

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por
Enterobacteriales productores de carbapenemasas**

Trabajo realizado para alcanzar el grado de Doctor presentado por

SALVADOR IGNACIO PÉREZ GALERA

Programa de Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica

Departamento de Medicina

Directores: Dra. Belén Gutiérrez-Gutiérrez y Dr. Jesús Rodríguez Baño

Tutor: Dr. Jesús Rodríguez Baño

Sevilla, septiembre de 2023



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Dr. D. Jesús Rodríguez Baño, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y Dra. Dña. Belén Gutiérrez Gutiérrez, Profesora Contratada Doctora del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que la tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla que lleva por título “Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasas” ha sido realizada por D. Salvador Ignacio Pérez Galera bajo nuestra supervisión, considerando que reúne los requisitos necesarios para su presentación.

Y para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado en Sevilla a 25 de septiembre de 2023.

Fdo. Dr. D. Jesús Rodríguez Baño

Dra. Belén Gutiérrez-Gutiérrez

A mis abuelos Vicente y Pilar,

sé que allá donde estéis,

estaréis orgullosos.

AGRADECIMIENTOS

Gracias...

... A mis padres y hermana, Tito, Cristina y Alejandra, gracias por todo lo que me habéis enseñado a lo largo de los años, por vuestro apoyo y por vuestro cariño, tanto en los malos momentos como en los buenos. Tito, siempre has sido un gran ejemplo para mí y admiro tu amor por tu trabajo y por tus pacientes. Mama, eres la persona más fuerte que conozco y tu fortaleza ha sido mi inspiración en muchos momentos de dificultad. Alejandra, a pesar de ser la hermana pequeña, siempre serás más valiente y fuerte que yo llegaré a ser, no puedo estar más orgulloso de ti.

... A mis abuelos Pilar y Vicente. Abuelo, tus consejos y tus palabras me enseñaron como todo en la vida requiere un esfuerzo, y me inculcaste la importancia del sentido de la responsabilidad. Abuela, siempre fuiste una isla de amor y de paz en la que poder refugiarse. Os echo mucho de menos.

... A mis amigos, entre los que me gustaría mencionar a Jaime, Salva y Amaro, compañeros de vida en diferentes momentos, sin los que hoy no sería quien soy.

... A mi querido compañero de residencia, y, sobre todo, amigo, José Girón, a pesar de que por diferentes puntos comunes hubiésemos podido habernos conocido hace muchos años, la vida quiso que nos encontráramos en la residencia, y no puedo estar más agradecido por ello. No se me ocurre mejor compañero de vida y de trabajo, de quién no hay día en que no aprenda algo nuevo, o que no me transmita interés por algún tema o ganas de hacer algún nuevo proyecto.

... A mi gran familia de Medicina Interna, desde mis residentes pequeños, hasta mis residentes mayores. Y cómo no a todos los adjuntos que han colaborado a lo largo de mis años de formación como especialista, con mención especial a Quique Peral, para mí un referente en cualquier ámbito de la medicina, y un amigo tras aquellas largas horas enfrentándonos a la pandemia por SARS-CoV-2, gracias por tus sabias palabras amigo.

... Al servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, donde me acogieron como uno más desde que no era más que un estudiante de 3º de medicina y que me transmitieron la ilusión por la investigación, así como por la asistencia clínica de los pacientes. Mención especial al Doctor Ángel Domínguez con quién pase varios veranos de prácticas y que me inculcó la importancia de la medicina clínica.

... A mis directores de tesis

Jesús, gracias por todo tu apoyo y tu cercanía, por hacer fácil lo difícil, por transmitir tu pasión por la investigación y por esas reuniones de las que uno sale con la sensación de poder con todo, incluso con los análisis estadísticos más complejos.

Belén, no encuentro palabras para agradecer todo lo que me has ayudado en la elaboración de esta tesis doctoral, y en otros muchos trabajos. Gracias por tu eterna disponibilidad y tu entusiasmo, por transmitírmelo, por toda la estadística que me has enseñado, y, sobre todo, por tu eterna confianza en mí. Nuevamente, gracias.

... A todos los colaboradores del proyecto EURECA, pues sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

ÍNDICE

Índice

Agradecimientos	5
Índice	8
Abreviaturas.....	13
Resumen.....	16
Introducción	24
1. Generalidades sobre resistencias antimicrobianas	25
2. Mecanismos de resistencia a betalactámico en Enterobacteriales	30
2.1. Betalactamasas.....	30
2.2. Alteraciones de la pared bacteriana.....	37
3. Epidemiología de las carbapenemasas	42
3.1. Epidemiología molecular y distribución mundial	43
3.2. Transmisión y reservorios.....	51
4. Factores de riesgo.....	64
4.1. Presión de colonización y tipos de estudio.....	64
4.2. Evidencia previa.....	67
5. Aspectos clínicos generales de las infecciones por Enterobacteriales resistentes a carbapenemas	79
5.1. Síndromes clínicos en infecciones por Enterobacteriales resistentes a Carbapenemas	79
5.2. Pronóstico de las infecciones por Enterobacteriales resistentes a carbapenemas.....	80
5.3. Manejo de portadores.....	83

Hipótesis y objetivos	85
1. Hipótesis	86
2. Objetivos	87
Material y métodos	88
1. Ámbito de estudio	89
2. Periodo de estudio	91
3. Diseño	92
3.1. Hipótesis y supuestos predefinidos para el diseño del estudio de factores de riesgo	93
4. Participantes	95
4.1. Grupos de participantes	95
4.2. Criterios de selección de participantes.....	96
4.3. Detección y procedimiento de selección.....	98
4.4. Fuentes y gestión de datos.....	99
5. Variables y definiciones	102
5.1. Variable resultado o independientes	102
5.2. Definición de Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos.....	102
5.3. Variables explicativas	102
5.4. Definiciones para los tipos de infección considerada.....	106
6. Análisis estadístico	112
6.1. Tamaño muestral.....	112
6.2. Análisis univariante.....	112
6.3. Análisis de la exposición previa a antibióticos.....	113
6.4. Análisis multivariante	114
6.5. Datos perdidos.....	115

7. Aspectos éticos y financiación.....	116
<i>Resultados.....</i>	<i>117</i>
1. Obtención de cohorte y grupos de estudio.....	118
1.1. Características generales de los casos CRE.....	118
2. Factores de riesgo para la infección por CRE en población con infección por Enterobacteriales	121
2.1. Descripción de las características generales de casos CRE y controles CSE	121
2.2. Análisis multivariante	127
3. Factores de riesgo de CRE en la población de pacientes sin infección	132
3.1. Descripción de las características generales de casos CRE y controles sin infección	132
3.2. Análisis multivariante	133
4. Factores de riesgo para la infección por CRE en función del tipo de carbapenemasa	137
4.1. Factores de riesgo para la infección por CRE en Enterobacteriales productores de OXA	137
4.2. Factores de riesgo para la infección por CRE en Enterobacteriales productores de KPC.....	144
4.3. Factores de riesgo para la infección por CRE en Enterobacteriales productores de metalo- β - lactamasa (MBL).....	151
4.4. Comparación de los resultados obtenidos en los diferentes análisis multivariantes.....	158
5. Factores de riesgo para la infección por CRE en diferentes subgrupos	159
5.1. Factores de riesgo para infección por CRE en pacientes con ITU	159
5.2. Factores de riesgo para infección por CRE en pacientes con adquisición de inicio no nosocomial	161
5.3. Factores de riesgo para infección por CRE en pacientes sin evidencia previa de colonización/infección por CRE.....	163

Discusión	165
1. Resumen de los resultados a discutir	166
2. Discusión de los resultados en función de los objetivos del estudio.	169
2.1. Factores de riesgo para desarrollar infecciones por Enterobacteriales resistentes a carbapenemas.	169
2.2. Factores de riesgo para desarrollar infecciones por enterobacteriales resistentes a carbapenemas en función del tipo de carbapenemasa.	178
2.3. Factores de riesgo para desarrollar infecciones por enterobacteriales resistentes a carbapenemas en diferentes subgrupos.	181
3. Fortalezas y limitaciones.....	184
3.1. Fortalezas	184
3.2. Limitaciones.....	184
Conclusiones.....	187
Bibliografía.....	190
Producción científica.....	213
1. Presentaciones a congresos.	214
2. Publicaciones en revista.....	215
Anexos	217
1. Anexo 1. Declaración STROBE: lista de verificación de elementos que deben incluirse en los informes de estudios de casos y controles.	218
2. Anexo 2. Índice de comorbilidad de Charlson.....	221
3. Anexo 3. Aprobación comité de ética.....	222
4. Anexo 4. Artículo revista eCLINICALMEDICINE.....	223

ABREVIATURAS

ABC: *cassette* de unión al ATP

AUROC: área bajo la curva ROC

BAL: lavado broncoalveolar.

BAT: mejor terapia disponible

BLEE: betalactamasa de espectro extendido

CDC: Center for Disease Control and Prevention (Estados Unidos)

CMI: concentración mínima inhibitoria

CMT: complejo mutante TEM

CRD: cuaderno de recogida de datos

CRE: Enterobacteriales resistentes a carbapenemas

CSE: Enterobacteriales sensibles a carbapenemas

ECDC: European Centre for Diseases Prevention and Control

EDTA: ácido etilendiaminetetraacético

EMA: European Medicines Agency

EURECA: European Prospective Cohort Study on Enterobacteriaceae Showing Resistance to Carbapenems

EuSCAPE: Encuesta europea de Enterobacteriales productores de carbapenemasas

FDA: Food and Drugs Administration, Estados Unidos

GES: Guyana de espectro-extendido

IIAc: Infección intraabdominal complicada

IMI/NMC-A: imipenemasa/no-metalobetalactamasa-A

IMP: imipenem-resistant *Pseudomonas*-type carbapenemasa

ITUc: Infección tracto urinario complicada

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa

MATE: familia de expulsión de toxinas y múltiples fármacos

MBL: Metalobetalactamasas

MFP: proteína de fusión de membrana

MLST: Multilocus Sequence Typing

MDR o MDRO: bacterias multirresistentes u organismos multirresistentes

NMD: new Deli Metallo-beta-lactamasa

OMP: proteínas de la membrana externas

OMS: Organización Mundial de la Salud

OXA: oxacilinas

PACE: familia de eflujo de compuestos proteo-bacterianos

PBP: proteínas fijadoras de penicilinas

PDR: bacterias pan-resistentes

RND: resistencia-nodulación-división celular

SME: *Serratia marcescens* enzima

SMR: pequeña familia de resistencia a múltiples fármacos

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido

ST: secuencias tipo

UFC: unidad formadora de colonias

VIM: Verona Integron-encoded Metallo-beta-lactamase

XDR: bacterias extremadamente resistentes

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos entre las bacterias ha sido reconocida como uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial estimándose que pueda causar hasta 10 millones de muertes anuales entorno al año 2050. Entre las bacterias resistentes a antibióticos, la gran diseminación de Enterobacteriales resistentes a carbapenemas (CRE) durante la última década es uno de los fenómenos más preocupantes. Mejorar el conocimiento sobre los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infecciones por CRE permitirá mejorar el diseño de estudios orientados a este tipo de patógenos, el desarrollo de estrategias preventivas y la optimización del tratamiento antibiótico.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Se pueden identificar factores de riesgo para desarrollar una infección por CRE independientemente del foco y el tipo de carbapenemasa.
2. Se pueden identificar factores de riesgo independientes para desarrollar infecciones por CRE en función del tipo de carbapenemasa presente (OXA-48, KPC Y MBL).
3. Se pueden identificar factores de riesgo para desarrollar infecciones por CRE en diferentes subgrupos de pacientes: infección del tracto urinario complicada; infección de adquisición no nosocomial; infección sin antecedentes de infección o colonización por CRE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio internacional de casos control-control apareados y prospectivo, en 50 hospitales europeos con una alta incidencia de CRE. Se incluyeron pacientes desde marzo de 2016 hasta noviembre de 2018 con el fin de investigar factores de riesgo para infecciones causadas por CRE. Los casos fueron pacientes con infección por CRE; los grupos de control fueron pacientes con infección causada por Enterobacteriales susceptibles al carbapenémicos (CSE), y por pacientes no infectados, en una proporción de 1:1:3 respectivamente. Los criterios de apareamiento incluyeron el tipo de infección, el servicio y la duración del ingreso hospitalario. Se evaluaron características demográficas y contexto epidemiológico, comorbilidades, procedimientos o terapias invasivas y exposición previa a antibióticos. Se utilizó la regresión logística condicional para identificar los factores de riesgo.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 1175 pacientes, 235 casos CRE con sus correspondientes 235 controles CSE y sus 705 controles sin infección apareados.

