbiol.* 2013;51:680–3.
93. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 2]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016.pdf>
94. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance.* 2015;18:1–18.
95. Tsakris A, Kristo I, Poulou A, Markou F, Ikonomidis A, Pournaras S. First occurrence of KPC-2-possessing *Klebsiella pneumoniae* in a Greek hospital and recommendation for detection with boronic acid disc tests. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1257–60.
96. Cantón R, Bryan J. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. Part 2: stewardship initiatives. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10:1375–7.
97. Giakkoupi P, Papagiannitsis CC, Miriagou V, Pappa O, Polemis M, Tryfinopoulou K, et al. An update of the evolving epidemic of blaKPC-2-carrying *Klebsiella*

117

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

- pneumoniae in Greece (2009-10). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1510–3.
98. Giani T, D'Andrea MM, Pecile P, Borgianni L, Nicoletti P, Tonelli F, et al. Emergence in Italy of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 producing KPC-3 carbapenemase. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3793–4.
99. Agodi A, Voulgari E, Barchitta M, Politi L, Koumaki V, Spanakis N, et al. Containment of an outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3986–9.
100. Castanheira M, Mendes RE, Woosley LN, Jones RN. Trends in carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. from Europe and the Americas: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2007-09). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1409–11.
101. Tórtola MT, Lavilla S, Miró E, González JJ, Larrosa N, Sabaté M, et al. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two *Enterobacteriaceae* isolates in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3492–4.
102. Tato M, Coque TM, Ruíz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of *Enterobacteriaceae* infection involving VIM-1 metallo-beta-lactamase in Spain: toward endemicity? *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1171–8.
103. 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.
104. Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in *Enterobacteriaceae* isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32:253–9.
105. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:6344–7.
106. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3406–12.
107. Pérez-Llarena FJ, Fernández A, Zamorano L, Kerff F, Beceiro A, Aracil B, et al. Characterization of a novel IMP-28 metallo-beta-lactamase from a Spanish *Klebsiella oxytoca* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4540–3.
108. Conejo MC, Domínguez MC, López-Cerero L, Serrano L, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Isolation of multidrug-resistant *Klebsiella oxytoca* carrying blaIMP-8, associated with OXY hyperproduction, in the intensive care unit of a community

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

- hospital in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1071–3.
109. Solé M, Pitart C, Roca I, Fàbrega A, Salvador P, Muñoz L, et al. First description of an *Escherichia coli* strain producing NDM-1 carbapenemase in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4402–4.
110. Oteo J, Domingo-García D, Fernández-Romero S, Saez D, Guiu A, Cuevas O, et al. Abdominal abscess due to NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *J Med Microbiol.* 2012;61:864–7.
111. Gil-Romero Y, Sanz-Rodríguez N, Almagro-Moltó M, Gómez-Garcés JL. Nueva descripción en España de un portador de *Klebsiella pneumoniae* productora de una carbapenemasa NDM-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin. SEGO;* 2013;31:418–9.
112. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, et al. Emergence of blaKPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1608–14.
113. Gómez-Gil MR, Paño-Pardo JR, Romero-Gómez MP, Gasior M, Lorenzo M, Quiles I, et al. Detection of KPC-2-producing *Citrobacter freundii* isolates in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2695–7.
114. Pitart C, Solé M, Roca I, Fàbrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4398–401.
115. Oteo J, Hernández JM, Espasa M, Fleites A, Sáez D, Bautista V, et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:317–21.
116. Galán-Sánchez F, Ruiz del Castillo B, Marín-Casanova P, Rodríguez-Iglesias M. Characterization of blaOXA-48 in *Enterobacter cloacae* clinical strains in southern Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:584–5.
117. Torres E, López-Cerero L, Del Toro MD, Pascual Á. First detection and characterization of an OXA-48-producing *Enterobacter aerogenes* isolate. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:469–70.
118. Birgand G, Moore LSP, Bourigault C, Vella V, Holmes AH, Lucet J. Measures to eradicate multidrug-resistant organism outbreaks: How much does it cost? *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:162.e1-9.
119. Lutgring JD, Limbago BM. The Problem of Carbapenemase-Producing-Carbapenem-Resistant- Enterobacteriaceae Detection. *J Clin Microbiol.* 2016;54:529–34.
120. Rossolini G. Extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an emerging challenge for clinicians and healthcare systems. *J Intern Med.* 2015;277:528–31.
121. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

- ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014. 1-55 p.
122. Love G, Gezonhthompson D, Rogers K, Hatch T. Relation of intensity of staphylococcal infection in newborn infants to contamination of nurses' hands and surrounding environment. *Pediatrics*. 1963;32:956–65.
123. Casewell MW. Survival of multiply-resistant and other Gram-negative Klebsiella aerogenes bacilli on finger-tips. *J Hosp Infect*. 1983;4:350–60.
124. Sanderson P, Weissler S. Recovery of coliforms patients: activities from the hands of nurses leading to contamination. *J Hosp Infect*. 1992;21:85–93.
125. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care [Internet]. World Health Organization. 2009 [cited 2017 Mar 1]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf
126. Grice E, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2013;9:244–53.
127. Casewell M, Phillips I. Hands as route of transmission for Klebsiella species. *Br Med J*. 1977;2:1315–7.
128. Adams B, Marrie T. Hand carriage of aerobic Gram-negative rods by health care personnel. *J Hyg*. 1982;89:23–31.
129. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger T. Bacterial Contamination of the Hands of Hospital Staff During Routine Patient Care. *Arch Intern Med*. 1999;159:821–6.
130. Morgan DJ, Liang SY, Smith CL, Johnson JK, Harris AD, Furuno JP, et al. Frequent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:716–21.
131. Musa E, Desai N. The survival inoculated of *Acinetobacter calcoaceticus* on fingertips and on formica. *J Hosp Infect*. 1990;15:219–27.
132. Fagernes M, Lingaas E. Factors interfering with the microflora on hands: a regression analysis of samples from 465 healthcare workers. *J Adv Nurs*. 2011;67:297–307.
133. Mcneil SA, Foster CL, Hedderwick SA, Kauffman CA. Effect of Hand Cleansing with Antimicrobial Soap or Alcohol-Based Gel on Microbial Colonization of Artificial Fingernails Worn by Health Care Workers. *Clin Infect Dis*. 2001;32:367–72.
134. Grundmann H, Hahn A, Ehrenstein B, Geiger K, Just H, Daschner F. Detection of cross-transmission of multiresistant Gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus* in adult intensive care units by routine typing of clinical isolates. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5:355–63.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

135. Chetchotisakd P, Phelps C, Hartstein A. Assessment of bacterial cross-transmission as a cause of infections in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis*. 1994;Jun 18:929–37.
136. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). November 2015 Update - CRE Toolkit. [Internet]. [cited 2017 Apr 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>
137. Ben-David D, Maor Y, Keller, N Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, Zlotkin A, et al. Potential Role of Active Surveillance in the Control of a Hospital-Wide Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:620–6.
138. England. PH. Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. [Internet]. London. 2013 [cited 2017 Apr 1]. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/329227/Acute_trust_toolkit_for_the_early_detection.pdf
139. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, Carnahan M, Smith DL, Standiford H, et al. Co-carriage rates of vancomycin-resistant *Enterococcus* and extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;25:105–8.
140. Maragakis L, Tucker M, Miller R, Carroll K, Perl T. Incidence and prevalence of multidrug-resistant acinetobacter using targeted active surveillance cultures. *JAMA*. 2008;299:2513–4.
141. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005;27:430–5.
142. Snyder G, D'Agata E. Diagnostic accuracy of surveillance cultures to detect gastrointestinal colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Am J Infect Control*. 2012;40:474–6.
143. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, Poulakou G, Koratzanis E, Kopterides P, et al. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Med*. 2008;34:2169–75.
144. Buehlmann M, Fankhauser H, Laffer R, Bregenzer T, Widmer A. The inguinal skin: an important site of colonization with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:427–8.
145. Viau R, Frank KM, Jacobs MR, Wilson B, Kaye K, Donskey CJ, et al. Intestinal Carriage of Carbapenemase-Producing Organisms: Current Status of Surveillance Methods. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:1–27.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