OBJETIVO 1. Identificar factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE.

En la comparación entre casos CRE y controles CSE (235 CRE vs 235 CSE) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron el ingreso desde domicilio (OR 0.44; IC95% 0.23 – 0.85), la colonización/infección previa por CRE (OR 6.94; IC95% 2.74 – 17.53), la enfermedad renal crónica (OR 2.81; IC95% 1.40 – 5.64), el sondaje urinario (OR 1.78; IC95% 1.03 – 3.07) y la exposición previa a antibióticos (OR 2.20;

IC95% 1.25 – 3.88). En la comparación frente a controles sin infección (235 CRE vs 705 controles sin infección) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron la edad (OR 1.03; IC95% 1.01 – 1.05), la colonización/infección previa por CRE (OR 13.14; IC95% 3.98 – 43.43), el sondaje urinario (OR 3.68; IC95% 1.86 – 7.28), el uso de drogas inmunosupresoras (OR 3.38; IC95% 1.44 – 7.39) y la exposición previa a antibióticos (OR 2.89; IC95% 1.45 – 5.73).

OBJETIVO 2. Identificar factores de riesgo para desarrollar infecciones por CRE en función del tipo de carbapenemasa.

En la comparación entre los casos CRE con infección por OXA-48 y sus controles CSE (112 CRE vs 112 CSE) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron el ingreso desde domicilio (OR 0.24; IC95% 0.08 – 0.61), la colonización/infección previa por CRE (OR 6.61; IC95% 1.83 – 23.87) y la enfermedad renal crónica (OR 5.67; IC95% 1.58–20.31). En la comparación frente a controles sin infección (112 CRE vs 336 controles sin infección) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron la edad (OR 1.03; IC95% 1.00 – 1.06), la hospitalización en los últimos 6 meses (OR 2.18; IC95% 1.23 – 6.42), la colonización/infección previa por CRE (OR 16.11; IC95% 3.38 – 76.38) y la exposición previa a antibióticos (OR 3.26; IC95% 1.40 – 7.60).

En la comparación entre los casos CRE con infección por KPC y sus controles CSE (84 CRE vs 84 CSE) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron la colonización/infección previa por CRE (OR 13.66; IC95% 7.62 – 71.12), el sondaje urinario (OR 3.46; IC95% 1.16 – 10.30) y la exposición previa a antibióticos (OR 2.94;

IC95% 1.09 – 7.89). En la comparación frente a controles sin infección (84 CRE vs 252 controles sin infección) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron la edad (OR 1.04; IC95% 1.00 – 1.09), la colonización/infección previa por CRE (OR 7.59; IC95% 1.40 – 41.06) y la exposición previa a antibióticos (OR 6.66; IC95% 1.71 – 25.15).

En la comparación entre los casos CRE con infección por MBL y sus controles CSE (44 CRE vs 44 CSE) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron la edad (OR 1.05; IC95% 1.00 – 1.11), el cáncer de órgano sólido 15.09 (1.40 – 161.74) y la exposición previa a antibióticos (OR 15.34; IC95% 2.78 – 84.48). En la comparación frente a controles sin infección (44 CRE vs 132 controles sin infección) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron la enfermedad renal crónica (OR 8.04; IC95% 1.32 – 48.75) y la exposición previa a antibióticos (OR 6.07; IC95% 1.51 – 24.42).

OBJETIVO 3. Identificar factores de riesgo para desarrollar infecciones por CRE en diferentes subgrupos.

En la comparación entre los casos CRE con infección del tracto urinario complicada y sus controles CSE (133 CRE vs 133 CSE) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron la edad (OR 1.03; IC95% 1.00 – 1.06), la infección fueron la colonización/infección previa por CRE (OR 14.01; IC95% 3.02 – 65.02), la enfermedad renal crónica (OR 3.24; IC95% 1.30 – 8.11), la hemiplejía (OR 3.24; IC95% 0.93 – 11.27), sondaje urinario (OR 2.10; IC95% 1.02 – 4.31) y la exposición previa a antibióticos (OR 2.60; IC95% 1.27 – 5.31). En la comparación frente a controles sin

infección (133 CRE vs 339 controles sin infección) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron la infección fueron la colonización/infección previa por CRE (OR 16.51; IC95% 4.74 – 57.50), sondaje urinario (OR 7.95; IC95% 3.92 – 16.12) y la exposición previa a antibióticos (OR 2.97; IC95% 1.08 – 5.16).

En la comparación entre los casos CRE con infección de adquisición no nosocomial y sus controles CSE (97 CRE vs 97 CSE) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron la hospitalización previa en los últimos 6 meses (OR 2.58; IC95% 1.22 – 5.48), la colonización/infección previa por CRE (OR 25.50; IC95% 2.58 – 252), la enfermedad renal crónica (OR 5.73; IC95% 1.83 – 17.90), la demencia (OR 3.38; IC95% 1.02 – 11.20) y la exposición previa a antibióticos (OR 3.26; IC95% 1.30 – 8.14). En la comparación frente a controles sin infección (97 CRE vs 291 controles sin infección) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron la edad (OR 1.02; IC95% 1.00 – 1.04), el ingreso desde domicilio (OR 0.47; IC95% 0.26 – 0.87), la hospitalización en los últimos 6 meses (OR 2.00; IC95% 1.23 – 3.27), la colonización/infección previa por CRE (OR 12.80; IC95% 4.27 – 38.50), el sondaje urinario (OR 2.10; IC95% 1.20 – 3.68) y la cirugía mayor en el último mes (OR 2.14; IC95% 1.13 – 4.05).

En la comparación entre los casos CRE con infección sin antecedentes de infección/colonización por CRE y sus controles CSE (185 CRE vs 185 CSE) las variables relacionadas de forma independiente con la infección el ingreso desde domicilio (OR 0.86; IC95% 0.79 – 0.95), la enfermedad renal crónica (OR 3.34; IC95% 1.47 – 7.57), el sondaje urinario (OR 1.89; IC95% 1.06 – 3.38), cirugía mayor en el último mes (OR 2.18;

IC95% 1.00 – 4.75) y la exposición previa a antibióticos (OR 2.47; IC95% 1.36 – 4.47). En la comparación frente a controles sin infección (185 CRE vs 555 controles sin infección) las variables relacionadas de forma independiente con la infección fueron la edad (OR 1.03; IC95% 1.01 – 1.05), la enfermedad renal crónica (OR 2.64; IC95% 0.94 – 0.037), la demencia (OR 3.22; IC95% 1.07 – 9.68), el sondaje urinario (OR 2.68; IC95% 1.25 – 5.41), la terapia inmunosupresora en los últimos 3 meses (OR 4.80; IC95% 1.83 – 12.28) y la exposición previa a antibióticos (OR 4.27; IC95% 2.12 – 8.59).

CONCLUSIONES

1. La colonización o infección previa por CRE, el uso reciente de sonda vesical y uso reciente de fármacos anti-gram negativos de amplio espectro son factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE.
2. La enfermedad renal crónica y el ingreso domiciliario (éste con papel protector), además de los tres factores anteriores, son factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE entre pacientes con infección por Enterobacteriales.
3. Una mayor edad, el ingreso previo y el uso de drogas inmunosupresoras, además de los tres factores mencionados la primera conclusión, pueden considerarse factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE frente a pacientes emparejados sin infección; sin embargo, estos factores podrían ser factores inespecíficos de infección por Enterobacteriales.
4. La colonización o infección previa por CRE parece ser un factor menos relevante para las infecciones por Enterobacteriales productores de MBL, mientras que el

uso previo de antibióticos anti-gram negativos de amplio espectro lo sería para los productores de OXA-48.

5. La edad, la colonización o infección previa por CRE, la enfermedad renal crónica, el sondaje vesical y el empleo de antibióticos anti-gram negativos de amplio espectro son factores de riesgo para el desarrollo de ITUc por CRE.
6. La hospitalización previa en los últimos 6 meses y la colonización o infección previa por CRE son los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de infecciones por CRE de adquisición no nosocomial.
7. La enfermedad renal crónica, el sondaje urinario en la semana previa, la cirugía mayor en el último mes y el empleo de antibióticos anti-gram negativos de amplio espectro son los factores de riesgo clave para el desarrollo de infecciones por CRE entre pacientes sin colonización o infección previa.
8. Estos resultados podrían ayudar, en áreas endémicas, tanto para el desarrollo de medidas preventivas en determinadas poblaciones de pacientes como para la toma de decisiones sobre el uso de fármacos empíricos activos frente a CRE.

INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES SOBRE RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS

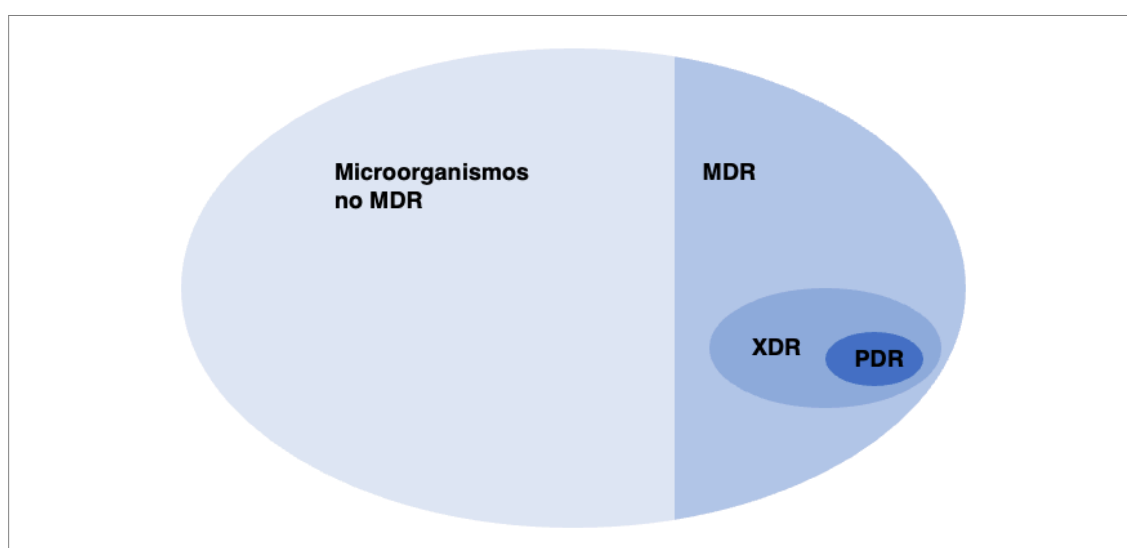
La resistencia a los antimicrobianos ha emergido en todo el mundo como una de las mayores amenazas en salud pública para la medicina moderna. Se define como la capacidad de los microorganismos para resistir la acción de uno o más agentes antibióticos, y nos enfrenta a un escenario donde vemos reducidas las opciones terapéuticas frente a diferentes microorganismos y, como consecuencia, a peores resultados clínicos en el tratamiento de las infecciones que causan (1).

De forma general encontramos dos tipos de resistencia a los antimicrobianos: natural o intrínseca (los microorganismos de una determinada especie son resistentes a un antibiótico concreto o familia de antibióticos de manera natural) o adquirida (encontraremos cepas resistentes entre bacterias de una especie que habitualmente es sensible a determinado antibiótico). El estudio de las resistencias frente a antibióticos se enfoca en las resistencias adquiridas que pueden aparecer por la incorporación de nuevo material genético o por mutaciones en el genoma bacteriano (2), ya que es sobre ellas donde podremos enfocar nuestras actuaciones de cara a reducir su aparición, expansión y diseminación. Un ejemplo de lo referido anteriormente lo encontraríamos al estudiar las resistencias de una cepa de *Klebsiella pneumoniae*, que, presentando resistencia natural a la penicilina, pero no a las cefalosporinas, puede desarrollar resistencia frente a cefalosporinas de amplio espectro mediante la adquisición de genes de resistencia específicos.

La multirresistencia supone el desarrollo de resistencia a diversos grupos de antibióticos. En 2012 se publicó un consenso avalados por representantes de los CDC

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) y del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) que estableció las definiciones de tres grupos principales: bacterias multirresistentes (MDR, del inglés “*multidrug-resistant*”), bacterias extremadamente resistentes (XDR, del inglés “*extensibles drug-resistant*”) y bacterias pan-resistentes (PDR, del inglés “*pandrug-resistant*”) (3). MDR se define como la no sensibilidad a al menos un fármaco de 3 o más categorías o familias antimicrobianas a las cuales el microorganismo en cuestión es naturalmente sensible; XDR se define como la no sensibilidad a al menos un agente en todas las categorías de antimicrobianos, excepto en dos o menos (estos microorganismos serán susceptibles sólo a agentes de una o dos categorías); y PDR se define como la no sensibilidad a todos los agentes en todas las familias de antimicrobianos (ningún antimicrobiano es susceptible frente a dicho microorganismo). En la figura 1 se muestra como XDR es un subconjunto de MDR, y a su vez, PDR es un subconjunto de XDR.

Figura 1. Diagrama que muestra la relación entre MDR, XDR y PDR.



Fuente: Modificada de Magiorakos y colaboradores (3).

Esta clasificación no deja de ser controvertida, dado que para algunos microorganismos considerados MDR existen muchas opciones de tratamiento, mientras que para otros son mucho más limitadas. Más recientemente se ha acuñado el término de “microorganismos de difícil tratamiento”, en el que se incluyen los microorganismos resistentes a todos los fármacos considerados de primera línea para su tratamiento (4).

El aumento y la diseminación de microorganismos resistentes a antimicrobianos ha provocado un aumento de la morbilidad y la mortalidad en las infecciones causadas por los mismos, de tal modo que se ha estimado que, si no se toman medidas drásticas, podrían ocasionarse hasta 10 millones de muertes anuales entorno al año 2050 ocasionada solo por seis patógenos multirresistentes (1). Independientemente de que esta estimación pueda ser objeto de crítica, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la resistencia a los antimicrobianos como “una amenaza de seguridad para la salud mundial que requiere acción en todos los sectores gubernamentales y de la sociedad en general” (5).

En concreto, la aparición y la diseminación de cepas multirresistentes de patógenos gram negativos se han incrementado de forma exponencial en las últimas décadas. Sin embargo, no ocurre lo mismo en el desarrollo y comercialización de los antimicrobianos, no habiéndose desarrollado nuevas estructuras antibióticas ni descubierto nuevos mecanismos de acción que permitan afrontar esta gran amenaza. El último gran hito en el desarrollo de antimicrobianos con actividad frente a bacterias gram negativas fue el descubrimiento de la primera carbapenema, en 1985. La OMS ha elaborado una lista de patógenos prioritarios a nivel mundial para guiar a los investigadores en el desarrollo y

la investigación de nuevos antibióticos frente a microorganismos multirresistentes en los que incluyen a los Enterobacteriales resistentes a carbapenemas (CRE en adelante, del inglés “Carbapenem-resistant Enterobacteriales”), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Estos tres grupos de patógenos ocasionan hasta un tercio de las infecciones adquiridas en hospitales de cuidados de agudos y más de un 40% de las infecciones adquiridas en unidades de cuidados intensivos (6).

En un meta-análisis desarrollado por Karlijn van Loon y colaboradores (7) se encontró una mayor mortalidad en infecciones causadas por patógenos gram negativos resistentes a carbapenemas en comparación con los sensibles, alcanzándose una mortalidad bruta de entorno al 40% en pacientes con infección por CRE.

Por tanto, el desarrollo y la rápida diseminación de los CRE se considera uno de los mayores problemas dentro del conjunto de las resistencias antimicrobianas debido a su gran capacidad de diseminación clonal, lo que ha dado lugar a una rápida expansión a nivel mundial, ejemplificándose en el caso de *Escherichia coli* resistente a carbapenemas, que ha doblado su incidencia en Reino Unido entre los años 2008 y 2013 (1).

Recientemente se han publicado diferentes meta-análisis y revisiones sistemáticas donde se describen mecanismos o factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de infecciones por CRE, tales como el ingreso en unidad de cuidados intensivos, la exposición a una serie de antibióticos de mayor riesgo (carbapenemas, quinolonas, asociación de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas, glucopéptidos, etc), el uso de catéter venoso central, la ventilación mecánica o la inmunosupresión, entre otros

(8)(9)(10). Sin embargo, por lo general, los estudios incluidos en estos trabajos habitualmente contaron con un número limitado de pacientes, la mayoría se realizaron en un único centro en situaciones epidemiológicas concretas y habitualmente no presentaron un control adecuado de los factores de confusión clave, lo que puede llevar a una sobre o infraestimación del papel de diferentes factores de riesgo. Por lo tanto, es preciso mejorar el conocimiento actual sobre las infecciones producidas por CRE, de cara a poder desarrollar medidas preventivas más eficientes, así como algoritmos de manejo clínico precoz con una rápida identificación de pacientes con riesgo de presentar infecciones por estos microorganismos.

Esta tesis doctoral va dirigida a investigar diferentes aspectos relacionados con los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE.

2. MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICO EN ENTEROBACTERIALES

Los betalactámicos son la familia de antibióticos más numerosa y empleada en la práctica clínica diaria. Se definen químicamente por la presencia de un anillo betalactámico e incluyen a los derivados de las penicilinas, las cefalosporinas, los monobactanes, las carbapenemas y algunos inhibidores de las betalactamasas como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Presentan habitualmente acción bactericida gracias a la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared bacteriana. Su mecanismo de acción es tiempo-dependiente, es decir, a partir de cierta concentración, depende más del tiempo en que el fármaco esté en contacto con los microorganismos que de lo elevada que sea dicha concentración. Los mecanismos de resistencia frente a betalactámicos más frecuentes son la producción de betalactamasas, las alteraciones en la permeabilidad de la membrana, la presencia de bombas de expulsión, y las modificaciones de las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP del inglés, *penicillin-binding-proteins*), siendo este último predominante en los microorganismos gram positivos (2).

2.1. BETALACTAMASAS

2.1.1. Generalidades

Las betalactamasas son el principal mecanismo de resistencia de las bacterias frente a los betalactámicos, sobre todo en gram negativos. Son enzimas capaces de hidrolizar a los betalactámicos; su rango de acción es diferente en función de la enzima, y va desde las penicilinas hasta las carbapenemas. Su mecanismo de acción radica en la destrucción del anillo betalactámico, inactivando al agente antibiótico antes de su unión con las PBP.

Estas enzimas se han convertido en las más estudiadas dentro del grupo de las resistencias bacterianas por su gran importancia clínica y su extraordinaria capacidad de propagación, encontrándose ampliamente distribuidas tanto en microorganismos gram negativos como gram positivos. Estas enzimas, se codifican a partir de genes presentes en cromosomas o plásmidos, presentando estos últimos una gran capacidad de diseminación. Pueden aparecer tanto de forma constitutiva (no precisa de estímulo para su expresión fenotípica) como de forma inducible (expresión tras exposición a betalactámicos) (2). La gran variedad de betalactamasas existentes motiva la necesidad de clasificarlas.

2.1.2. Clasificaciones

La clasificación de las betalactamasas ha sido un tema controvertido y cambiante, debido a la dificultad para establecer un criterio de clasificación lo más útil posible y por la constante aparición de nuevas moléculas con diferentes características, de tal manera que se han elaborado diferentes clasificaciones a lo largo de la historia, por diferentes autores, conviviendo en la actualidad. Estas se han basado tradicionalmente en las características funcionales de las enzimas o en su estructura molecular (11).

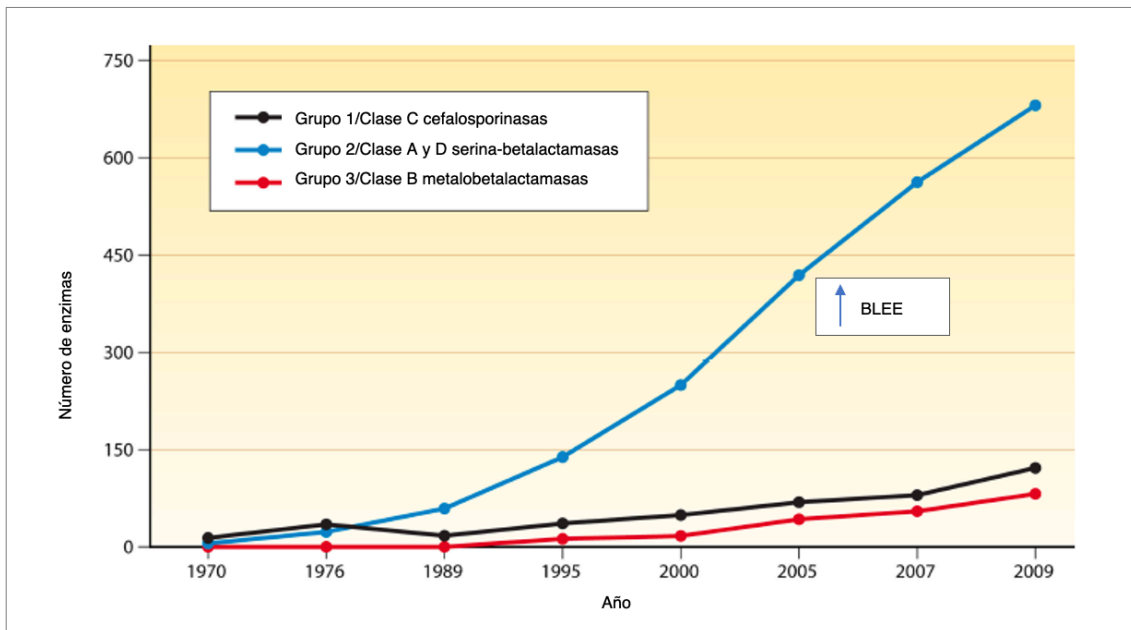
Desde el punto de vista funcional, Bush propuso en 1989 una clasificación conocida como la clasificación de Bush y Jacoby (12), que se actualizó en 1995, estableciendo cuatro grupos principales en función de su actividad frente a diferentes sustratos y la capacidad de los inhibidores de betalactamasa frente a dichas enzimas, en concreto del ácido clavulánico (13). En 2010, Bush y Jacoby volvieron a actualizar esta clasificación agregando nuevos subgrupos funcionales al esquema como resultado de la

identificación y expansión de las principales familias de betalactamasas, con el mismo criterio, la capacidad para hidrolizar diferente betalactámicos y de ser bloqueados por diferentes inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam). De esta manera se establecieron tres grupos (11), eliminándose el cuarto grupo, presente en las clasificaciones anteriores (12)(13).

Los grupos funcionales definidos por Bush y Jacoby fueron:

- 1) **Grupo 1, cefalosporinasas:** son betalactamasas codificadas en el cromosoma de algunos Enterobacteriales. Pertenecen al grupo C de la clasificación molecular o de Ambler, que será descrita más adelante.
- 2) **Grupo 2, serina-betalactamasas:** incluyen penicilinasas, cefalosporinasas y betalactamasas de amplio espectro, que generalmente son inhibidas por inhibidores clásicos de betalactamasas. Se incluyen en las clases moleculares A y D de Ambler. Representa el mayor grupo de betalactamasas, debido sobre todo a la expansión de nuevas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los últimos 30 años, como se muestra en la figura 2.
- 3) **Grupo 3, Metalobetalactamasas:** son betalactamasas que precisan de una molécula de zinc para su acción. Hidrolizan penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas, siendo pobremente inhibidas por la mayoría de los inhibidores de las betalactamasas. Pertenecen al grupo B de Ambler.

Figura 2. Aumento en el número de betalactamasas en los diferentes grupos de Bush y Jacoby en los últimos 30 años.



Fuentes: Modificada de Karen Bush y colaboradores (11)

Otra clasificación, quizás más usada, es la clasificación de Ambler, basada en la estructura primaria o molecular de las betalactamasas, establecida en 1980. Además, esta clasificación busca tener cierta utilidad clínica y epidemiológica. Se basa en la secuencia de proteínas, estableciendo cuatro clases moleculares o clases de Ambler (A, B, C y D) en función de los aminoácidos que participen en su actividad hidrolítica. Las clases A, C y D incluyen enzimas que hidrolizan sus sustratos a través de una serina presente en el sitio activo, mientras que las de clase B son metaloenzimas que utilizan al menos un ion zinc en el sitio activo para facilitar la hidrólisis del anillo betalactámico (14).