146. Oteo J, Bou G, Chaves F, Oliver A. Microbiological methods for surveillance of carrier status of multiresistant bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;Feb 8;pii: S0213-005X(16)00030-6.
147. Skov R, Skov G, Giske CG, Martinez L, Cantón R, Stefani S, et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and / or epidemiological importance [Internet]. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2013 [cited 2017 Jul 20]. p. 4–11. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf
148. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:256–60.
149. O'Fallon E, Gautam S, D'Agata E. Colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria: prolonged duration and frequent cocolonization. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1375–81.
150. Hamamci N, Dursun E, Akbas E, Aktepe O, Cakc A. A quantitative study of genital skin flora and urinary colonization in spinal cord injured patients. *Spinal Cord*. 1998;36:617–20.
151. Dancer SJ. Hospital cleaning in the 21st century. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:1473–81.
152. Weber D, Rutala W, Miller M, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, Clostridium difficile, and Acinetobacter species. *Am J Infect Control*. 2010;38:S25-33.
153. Corbella X, Pujol M, Argerich M, Ayats J, Sendra M, Peña C, et al. Environmental sampling of Acinetobacter baumannii: moistened swabs versus moistened sterile gauze pads. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20:458–60.
154. La Forgia C, Franke J, Hacek D, Thomson RJ, Robicsek A, Peterson L. Management of a multidrug-resistant Acinetobacter baumannii outbreak in an intensive care unit using novel environmental disinfection: a 38-month report. *Am J Infect Control*. 2010;38:259–63.
155. Dancer SJ. Mopping up hospital infection. *J Hosp Infect*. 1999;43:85–100.
156. Sanderson P, Rawal P. Contamination of the environment of spinal cord injured patients by organisms causing urinary-tract infection. *J Hosp Infect*. 1987;10:173–8.
157. Sanderson P, Alshafi K. Environmental contamination by organisms causing urinary tract infection. *J Hosp Infect*. 1995;29:301–3.
158. Lemmen S, Häfner H, Zolldann D, Stanzel S, Lütticken R. Distribution of multi-resistant Gram-negative versus Gram-positive bacteria in the hospital inanimate

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

- environment. J Hosp Infect. 2004;56:191–7.
159. Getchell-White SI, Donowitz LG GD. The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of *Acinetobacter calcoaceticus*. Infect Control Hosp Epidemiol. 1989;10:402–7.
160. Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R DA. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1201–8.
161. Asensio Á, Cantero M, Shaw E, Vergara-López S. Control strategies for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at different levels of the healthcare system. Enfermedades Infecc y Microbiol. 2014;32:61–6.
162. Tacconelli E, Angelis G De, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2008;68:26–38.
163. Tacconelli E, Angelis G De, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A, et al. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:4264–9.
164. Tacconelli E, Cataldo M, De Pascale G, Manno D, Spanu T, Cambieri A, et al. Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex. J Antimicrob Chemother. 2008;62:1130–7.
165. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, Cadeddu C, Cunietti E, Luzzaro F, et al. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2982–7.
166. Davey P, Marwick C, Scott C, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:CD003543.
167. Ntagiopoulos P, Paramythiotou E, Antoniadou A, Giamarellou H, Karabinis A. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an Intensive Care Unit in Greece. Int J Antimicrob Agents. 2007;30:360–5.
168. Kollef M, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:1040–8.
169. Rodríguez-Baño, J. Paño-Pardo, JR. Alvarez-Rocha, L. Asensio, Á. Calbo E, Cercenado, E et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

- Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30:22.e1-22.e23.
170. Mölstad S, Cars O. Major change in the use of antibiotics following a national programme: Swedish strategic programme for the rational use of antimicrobial agents and surveillance of resistance (STRAMA). Scand J Infect Dis. 1999;31:191–5.
171. Bar-yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL / carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2016;71:2729–39.
172. Lübbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, Busch T, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae: A single-centre experience. Int J Antimicrob Agents. 2013;42:565–70.
173. Tascini C, Sbrana F, Flammini S, Tagliaferri E, Arena F, Leonildi A et al. Oral gentamicin gut decontamination for prevention of KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections: relevance of concomitant systemic antibiotic therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:1972–6.
174. Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, Hadad S, Neuberger A, Hussein K et al. Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: a prospective controlled trial. Am J Infect Control. 2013;41:1167–72.
175. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenber K, Schlaeffer F, Rabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae carriage. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:14–9.
176. Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, Fineman R, Finkelstein R, Rowe JM et al. SCT in patients with carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. Bone Marrow Transplant. 2011;46:1226–1130.
177. Munoz-Price L, Hayden M, Lolans K, Won S, Calvert K, Lin M, et al. Successful control of an outbreak of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae at a long-term acute care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:341–7.
178. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L. CY. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect. 2012;18:439–48.
179. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a Country-wide Outbreak of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli Hospitals via a Nationally Implemented Intervention. Clin Infect Dis. 2011;52:848–55.
180. Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes at the National and Acute Health Care Facility Level. Geneva: World Health

124

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

- Organization. 2016.
181. Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;May 30(5):447–52.
182. Laurent C, Rodríguez-Villalobos H, Rost F, Strale H, Vincent J, Deplano A, et al. Intensive care unit outbreak of extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* controlled by cohorting patients and reinforcing infection control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:517–24.
183. French C, Coope C, Conway L, Higgins J, McCulloch J, Okoli G, et al. Control of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* outbreaks in acute settings: an evidence review. *J Hosp Infect*. 2017;95:3–45.
184. Ruiz-Garbajosa P, Hernández-García M, Beatobe L, Tato M, Méndez M, Grandal M, et al. A single-day point-prevalence study of faecal carriers in long-term care hospitals in Madrid (Spain) depicts a complex clonal and polyclonal dissemination of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;71:348–52.
185. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R VP. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:159–77.
186. 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*. BioMed Central; 2017;16:1–12.
187. Uz Zaman T, Aldrees M, Al Johani SM, Alrodayyan M, Aldughashem FA BH. Multi-drug carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection carrying the OXA-48 gene and showing variations in outer membrane protein 36 causing an outbreak in a tertiary care hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014;28:186–92.
188. Yan Q, Zhou M, Zou M LW. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* induced ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:387–96.
189. Pin L, Xuan L, Mei L, Xuan X, Kewen S, Shuai C, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microb DRUG Resist*. 2017;Jul 27.
190. Giannella M, Trecarichi EMM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1357–62.
191. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Schwaber MJ, et al. Asymptomatic rectal carriage of bla KPC producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect*. 2012;19:451–6.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44

BIBLIOGRAFÍA

192. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD, Leal-Vega F, Cruz-Hervert LP, García-García L, et al. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. PLoS One. 2015;10:e0139883.
193. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA. 274(8):639-44.
194. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. Chest. 1999 Mar;115(3 Suppl):34S-41S.
195. Paterson DL. Restrictive antibiotic policies are appropriate in intensive care units. Crit Care Med. 2003 Jan;31(1 Suppl):S25-8.
196. Definitions S. 2016. CDC/NHSN Surveillance definitions for specific types of infections [Internet]. http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf. [cited 2017 Feb 2]. Available from: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1097258

Código de verificación: zT/y95t/

Firmado por: ANA MADUEÑO ALONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 27/09/2017 20:34:40

MARIA LECUONA FERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/09/2017 10:11:15

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

18/10/2017 11:33:44