Todas las betalactamasas quedan englobadas en estas dos clasificaciones, aunque su complejidad puede dificultar su comprensión para el clínico. Esto ha llevado a describir una serie de subgrupos fenotípicos (15) que ayudan a clasificar las

betalactamasas con mayor relevancia epidemiológica y clínica, pudiendo encontrar dentro de un mismo subgrupo enzimas que pertenecen a diferentes clases o grupos de las dos clasificaciones anteriores. Cabe destacar los siguientes subgrupos por su importancia:

- a) **Betalactamasas resistentes a los inhibidores:** la mayoría derivan del grupo 2b de la clasificación de Bush y Jacoby, concretamente de las enzimas TEM-1 y TEM-2, y en ocasiones de la SHV-1. También se encuentran dentro de este grupo algunas oxacilinasas (OXAs), por ejemplo, la OXA-1, pertenecientes al grupo 2d. Se caracteriza por hidrolizar las aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina), las carboxipenicilinas (ticarcilinas) y en algunos casos las ureidopenicilinas, siendo además insensibles a la acción de los inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico, y con poca actividad frente al resto de betalactámicos (16)(15).
- b) **Betalactamasas de espectro extendido (BLEE):** La mayor parte de estas enzimas pertenecen a la clase molecular A de Ambler, destacando las del tipo TEM y SHV, así como la familia CTX-M, englobándose en el grupo 2be de Bush y Jacoby. Encontramos además otras BLEE, también de clase A, conocidas como betalactamasas CMT (*complex mutant TEM*), incluidas en el grupo 2ber de Bush y Jacoby. Por último, dentro de la familia OXA, algunas se consideran BLEE, siendo propias fundamentalmente de *P. aeruginosa*, perteneciendo en este caso a clase D de Ambler y al grupo funcional 2de. Este grupo de enzimas ha adquirido una gran importancia en las últimas décadas gracias a su gran capacidad de diseminación. Se caracterizan por hidrolizar (en mayor o menor grado) penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima,

cefepima) y monobactámicos como el aztreonam. No hidrolizan cefaciminas (cefexitina) ni carbapenemas (ertapenem, imipenem y meropenem) y además son inhibidas por el ácido clavulánico (17)(15).

- c) **Betalactamasas tipo AmpC:** Pertenecen al grupo 1 de la clasificación de Bush y Jacoby, y en realidad comprenden la clase C de Ambler. Se caracterizan por hidrolizar cefalosporinas de primera y segunda generación (incluidas las cefamicinas como la cefexitina), y de tercera generación, en menor medida. Son poco eficaces para hidrolizar cefalosporinas de cuarta generación y carbapenemas. Son inhibidas por ácido ascórbico y sus derivados. El ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam son malos inhibidores de estas enzimas. Se caracterizan por que su producción puede ser constitutiva o inducible, y su producción dependerá del grado de expresión del gen *bla_{AmpC}* (18)(15).

- d) **Carbapenemasas.** Se exponen en detalle a continuación.

2.1.3. Carbapenemasas. Definición y clasificación.

Las carbapenemasas son las betalactamasas conocidas con mayor versatilidad hasta la fecha, teniendo un espectro inigualable por el resto de enzimas con capacidad hidrolítica frente a betalactámicos. La mayoría son capaces de inactivar casi todos los betalactámicos, incluidas las carbapenemas. Se clasifican por su estructura molecular, pudiendo pertenecer a las tres clases de betalactamasas del sistema de clasificación de Ambler: A, B y D. Las carbapenemasas de los grupos A y D presentan un grupo serina en su zona activa, a diferencia de las de clase B (o metalobetalactamasas) que emplean un grupo zinc para la hidrólisis de los betalactámicos (19).

A principios de la década de los 90 todas las carbapenemasas se describían como betalactamasas cromosómicas específicas de especie, cada una con una serie de características bien definidas. Sin embargo, la identificación de IMP-1 (carbapenemasa clase B) en *P. aeruginosa*, la ARI-I u OXA-23 (carbapenemasa clase D) en *A. baumannii* y la KPC (carbapenemasa clase A) en *K. pneumoniae*, todas ellas codificadas por plásmidos, cambió de forma radical el conocimiento sobre los patrones de diseminación de las carbapenemasas (20). En la tabla 1 se describe la clasificación de las carbapenemasas, así como los microorganismos que más frecuentemente las producen, su localización genética y su importancia epidemiológica (21).

Tabla 1. Clasificación general de las carbapenemasas, microorganismos más frecuentes, localización genética e importancia epidemiológica.

Clase molecular (Grupo funcional)	Enzimas	Microorganismos	Localización genética	Importancia epidemiológica
A (f2)	Sme, IMI, NmcA	<i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	Cromosómica	Muy baja
	KPC	Enterobacteriales, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	Plasmídica	Muy alta
	GES	Enterobacteriales, <i>P. aeruginosa</i>	Plasmídica	Baja
B (3)	L1 CcrA Cpha BclI	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Bacillus cereus</i>	Cromosómica	Baja
	IMP, SPM, SIM, GIM, VIM, NDM	<i>Enterobacterias</i> <i>Pseudomonas spp</i>	Plasmídica y Cromosómica	Alta
D (2df)	OXA (OXA-23, OXA-48)	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , Enterobacteriales	Cromosómica Y Plasmídica	Media

Fuente: Modificada de Cantón y colaboradores (21).

2.2. ALTERACIONES DE LA PARED BACTERIANA

La resistencia a antimicrobianos puede deberse a cambios en la pared bacteriana que reduzcan la concentración del fármaco en la bacteria. Por ejemplo, la resistencia a carbapenemas en Enterobacteriales puede producirse, además de por la producción de betalactamasas del grupo de las carbapenemasas como hemos descrito previamente (22), por la presencia de otras betalactamasas (generalmente AmpC o BLEE) combinada a alteraciones de la membrana celular, incluyendo diferentes mecanismos que alteran

la permeabilidad dificultando la difusión del antibiótico a través de la membrana al interior de la bacteria, o que permiten a la misma la expulsión activa del fármaco (19).

Como consecuencia de la combinación de estos mecanismos podemos encontrar aislados de enterobacterias MDR o XDR, pudiendo presentar de forma conjunta un aumento de la actividad de flujo de salida mediante presencia de bombas de eflujo y una disminución del flujo de entrada con una pérdida de porinas, con la consiguiente reducción de las concentraciones de los antimicrobianos a nivel intracelular, gracias a la actuación sinérgica de ambos mecanismos (23).

2.2.1. Alteraciones en las porinas

Como se ha comentado previamente, el flujo de entrada al espacio intracelular de las bacterias gram negativas está controlado fundamentalmente por una serie de proteínas de la membrana externas (OMP, por sus siglas en inglés, “*outer membrane porins*”) o porinas, presentes en gran cantidad en dicha membrana. Se han descrito diferentes tipos de porinas, clasificándose en función de su actividad, su estructura funcional y su regulación o expresión. Nos centraremos en adelante en los Enterobacteriales.

En el caso de *K. pneumoniae*, encontramos dos porinas principales denominadas no específicas, la OmpK35 y la OmpK36, y una porina inactiva, la OmpK37. Se han descrito dos mutaciones de inserción en OmpK que codifica glicina y ácido aspártico en *aa134* y *aa135* en *K. pneumoniae* productora de KPC con una concentración mínima inhibitoria (CMI) a doripenem > 8 mg/ml, pudiendo predecir fracasos en la terapia combinada que emplea carbapenemas y colistina. La OmpK35 y la OmpK36 son homólogas de la OmpF

y a la OmpC de *E. coli* respectivamente. Parece claro que los niveles de expresión de porinas modifican la susceptibilidad bacteriana frente a diferentes fármacos, pudiendo contribuir a la multirresistencia al combinarse con otros mecanismos (24).

2.2.2. Sistemas de expulsión o eflujo

Los sistema de eflujo o bombas de salida son un mecanismo de gran importancia para la supervivencia y adaptación de la bacterias, que les permiten adaptarse a diferentes situaciones adversas, incluyendo mejorar su capacidad de resistir la acción de un fármaco mediante una expulsión activa del mismo, disminuyendo sus niveles intracelulares, pudiendo contribuir tanto a resistencias intrínsecas como adquiridas en bacterias gram positivas y negativas (24). En gram negativos, las bombas de eflujo tipo RND (*resistance-nodulation-cell division*) son las más implicadas en la resistencia antimicrobiana adquirida e intrínseca. Dentro de este grupo, destaca el sistema Acr, siendo predominante entre Enterobacterales, encontrándose presente con una homología en sus genes mayor al 70% y una secuencia de aminoácidos con un 80% de similitud entre las proteínas que conforman la bomba, entre diferentes especies bacterianas de este orden (25). Describiremos brevemente cada uno de los tres componentes de estos complejos proteicos:

2.2.2.1. Proteínas de membrana interna

Las “bombas de salida de múltiples fármacos”, codificadas en los genomas bacterianos pertenecen a una serie de superfamilias: *ATP – binding cassette* (ABC), *small multidrug resistance* (SMR), *multidrug and toxic compound extrusion* (MATE) y *proteobacterial antimicrobial compound efflux* (PACE). Estas bombas son transportadores activos, todas

ellas antitransportadores Na^+/H^+ - droga, a excepción de la familia ABC, que emplean el ATP como fuente de energía (26).

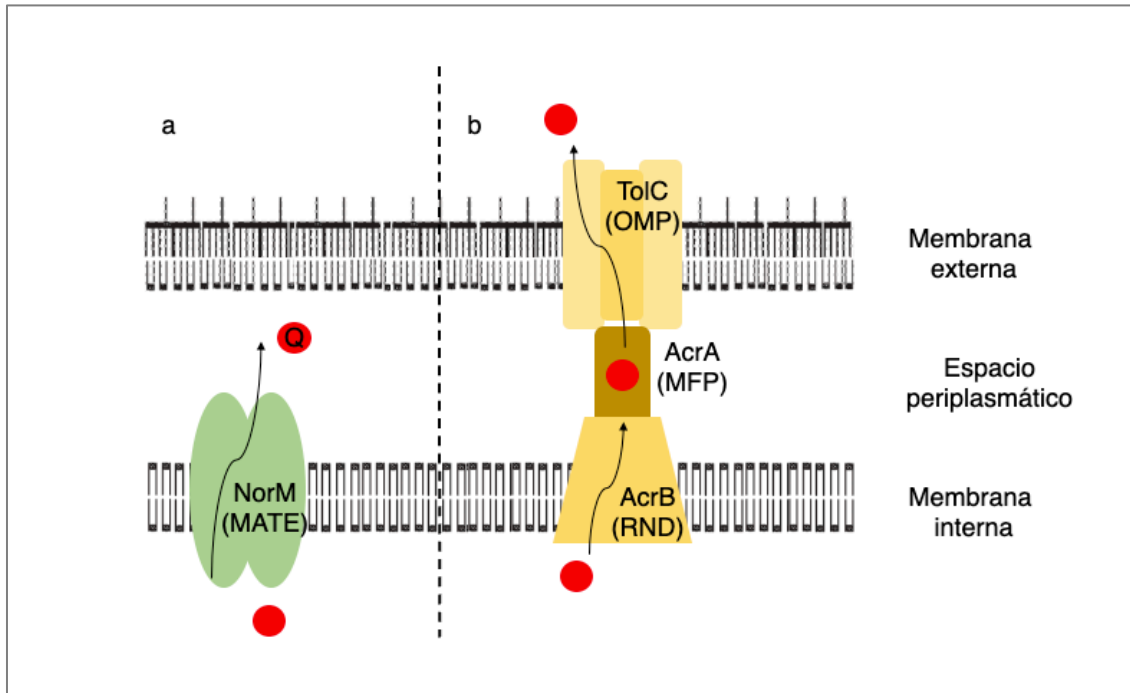
2.2.2.2. Membrane fusión proteins (MFP)

Se componen frecuentemente de cuatro dominios, no obstante, encontramos importante variabilidad entre diferentes proteínas de fusión de membrana. Su función fundamental es la de participar como nexo entre complejos de la membrana interna y proteínas de membrana externa (Figura 3).

2.2.2.3. Outer membrane proteins (OMP) o proteínas de membrana externa

Este dominio de las bombas tripartidas se encarga de expulsar desde el espacio periplasmático a el espacio extracelular diferentes sustancias tóxicas para las bacterias (entre ellas los antibióticos), a través de la membrana extracelular. Un ejemplo muy característico y ampliamente conocido es TolC, presente en *E. coli*, encontrándose ensamblado en la membrana externa mediante tres regiones estructurales, gracias a las cuales se conecta con otras estructuras como el transportador AcrB, conformando el complejo AcrAB – TolC, paradigma de las bombas de eflujo tripartidas para múltiples fármacos tipo RND propia de *E. coli* (24). Lo representamos de manera simplificada en la figura 3.

Figura 3. Esquema representativo de las bombas de eflujo.



Fuente: Modificado de Poole (27).

Bombas de membrana interna con un único componente. B) Bombas que atraviesan la envoltura de la célula, triméricas.

Q, quinolonas.

3. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS CARBAPENEMASAS

En las últimas décadas, la resistencia a carbapenemas entre diferentes especies de Enterobacteriales como *K. pneumoniae* o *E. coli* se ha convertido en un problema de primera magnitud para diferentes países de la comunidad europea e internacional. Los porcentajes más altos de resistencias frente a carbapenemas dentro de la Unión Europea se han notificado en países del sur y sur este de Europa; de hecho, el estudio del ECDC que midió la carga sobre la salud de las resistencias antimicrobianas reflejó que la mortalidad relacionada con las infecciones producidas por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas aumentó hasta seis veces entre los años 2007 y 2015 en países con alta incidencia de resistencias a carbapenemas. No obstante, incluso en aquellos que presentaban bajos niveles de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemasas, el peso sobre la salud relacionada con la resistencia antimicrobiana era relevante, debido a la alta morbilidad y mortalidad de estas infecciones (28)(29).

La especie que más frecuentemente se asocia a la producción de carbapenemasas es *K. pneumoniae*. Actualmente la incidencia de infecciones por *E. coli* resistente a carbapenemasas es baja; no obstante, a nivel europeo ha aumentado de forma importante entre 2010 y 2018, habiéndose notificado por parte de la Red de Vigilancia de Resistencias a Antimicrobianos de Asia Central y Europa la aparición de cepas de *E. coli* resistentes a carbapenemas en países limítrofes a Europa y en países europeos que no lo habían notificado previamente. Cobra especial protagonismo el impacto sobre la salud pública que supondría un aumento de infecciones por *E. coli* resistente a carbapenemasas, al tratarse de la causa más frecuente de infecciones tanto

comunitarias como nosocomiales a nivel mundial, con gran capacidad de diseminación y propagación (30).

3.1. EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR Y DISTRIBUCIÓN MUNDIAL

A continuación, se exponen las principales características respecto a la epidemiología molecular y distribución en diferentes países de las carbapenemasas con mayor interés a nivel epidemiológico y clínico.

3.1.1. Carbapenemasas de clase A

La primera carbapenemasa de la clase A fue identificada en el Reino Unido en 1990, en una cepa de *Serratia marcescens*, denominándose *S. marcescens* enzima uno (SME-1). Posteriormente se descubrieron diferentes tipos de carbapenemasas del grupo A, como Guyana de Espectro-Extendido dos (GES-2), *K. pneumoniae* carbapenemasa (KPC) o imipenemasa/no-metalobetalactamasa-A (IMI/NMC-A) (31).

3.1.1.1. Carbapenemasas KPC

Este grupo de carbapenemasas adquirió especial importancia con la identificación de las enzimas tipo KPC, identificadas en la década de los noventa, y especialmente tras su diseminación a nivel mundial a partir del año 2000. Fueron descritas por primera vez en 1996 en Carolina del Norte (32), y hasta la fecha unas 20 variantes, desde la KPC-1 hasta la KPC-21. Las dos variantes más ampliamente distribuidas son la KPC-2 y la KPC-3. Como se ha mencionado, este tipo de betalactamasa fue aislada en cepas de *K. pneumoniae*, lo que le dio su nombre. Sin embargo, detectado en el genoma de otras muchas cepas de diferentes Enterobacteriales como *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *S.*

marcense, *Enterobacter* spp, así como en otros bacilos gram negativos, como *Pseudomonas* spp.

Las enzimas KPC muestran una alta capacidad para la hidrólisis de penicilinas y cefalosporinas, con actividad a veces moderada frente carbapenemas, lo que hace en ocasiones difícil su identificación. Por otro lado, la capacidad de ser inhibidas por inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico o el tazobactam también es menor que en otras enzimas de la clase A de la clasificación de Ambler. Es frecuente encontrar en las cepas de Enterobacteriales productores de KPC la presencia de otras betalactamasas (como BLEE) mediadas por plásmidos. Además, los plásmidos que vehiculizan el material genético de KPC puede albergar genes que confieren resistencia a diferentes antimicrobianos como las quinolonas, los aminoglucósidos, las tetraciclinas o el trimetoprim (33), causando microorganismos XDR.

Los genes que contienen este tipo de carbapenemasas, denominados bla_{KPC} están frecuentemente insertados en el transposón Tn4401, presente en una gran variedad de plásmidos que han demostrado una alta transmisibilidad (34). Esta capacidad de transmisión ha permitido identificar derivados de *K. pneumoniae* ST258, uno de los linajes más exitosos entre las especies de *K. pneumoniae* MDR, en diferentes países como Grecia, Italia, Israel y Estados Unidos, reflejando su capacidad de diseminación clonal. Así, KPC se ha convertido en un carbapenemasa endémica en determinadas regiones como áreas de EEUU, Sudamérica (fundamentalmente Brasil, Argentina y Colombia), Europa (fundamentalmente en Italia y Grecia), así como en Israel y en China

y otros países asiáticos. Otros países han presentado casos puntuales, habitualmente importados de zonas endémicas.

Dentro de Europa, Grecia es uno de los países con mayor incidencia de resistencia a carbapenemas. Hasta 2006 predominaba la resistencia a carbapenemas debido a la presencia de VIM-1 tipo metalobetalactamasas, sin embargo, esto cambió en 2007 con la rápida entrada y diseminación de *K. pneumoniae* portadora de KPC. Posteriormente se detectaron casos de *K. pneumoniae* portadora de otros genes, incluyendo genes portadores de carbapenemasas clase B y D, como bla_{NMD} y bla_{OXA} (35).

En España, se han aislado Enterobacteriales productores de KPC tanto en brotes como en situación de endemia. Destaca la situación del Hospital Reina Sofía, donde se produjo un brote a raíz de un paciente politraumatizado que fue trasladado desde un hospital italiano donde estos microorganismos son endémicos. Este paciente índice, sufrió una infección diseminada por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas en junio de 2012, detectándose en las primeras 8 semanas 14 pacientes colonizados y 67 pacientes con infecciones clínicamente activas (un alto porcentaje de ellas con datos de gravedad). A pesar de las medidas instauradas de prevención una vez detectada la presencia de dicha carbapenemasa, el brote evolucionó hasta establecerse como una infección endémica presente en la actualidad, diseminándose a otros hospitales de la región. En gen bla_{KPC-3} fue detectado en los aislados clínicos, mostrando una similitud del 99.5% con el caso índice, lo que demuestra la gran capacidad de diseminación de clones exitosos, como veremos más adelante (36).

En América Latina, los Enterobacteriales productores de carbapenemasas se hicieron endémicas a partir del año 2005, siendo Colombia y Brasil los países más afectados. Además, en Colombia se identificó el primer aislado de *P. aeruginosa* productor de KPC en 2006 (35).

Estados Unidos fue el primer país que declaró una infección por *K. pneumoniae* productora de KPC como se ha mencionado anteriormente, actualmente se ha descrito la presencia de estas carbapenemasas en 48 estados, sin embargo, se han detectado puntos calientes como focos endémicos en este país (19).

3.1.1.2. Otras carbapenemasas de clase A

El grupo constituido por SME, “Imipenem-hydrolyzing” betalactamasas enzimas (IMI) y NMC-A son enzimas codificadas por genes cromosómicos, con capacidad de hidrolizar cefalosporinas aztreonam y carbapenemas. SME-1 fue detectada por primera vez en Inglaterra en 1990, las variantes SME-2 y SME-3 fueron descritas por primera vez en Norte América (37).

IMI fueron descritas en 1996 en Norte América en un aislado de *Enterobacter cloacae*. Solo se han descrito seis variantes hasta la fecha, la mayor parte en *Enterobacter spp*, y algunas en *E. coli*, codificadas por genes plasmídicos (38). Su diseminación ha sido limitada, habiéndose detectado Enterobacteriales productores de IMI en Norte América, Argentina, Francia, España, Croacia, Finlandia e Irlanda (39).

NMC-A se pusieron de manifiesto por la comunidad científica en 1990 en Francia, siendo muy similares a las IMI.

Las más tardías en este grupo fueron GES, estudiadas en el año 2000 por primera vez, siendo inicialmente consideradas BLEE, pero actualmente algunas de ellas son clasificadas como carbapenemasas. También están presentes en plásmidos móviles, así como en genes cromosómicos (37).

3.1.2. Carbapenemasas de clase B

Las metalobetalactamasas (MBL en adelante) se diferencian de las carbapenemasas de clase A o D por la presencia de un átomo de zinc en lugar de una serina en el sitio activo que lleva a cabo la hidrólisis de los betalactámicos. Tienen capacidad para hidrolizar todos los betalactámicos excepto los monobactámicos, y se inhiben por quelantes del zinc como el ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), pero no por los inhibidores clásicos de las betalactamasas como el clavulánico o el tazobactam. Las cepas de Enterobacteriales que las producen frecuentemente tienen la capacidad de producir también otras betalactamasas como son las BLEE, lo que le confiere por lo general resistencia frente a aztreonam. Las más estudiadas son las “*Verona Intergron-encode Metallo-beta-lactamase*” (VIM), las “*Imipenem-resistant Pseudomona-type carbapenemasa*” (IMP) y las “*New Deli Metallo-beta-lactamasa*” (NMD)(20).

3.1.2.1. Verona intergron-encoded metallo-beta-lactamase o VIM

Este grupo se identificó en cepas de *P. aeruginosa* en 1997 en Verona, Italia. Hasta la fecha se han descrito al menos 46 variantes, siendo una de las enzimas más prevalentes mediadas por plásmidos en el grupo de las MLB a nivel mundial. Se encuentran principalmente en *P. aeruginosa*, *E. coli* y *K. pneumoniae*. Grecia es el país europeo más afectado por Enterobacteriales productores de VIM, fundamentalmente *E.*

coli y *K. pneumoniae* portadores de bla_{VIM-1}. Otros países con alta tasa de afectación por VIM son Italia y algunos países del sudeste asiático, destacando Taiwán y Japón (40).

3.1.2.2. Imipenem-resistant *Pseudomonas*-type carbapenemasa o IMP

Se codifican en plásmidos, que se descubrieron en Japón en 1991 en cepas de *P. aeruginosa*, siendo la primera carbapenemasa adquirida identificada en el mundo, despertando el interés mundial de la comunidad científica por estas enzimas y cambiando la visión que se tenía de las mismas (41). Aunque inicialmente se descubrió en *P. aeruginosa*, pronto se encontraron en diferentes especies de Enterobacteriales como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae* y *Citrobacter spp.* Se han descrito más de 50 variantes de genes para diferentes IMP en especies ampliamente distribuidas por todo el mundo. Sin embargo, los Enterobacteriales productores de MLB tipo IMP son endémicas en Japón y Taiwán. Otros países han notificado brotes esporádicos o casos únicos (42).

3.1.2.3. New Deli metallo-betalactamasa o NMD

En 2008, Dongeun Yong y colaboradores caracterizaron una nueva MLB en un hospital sueco, no descrita hasta el momento, en un paciente de origen hindú, residente en Suecia, pero con frecuentes viajes a la India. En diciembre de 2007 este paciente estuvo ingresado en diferentes hospitales de la India, incluyendo un hospital de Nueva Delhi donde fue intervenido de un absceso glúteo y desarrollo una úlcera por presión, requiriendo la administración de diferentes antibióticos parenterales (amoxicilina-clavulánico, metronidazol, amikacina y gatifloxacino). Finalmente fue trasladado en enero de 2008 a un hospital sueco donde se aisló una cepa de *K. pneumoniae* resistente

a carbapenemasas en una muestra de orina, con test positivos para el cribado de MBL. Sin embargo el análisis de PCR para MBL no detectó ningún gen conocido, por lo que se concluyó que se trataba de una nueva MBL, secuenciando la estructura nucleotídica y denominándose “New Delhi metallo-betalactamasa” o NDM (43).

Desde entonces se ha apreciado una diseminación global de enzimas NDM, con una rápida transferencia de sus genes codificantes entre diferentes especies. Se ha convertido en una betalactamasa endémica en diferentes partes de Asia, sobre todo el subcontinente indio, además de ser responsable de brotes esporádicos a nivel mundial. Se han descrito hasta más de 20 tipos de NDM (31). En el trabajo desarrollado por Johnson y Woodford se describió como las cepas portadoras de plásmidos bla_{NDM} frecuentemente producen además otras betalactamasas (oxacilinasas, AmpCs, BLEES u otras carbapenemasas), así como otras enzimas de otras familias diferentes a las betalactamasas que confieren resistencia a otros antibióticos como a los aminoglucósidos, los macrólidos o las quinolonas. Estos se encontraban presentes en el mismo plásmido o en otro diferente (44).

Reino Unido es uno de los países de Europa Occidental con mayor afectación por CRE productores de NDM, encontrándose con frecuencia lazos epidemiológicos con zonas endémicas como son la India o la región de los Balcanes. No obstante se ha identificado además en Reino Unido y en otras regiones con brotes por NDM transmisión intracomunitaria e intercomunitaria entre individuos que no han viajado a zonas de alto riesgo (45).

3.1.3. Carbapenemasas de clase D

En este grupo se incluyen las enzimas OXA, que adquieren su nombre de su mayor capacidad de hidrólisis de la oxacilina respecto a penicilina. Incluyen en la actualidad más de 400 tipos de enzimas; sin embargo, pocas de ellas tienen capacidad de hidrolisis frente a carbapenemas (46). Cobra importancia destacar, como describieron Poirel y colaboradores (47), que la mayor parte de OXA con actividad carbapenemasa tienen una actividad débil frente a estos fármacos, lo que hace que para presentar algo nivel de resistencia a los mismos deban coexistir con otros factores mencionados anteriormente (defectos de la permeabilidad, bombas de eflujo...). Además, tienen poca capacidad hidrolítica frente a las cefalosporinas. La diseminación mundial de este tipo de carbapenemasas se ha debido fundamentalmente al éxito de clones productores de OXA-48, la cual fue identificada en Estambul, Turquía en 2001, siendo desde entonces endémica en este país (48) y en otros países mediterráneos.

Diferentes países han informado de brotes provocados por OXA-48. La presencia de OXA-48 en Estados Unidos es menos frecuente; sin embargo, es relativamente común en Europa, especialmente en países mediterráneos, considerándose la presencia de transmisión interregional en países como España, Bélgica y Rumanía (49). En otras zonas geográficas, se han identificado otras OXA de interés, como la OXA-181, siendo endémica en la India (39). En Túnez y Argelia se ha identificado otra OXA, la OXA-204, con un perfil fenotípico muy similar a OXA-48, y diferenciándose a nivel molecular de esta en dos aminoácidos (50). Otras OXA que merecen ser comentadas son la OXA-232 y la OXA 163. OXA-232 presentó aún menor actividad a la hora de hidrolizar carbapenemas que OXA-48, sin embargo, se han detectado cepas de *K. pneumoniae* en

Estados Unidos, portadoras tanto de OXA-232 como de NMD-1, lo que le confiere especial importancia (51). Por último, OXA-163, identificada en Argentina, se caracteriza por presentar una estructura muy similar a OXA-48 (solo difiere en la sustitución de un aminoácido y en la pérdida de cuatro aminoácidos), sin embargo presenta también una menor capacidad como carbapenemasa, actuando frente a cefalosporinas de amplio espectro, siendo parcialmente inhibida por ácido clavulánico (52).

Debido a las características fenotípicas variables de OXA como son la heterogeneidad en la hidrólisis de carbapenemas, cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam, así como la falta de inhibición por EDTA o ácido clavulánico, la prevalencia de estas enzimas puede subestimarse (42).

3.2. TRANSMISIÓN Y RESERVORIOS

A la hora de hablar de mecanismos de transmisión, diseminación y reservorios de Enterobacteriales productores de carbapenemasas es fundamental abordar los mecanismos de diseminación global que han tenido este tipo de resistencias entre las bacterias de esta familia.

A nivel molecular, encontramos dos mecanismos de diseminación: la expansión clonal y la transferencia horizontal de plásmidos. En el primer supuesto, encontramos clones exitosos que predominan sobre el resto por diferentes características biológicas. Este mecanismo fue el predominante para la expansión de las KPC (32), entre otras carbapenemasas. En el segundo supuesto, la transferencia horizontal de plásmidos, se produce un paso de información genética de unos Enterobacteriales a otro, en concreto un plásmido que contiene el material genético necesario para la codificación de

determinada carbapenemasas, adquiriendo la capacidad de producirlas (53). En el caso de las MLB tipo NMD y de las OXA, la combinación de ambos mecanismos cobra especial importancia, ya que se ha detectado diseminación clonal, pero destaca su capacidad para transferirse entre distintas cepas o clones de la misma especie, o incluso a otras especies, jugando un importante papel en su diseminación a nivel mundial (54).

3.2.1. Clones exitosos

Se propuso el término clon para describir aislamientos que aunque pueden haber sido cultivados a partir de diferentes fuentes y en diferentes lugares, e incluso en diferentes momentos, tienen una serie de similitudes fenotípicas y genotípicas idénticas que la explicación más probable es un origen común (55). Determinados clones han tenido gran éxito para diseminarse. Sigue siendo difícil de explicar si estos clones eran exitosos previamente a la adquisición de mecanismos de resistencias o si la adquisición de éstos los convirtió en exitosos respecto a otras o cepas clones, siendo posible ambas situaciones.

3.2.1.1. *K. pneumoniae*: clones exitosos

En la actualidad hay identificadas más de 1570 secuencias tipo (ST) o clones de *K. pneumoniae* en la base de datos de Tipificación Multilocus de Secuencias (MLST). Sin embargo, solo algunas de estas ST son responsables de la diseminación de genes productores de carbapenemasas y por lo tanto ser considerados clones exitosos. Por otro lado, encontramos un gran complejo clonal, que comprende 96 ST, el CC292, que incluye los principales ST multirresistentes de *K. pneumoniae* y con mayor prevalencia

internacional, incluidos los del *cluster* ST258/340 (ST258, ST340, ST437, ST512 y ST11) y el clúster ST 14/15 (55).

La distribución mundial de *K. pneumoniae* productora KPC se relaciona fundamentalmente con unos ST determinados en función de las diferentes áreas geográficas. En Estados Unidos, Grecia e Israel encontramos frecuentemente ST258, en América del sur con el ST437, en el Este asiático con el ST11 y en diferentes zonas de Europa con el ST512 (55). Por otro lado, las enzimas tipo NMD-1, se encuentran con mayor frecuencia en aislados de *K. pneumoniae* ST11 o ST340, asociados frecuentemente con genes tipo *bla_{VIM}* o *bla_{OXA-48}* (56). Respecto a esta última carbapenemasa, se encuentra con frecuencia en el material genético de los aislados de *K. pneumoniae* ST14 en Europa y América del Norte (57).

El estudio del genoma de estos aislados ha sido muy útil para investigar tanto los rasgos de virulencia de estos clones exitosos como para dilucidar el origen de brotes y la dinámica de transmisión de los mismos, gracias al estudio del número de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) presentes en los aislados probablemente uno de los complejos más estudiados ha sido el complejo clonal 258, por su importancia a nivel global, demostrándose la presencia de genes propios relacionados con la movilidad, el transporte de sustancias a través de la membrana y la reparación del ADN. Este material genético es independiente de los genes cromosómicos, codificados en plásmidos, confiriéndole gran versatilidad como se ha comentado previamente(58).

En mayo de 2020 se publicó un estudio de especial relevancia llevado a cabo por la encuesta europea de Enterobacteriales productores de carbapenemasas (EuSCAPE)

basado en el análisis genómico de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemasas y estudio epidemiológico. Se llevó a cabo en 32 países europeos, incluyendo un total de 244 hospitales, de donde se obtuvieron más de 1700 aislados de *K. pneumoniae* procedentes de muestras clínicas. De este total de cepas identificadas, 944 (55%) fueron identificadas como no susceptibles a carbapenemasas, y a su vez, en 682 (40%) se detectaron uno o más genes productores de carbapenemasas. Los genes detectados fueron *bla_{KPC}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{NMD}*, *bla_{VIM}* y *bla_{IMP}*, agrupándose en un conjunto de STs como se muestra en la tabla 2. En concreto, 477 (69%) de todos los aislamientos de *K. pneumoniae* con genes productores de carbapenemasas, pertenecen a cuatro linajes que comprenden los ST11, ST15, ST101 y ST258/512, así como a alguno ST estrechamente relacionados con los anteriores. Además, al estudiar el porcentaje de productores de carbapenemasas dentro de estos grupos de ST, encontramos una alta prevalencia (37.8%, 55.9%, 69.9% y 97.5% respectivamente), con respecto a la prevalencia total en *K. pneumoniae*, estimada en 39.8% en este estudio. Estos cuatro ST, se encontraron distribuidos por toda Europa, habiéndose identificado en 22 (ST11), 19 (ST15), 15 (ST101) y 15 (ST258/512). La capacidad para la diseminación a otros países y el origen de brotes en los mismos se ha visto claramente puesta de manifiesto en ST258/512 en España, Austria y Bélgica, con origen filogenético en Italia. Cabe destacar que dicho trabajo se realizó en 32 países europeos, en el contexto de una encuesta europea sobre Enterobacteriales productores de carbapenemasas (EuSCAPE) durante seis meses publicado en el año 2020, por lo tanto, puede no ser generalizable a otras zonas geográficas (América, Asia, África) o a otros momentos (59).

Tabla 2. Relación de genes portadores de carbapenemasas y ST en *K. pneumoniae*.

Gen carbapenemasa	Aislados (%) N = 1649	ST portadores	ST con > 10% de aislados
bla _{KPC}	311 (18.9)	28	ST258 n=69 ST512 n=157
bla _{OXA-48}	248 (15)	44	ST15 n=38 ST101 n=67
bla _{NMD}	79 (4.8)	13	ST11 n=25 ST101 n=12 ST274 n=10 ST395 n=8
bla _{VIM}	79 (4.8)	13	ST15 n=27 ST147 n=7
bla _{IMP}	56 (3.4)	1	ST14 n=3

Fuente: Modificada de David S y colaboradores (59)

Con respecto a los EE. UU, el estudio de cohortes, prospectivo y multicéntrico CRACKLE-2, llevado a cabo en 49 hospitales americanos, publicado en marzo de 2020, puso de manifiesto como el CC258 de *K. pneumoniae* contenía con mayor frecuencia bla_{KPC}, de manera similar a lo estudiado en Europa. Además, el ST307 se mostró como el linaje de *K. pneumoniae* que con mayor frecuencia contenía bla_{KPC} y bla_{CTX-M} en la zona de la ciudad de Houston (Texas), siendo el segundo linaje más común de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas en Estados Unidos. ST307 parecía presentar una capacidad de diseminación similar al CC258, y además presentaba tasas similares de resistencia a antibióticos emergentes como ceftazidima-avibactam (60). Un estudio posterior, publicado en febrero de 2022 por investigadores de Houston, confirmó la robustez de este nuevo linaje, definiéndose un complejo clonal (CC307). Además, ponen de manifiesto como dos de los principales linajes de *K. pneumoniae* multirresistentes (ST258 y ST307) pueden evolucionar independientemente y diseminarse en paralelo,

confirmando Houston como un área endémica para dos cepas de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, siendo la primera gran ciudad de Estados Unidos donde se demuestra esta coexistencia (61). Cabe destacar la notificación de brotes y casos producidos por *K. pneumoniae* CC307 en Italia, Pakistán, Colombia (62) y Alemania (63).

En China, en un trabajo realizado por Hao y colaboradores, presentaron como todos sus aislados estaban englobados en el ST11, presentando aislados con gran capacidad de resistencia y virulencia, alertando sobre su alta capacidad de difusión (64).

3.2.1.2. *E. coli*: clones exitosos

Se han descrito una serie de clones exitosos en *E. coli*, como el ST131, ST140 y el ST101, habiéndose descrito su capacidad para integrar y vehicular plásmidos que contienen genes para NMD, VIM, KPC y OXA-48, en diferentes zonas geográficas. Estos clones exitosos son ampliamente conocidos por el papel que han jugado en la diseminación de las BLEE, fundamentalmente ST131 (65)(66).

Un reciente estudio europeo realizado por investigadores suizos y alemanes demostró la capacidad de diseminación de determinados clones de *E. coli*, productores de NMD-5 entre Suiza y Alemania, en concreto los ST167, ST405, ST128, y ST361. Se asilaron tanto en muestras clínicas como en muestras procedentes de animales y medio ambientales. Esto generó gran preocupación, ya que como se ha comentado previamente, *E. coli* es una de las especies dentro de los Enterobacteriales con mayor peso en la carga etiológica de las infecciones producidas por los mismos, siendo piedra angular en la propagación de las BLEE. Además este estudio reflejo una alta capacidad

de hidrólisis de betalactámicos, siendo resistentes a antibióticos novedosos como ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam y meropenem-varbobactam (67).

En el estudio CRACKLE-2 se puso de manifiesto como en los EE. UU, el linaje de *E. coli* ST131 fue el más frecuente entre los aislados de *E. coli* con resistencia a carbapenemas. Esto es especialmente preocupante, ya que este linaje es el patógeno aislado más común en enfermedades extraintestinales en todo el mundo (60).

3.2.2. Reservorios

3.2.2.1. Reservorios humanos

La expansión clonal es fundamental para comprender la epidemiología de las carbapenemasas, como hemos visto previamente. Sin embargo, este mecanismo de diseminación se complementa con la capacidad de estos Enterobacteriales de generar diferentes reservorios, desde donde podrán dar lugar a situaciones de endemia o alta prevalencia, así como a brotes hospitalarios o casos aislados en zonas de menor prevalencia (54).

El envejecimiento poblacional, la necesidad de cuidados crónicos y atención por parte de enfermería especializada ha aumentado de forma considerable en las últimas décadas, motivando una alta demanda centros de larga estancia y hogares de ancianos. De manera paralela, se ha demostrado una alta prevalencia de pacientes colonizados en estos centro, fundamentalmente en aquellos que ingresan procedentes de hospitales de agudos, como reflejaron Kavitha Prabaker y colaboradores en su estudio llevado a cabo en Chicago, Illinois (68). Por lo tanto, los centros de alta estancia, y en concreto aquellos que reciben pacientes procedentes de centros sanitarios de agudos, se han

situado como el principal reservorio para la mayor parte de carbapenemasas. De hecho, en un estudio desarrollado en California, donde se incluyeron 21 centros, se demostró una prevalencia de colonización por bacterias MDR de hasta el 65% en hogares de ancianos y del 80% en hospitales de larga estancia (69). La baja prevalencia e incidencia de estas infecciones en hospitales de agudos y en unidades de cuidados intensivos, no hace más que poner en relieve el papel de estos centros de larga estancia como reservorios. Se han publicado multitud de estudios entre los años 2012 y 2020, objetivándose resultados con tendencias similares, pero con ciertas peculiaridades geográficas.

En Estados Unidos, se ha demostrado una tasa de prevalencia muy variable en función de las diferentes regiones, con un rango de entre el 1 y el 30% en función de la zona geográfica (70). Como en el resto de regiones del mundo, la especie de Enterobacteriales con mayor importancia hasta la fecha es *K. pneumoniae* productora de carbapenemas, centrándose multitud de estudios en su análisis. La prevalencia de Enterobacteriales resistentes a carbapenemas en hospitales de agudos y en unidades de cuidados intensivos fue significativamente menor a la encontrada en centros de larga estancia (71)(72).

Si nos centramos en Europa encontramos pocos estudios que describan las tasas de colonización por CRE en hospitales de larga estancia. De hecho, disponemos de estudios en países del norte de Europa, como Holanda, Suiza o Bélgica, en los que se demuestra una tasa muy baja. Concretamente se informó de una tasa de 0.3 % de CRE en estos centros en Suiza (73) y solo se encontró un residente colonizado por CRE en Holanda y

Bélgica respectivamente (74). En un estudio español, llevado a cabo por Palacios-Baena y colaboradores, demostraron una baja prevalencia global de residentes colonizados por CRE en estos centros. Sin embargo, pusieron de manifiesto una relación importante entre los ingresos en hospitales de agudos y pacientes procedentes de centros de larga estancia o cuidados crónicos, con un alto porcentaje de residentes en hogares de ancianos colonizados por CRE (75). El país de Europa con mayor tasa de colonización por CRE en centros de cuidados crónicos ha sido Italia, con hasta un 28.4% (76). Los países con mayor incidencia para CRE en hospitales de agudos, considerándose países de alta incidencia, son Grecia, Italia, Montenegro, España y Serbia. España e Italia han presentado datos de incidencia y prevalencia similar para CRE entre centros de agudo y hospitales de larga estancia, careciendo de datos en el resto de países (70).

En Asia, encontramos variabilidad geográfica en la tasa de prevalencia. En Japón se ha demostrado tasas del 13% en centros de larga estancia de Hiroshima y del 19% en Osaka (77). En Taiwán, se encontraron tasas superiores al 20% (78), a diferencia de Corea, donde se informó de una tasa de entorno al 1.4%(79). En China, no se detectaron Enterobacteriales resistentes a carbapenemas en muestras fecales en diferentes residencias de ancianos (80). Se estima que la prevalencia de CRE en pacientes hospitalizados en centros de agudos llega hasta el 30% en Asia, mucho mayor que lo puesto de manifiesto en estudios realizados en centros de larga estancia. Sin embargo, si se ha llamado la atención sobre la mayor probabilidad de presentar infección por CRE cuando el ingreso se produce desde un centro de larga estancia (81).

Por lo tanto, disponemos de un conocimiento bastante amplio en países como Estados Unidos, España, Japón, Taiwán e Italia que reflejan la alta tasa de prevalencia de colonización/infección por CRE en estos centros, bastante mayor que en la comunidad, hospitales de agudos o unidades de cuidados intensivos. Esto hace que los centros de larga estancia (residencias de ancianos, hospitales de crónicos...) sean considerados como un reservorio vital, con un papel fundamental en la aparición de brotes y la diseminación geográfica de los CRE (70).

3.2.2.2. Reservorios animales y alimentarios

El papel del ser humano como reservorio para las infecciones por CRE parece evidente según lo mencionado anteriormente. Sin embargo, entre los años 2013 y 2014 se publicaron los resultados de una serie de trabajos que informaban sobre casos de infecciones por CRE en granjas porcinas, así como en otros animales de ganado como las aves de corral o el ganado bovino (82) y en animales de compañía como gatos, caballos o perros (83). Un reciente estudio europeo, publicado en 2018, puso de manifiesto la existencia de transmisión antropozoonótica o zooantroponótica para CRE (84), encontrando infecciones por CRE en ganado, mascotas, animales salvajes y mariscos. Esto ha motivado el estudio de la carne animal como posible vector en la transmisión de infecciones por CRE, con especial atención en el empleo de antibióticos en granjas y en productos destinados para la alimentación del ganado. El uso de carbapenemas está prohibido en las granjas, no obstante, el abuso de otros betalactámicos ha dado lugar a la selección de cepas resistentes a carbapenemas en distintas especies de Enterobacteriales, lo cual conlleva un riesgo importante de salud pública humana, así como una amenaza directa de la cría de ganado (85).

Cabe destacar la importancia de los alimentos, que pueden actuar como reservorio y vector para la infección por CRE en humanos, habiéndose demostrado la presencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas (concretamente NMD) en carne de cerdo, pollo y vaca vendida al por menor (86).

Con respecto a los reservorios animales salvajes, cabe destacar los resultados publicados por Christina Ahlstrom y colaboradores (87), quienes encontraron muestras de *E. coli* productor de carbapenemasas en gaviotas en regiones despobladas de Alaska, en concreto cuatro aislados de cepas productoras de bla_{KPC-2} y tres aislados de cepas productoras de bla_{OXA-48}. Se consideró un hallazgo sin precedentes y con importantes consecuencias para la salud pública ya que no se han notificado infecciones por *E. coli* resistente a carbapenemas entre humanos, ni por otros Enterobacteriales portadores de bla_{OXA-48} en Alaska. Esto puede indicar la diseminación ambiental de CRE, incluso en regiones con bajos niveles de producción de animales para la alimentación o sin evidencia de transmisión entre la población humana. Se desconoce si estas gaviotas adquirieron estos CRE localmente o se transportaron por medio de la migración.

No podemos olvidar los productos vegetales y su comercio. Diferentes estudios han demostrado la presencia de CRE en productos frescos como la lechuga, los puerros, el rábano, la albahaca o la espinaca en diferentes países como China, Irán y Argelia (88)(89). Esto ha sugerido la posibilidad de que el comercio internacional de verduras y frutas frescas o especias pueda actuar como una ruta más de diseminación de CRE, lo que hace necesaria la elaboración de estudios bien diseñados y la vigilancia de la cadena alimentaria (90).

3.2.2.3. Reservorios ambientales

Los reservorios ambientales han adquirido gran importancia en la última década conforme se han publicado múltiples trabajos al respecto, identificándose reservorios ambientales y diferentes rutas de transmisión a humanos y animales. Se informó de la presencia de genes productores de carbapenemasas en el medio ambiente en la práctica totalidad de los continentes. El ambiente hospitalarios y sus aguas residuales, los ríos y cursos fluviales naturales y los entornos agrícolas, como se ha comentado anteriormente son medios potenciales de actuar como reservorios para Enterobacteriales productores de carbapenemasas (91).

Un estudio puso de manifiesto una alta tasa de prevalencia de CRE ambiental en centros hospitalarios, fundamentalmente en entornos cercanos a las unidades de cuidados intensivos. Este mismo estudio identificó CRE en la mesa del personal sanitario, la superficie de la cama del paciente y bombas de infusión medicamentosa de pacientes con infección por CRE (92). Con respecto a las aguas residuales de los hospitales, parecen actuar como un importante reservorio para genes de resistencia, pudiendo actuar como nicho donde los microorganismos adquieran diferentes mecanismos de resistencia mediante transferencia horizontal de material genético plasmídico (93). De hecho, en la actualidad, los sifones de los lavabos y de los inodoros hospitalarios han sido identificados como un importante reservorio de *K. pneumoniae* productor de carbapenemasas (94).

Las aguas residuales municipales, abordadas fundamentalmente en las plantas de tratamiento de aguas residuales también han demostrado participar como reservorio

de CRE. Se aislaron genes productores de NDM en concentraciones altas en aguas residuales municipales en Arabia Saudita (95), y otro estudio puso de manifiesto como el tratamiento de aguas residuales no eliminaba totalmente la población de bacterias resistentes a carbapenemas, lo que hizo pensar que estas bacterias pueden dar lugar a una propagación de sus genes a pesar de los tratamientos realizados. De hecho, en un estudio chino, se identificó NMD en efluentes y en el entorno de dos plantas de tratamiento de aguas residuales, que eran empleadas para la agricultura, lo cual cerraría el círculo de como los alimentos y el ganado se convierten en reservorios.

Diferentes estudios por toda la geografía del planeta ha demostrado la presencia de aislamientos portadores de KPC, OXA, NMD y VIM en ríos y otros cursos naturales de agua y en otros cuerpos de agua como lagos, canales, estanque y embalses (91).

La vía de transmisión entre bacterias y humanos de cara a producir una infección como se ha comentado se estima que sea a través del aire, alimentos contaminados, aguas residuales, agua y otros contactos con reservorios. La transmisión desde estos reservorios aún se desconoce de manera exacta, siendo los casos demostrados de infección humana desde un reservorio ambiental escasos. No obstante, existe evidencia de esta transmisión. Es importante resaltar como la mayor vía de contagio y exposición, y el mayor riesgo reside en el ser humano y el contacto entre personas, cobrando gran importancia los centros hospitalarios, y fundamentalmente los centros y residencias de larga estancia (91).

4. FACTORES DE RIESGO

Las dos áreas de conocimiento con mayor interés en relación con las infecciones causadas por CRE se centran en conocer los factores de riesgos implicados en el desarrollo de estas de cara a poder establecer estrategias preventivas y disminuir su incidencia, y en el desarrollo de nuevos fármacos activos.

El conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE es fundamental de cara a facilitar poblaciones de alto riesgo para el diseño de ensayos clínicos más eficientes, desarrollar estrategias preventivas tanto individuales como poblacionales, desarrollar modelos patogénicos y aportar conocimientos que permitan optimizar la terapia empírica.

4.1. PRESIÓN DE COLONIZACIÓN Y TIPOS DE ESTUDIO

El concepto de presión de colonización se definió para valorar el papel de la presencia de pacientes portadores de bacterias MDR, que actuaban como reservorio para la transmisión a pacientes no colonizados. Esta presión ha demostrado tener un papel fundamental para la infección por *Enterococcus* spp resistente a vancomicina, *S. aureus* resistente a meticilina, *Clostridiodes difficile* y Enterobacteriales productores de BLEE. Se asume que los microorganismos productores de carbapenemasas se comportarán de manera similar a los productores de BLEE con respecto a la respuesta a la presión de colonización. De este concepto nació la necesidad de realizar cribado para este tipo de infecciones, así como el desarrollo de medidas preventivas como las precauciones de transmisión por contacto (96). La presión de colonización permitirá cuantificar en qué condiciones se estudia una determinada infección en diferentes

situaciones epidemiológicas, como puede ser un centro con un brote por una cepa determinada de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas o un centro donde se produce una situación de endemia para dicho microorganismo.

La infección por una bacteria multirresistente se considera un evento epidemiológico raro, presentándose en menos de un 1% del total de los pacientes ingresados (97), lo cual hace al estudio de casos y controles el diseño clásicamente empleado para identificar factores de riesgo para una infección por bacterias multirresistentes. En algunos casos se han empleado estudios de cohortes, menos eficientes ya que requieren un tamaño muestral mayor (98). A la hora de diseñar un estudio de casos y controles para identificar factores de riesgo encontramos los siguientes principios fundamentales (99):

- 1) **Selección de los grupos controles:** es fundamental la selección adecuada del grupo control, el cual debe obtenerse de la misma población origen a estudio de base de donde se extrajeron los casos. Además, deben seleccionarse en la misma franja temporal, o con unos límites establecidos y asumibles. Esto es importante de cara a que la frecuencia de exposición de los controles respecto a los factores de riesgo estudiados sea similar a los casos, ya que de lo contrario las estimaciones serán sesgadas. Además, es importante elegir dos tipos de controles:
 - a. **Control 1:** pacientes con infección por microorganismos sensibles a los antibióticos en estudio, seleccionados entre pacientes ingresados en el mismo hospital o residentes en la misma comunidad que los casos.

- b. **Control 2:** pacientes sin infección, en riesgo de adquirir infección por dicho microorganismo, seleccionados entre pacientes ingresados en el mismo hospital o residentes comunidad que los casos.
- 2) **Ajuste por tiempo en riesgo:** se trata de un factor de confusión que debe tenerse en cuenta en los estudios de casos y controles que analizan las infecciones por microorganismos resistentes a antibióticos en pacientes hospitalizados. Se define como la duración o el tiempo entre la admisión en el centro en estudio y la detección del organismo resistente en el estudio microbiológico clínico. El tiempo en riesgo debe medirse, y controlarse mediante un análisis multivariante estratificado (emparejado). El tiempo en riesgo no debe superar en duración al evento de interés. Por otro lado, es fundamental cuantificar el tiempo de exposición a diferentes factores que puedan influir en nuestra variable a estudio, así como tener en cuenta cuando se produjo y la distancia temporal con nuestro evento.
- 3) **Ajuste por comorbilidad:** las enfermedades previas de los pacientes como la inmunosupresión, la dependencia o la pluripatología, son variables de confusión, ya que actúan como componente causal probable de la resistencia a antibióticos, será más probable que un paciente con alto nivel de comorbilidad haya adquirido un patógeno resistente a antibióticos, y a su vez, haya recibido un antibiótico que consideremos como factor de riesgo de interés para adquirir resistencias. Por lo tanto, para poder evaluar de manera imparcial la asociación entre la antibioterapia y la resistencia a antibióticos, habrá que medir y controlar

estadísticamente las enfermedades previas o comorbilidad mediante el diseño y/o el análisis estadístico.

4.2. EVIDENCIA PREVIA

Se han realizado múltiples estudios enfocados a conocer los diferentes factores de riesgos implicados en la colonización e infección por CRE, así como la magnitud o el papel de cada uno de ellos en la misma. Sin embargo, encontramos frecuentemente una serie de limitaciones entre las que destacan un deficiente control de los factores de confusión claves, la inclusión de un número limitado de pacientes, carácter retrospectivo, centrados en *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas y la realización en un único centro o en unidades de cuidados intensivos. Esto ha dado lugar a la publicación de resultados inconsistentes, en ocasiones discordantes y que difícilmente pueden generalizarse (100)(10).

En agosto de 2017, Karlijn van Loon, Anne F. Voor y Margreet Vos (7) presentaron los resultados de una revisión sistemática y un meta-análisis con el objetivo de identificar factores de riesgo para la adquisición de CRE entre pacientes hospitalizados. Además, prestaron especial interés a los reservorios y los focos medioambientales descritos en los diferentes estudios, así como a algunas de las medidas preventivas realizadas. Se realizó una búsqueda bibliográfica con un total de 3983 artículos potencialmente elegibles. Finalmente, se incluyeron 162 artículos publicados entre los años 2005 y 2017. El 38.3% (n=62) de los estudios se realizaron en Europa, principalmente en Grecia e Italia, con un 8.6% (n=14) y 6.8% (n=11) respectivamente, en Asia se realizaron un 32.1%, la mayoría en Israel con un 11.1% (n=18) y China 9.9%

(n=16). Del 29,6% (n=48) restante, un 19% (n=31) se realizaron en América del Norte, un 7.5% (n=12) en América del Sur, un 1.9% (n=3) en Australia y un 1.2% (n=2) en África.

De estos 162 artículos, 74 se enfocaban de manera específica en los factores de riesgo para la adquisición de infecciones por CRE, describiendo factores de riesgo relacionados con estas infecciones con razón de riesgo (OR) o meta ratio (HR) estadísticamente significativas obtenidos en un análisis multivariante. Dividieron los factores de riesgo en dos categorías, aquellos relacionados con la exposición a antibióticos y aquellos relacionados con otros factores.

Entre los factores de riesgo relacionados con la exposición a antibióticos, se dividieron a su vez en nueve categorías (uso de carbapenemas, uso de cefalosporinas, uso de quinolonas, exposición a antibióticos de manera global, uso de otros betalactámicos, otros antibióticos, uso de gluco péptidos, no exposición a ningún antibiótico, duración de la exposición) de las cuales la exposición a carbapenemas y a cefalosporinas fueron las más frecuentemente encontradas. Los resultados del meta-análisis de efectos aleatorios, pusieron de manifiesto cinco factores de riesgo relacionadas con la exposición a antibióticos con mayores OR: el uso de carbapenemas, el uso de cefalosporinas, el uso de gluco péptidos, el uso de quinolonas y el uso de otros betalactámicos.

Los factores de riesgos considerados como diferentes a la exposición a antibióticos, también se dividieron en nueve categorías (enfermedades de base, otros, procedimientos invasivos, dispositivos médicos, admisión en UCI, características demográficas de los pacientes, exposición a cuidados hospitalarios, ventilación

mecánica y exposición previa a CRE). Las enfermedades de base fueron el factor de riesgo que se encontró con mayor frecuencia. Para estas variables, el meta-análisis de efectos aleatorios arrojó los dispositivos médicos, los procedimientos invasivos y la admisión en UCI como factores de riesgo más significativos. Estos resultados quedaron reflejados con detalle en la tabla 3.

Tabla 3. Meta-análisis de efectos aleatorios de exposición a antibióticos y otros factores de riesgo para la adquisición de CRE.

Factor de riesgo	Número de veces identificado	OR combinado (IC 95%)
Exposición a antibióticos		
• Uso de carbapenemas	25	4.71 (3.54 – 6.26)
• Uso de cefalosporinas	16	4.49 (2.42 – 8.33)
• Uso de glucopéptidos	10	4.18 (2.30 – 7.60)
• Uso de quinolonas	9	2.46 (1.44 – 4.23)
• Otros betalactámicos	5	2.00 (1.49 – 2.70)
Otros factores de riesgo		
• Enfermedades de base	31	2.54 (2.08 – 3.09)
• Procedimientos invasivos	20	4.67 (3.59 – 6.07)
• Dispositivos médicos	17	5.09 (3.38 – 7.67)
• Admisión en UCI	15	4.62 (2.46 – 8.69)
• Características demográficas	13	1.08 (1.03 – 1.14)
• Cuidados hospitalarios	12	1.05 (1.02 – 1.08)
• Ventilación mecánica	11	1.96 (1.42 – 2.69)
• Exposición previa a CRE	5	4.10 (1.46 – 11.52)

Fuente: Modificado de van Loon y colaboradores (7).

Como se comentó previamente, también analizaron los posibles focos ambientales y reservorios, obteniéndose 27 estudios de los 162 incluidos que aportaban información sobre focos y reservorios, siendo los sumideros el foco ambiental descrito con mayor

frecuencia (en diez estudios), seguido por las camas de los pacientes (seis estudios) y los equipos de ventilación mecánica (cinco estudios)(7).

Tras este estudio realizado en los Países Bajos, se publicaron tres trabajos de especial interés por diferentes grupos chinos. El primero de ellos se publicó en 2018, por un grupo de la Universidad de Chongqing, Pekín(8). Se trata de un meta-análisis de estudios observacionales para factores de riesgo para infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas. Un total de 197 estudios se consideraron potencialmente incluíbles, publicados hasta el año 2016. Tras diferentes revisiones se incluyeron 16 estudios, seis de ellos fueron estudios de cohortes retrospectivos, uno fue un estudio de cohortes prospectivo y nueve fueron estudios de casos y controles. Estos 16 estudios incluyeron 3.627 participantes (787 casos y 2840 controles), procedentes de países como Estados Unidos (25% n=4), China (12.5% n=2), Brasil (12.5% n=2), Italia (12.5% n=2), Israel (6.25% n=1), Colombia (6.25% n=1), Turquía (6.25% n=1) y Grecia (18.75% n=3). En este trabajo además se calculó la proporción de riesgo atribuible a la población total del meta-análisis en función de los resultados de las OR para cada factor de riesgo como se muestra en la tabla 4, lo que refleja la proporción de la incidencia de enfermedad que se evitaría en la población estudiada si no se diese dicho factor, este parámetro solo se calculó en aquellas variables en las que la literatura original proporcionaba información suficiente. Los factores de riesgo que se identificaron como estadísticamente significativos para la infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas en este meta-análisis fueron la estancia hospitalaria larga, el ingreso en UCI, la hospitalización previa, la estancia larga en UCI, receptor de trasplante, uso de esteroides, catéter venoso central, ventilación mecánica invasiva, portar

traqueostomía, nutrición parenteral, uso de antibioterapia previa, uso de carbapenemas, uso de aminoglucósidos, uso de gluco péptidos, uso de quinolonas y uso de penicilinas anti-pseudomónicas. En la tabla 4 se muestran los resultados más relevantes de este meta-análisis.

Tabla 4. Meta-análisis de modelo de efectos aleatorios de factores de riesgo para infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas.

Factor de riesgo	Número de veces identificado	Tamaño de la muestra (casos y controles)	OR combinado (IC 95%)	Proporción de riesgo atribuible a la población (%)
Uso de antibioterapia previa	10	1864	3.31 (1.68 – 6.49)	62.42
Catéter venoso central	8	1577	2.30 (1.26 – 4.19)	40.37
Ventilación mecánica	9	1694	2.54 (1.67 – 3.85)	34.56
Uso de carbapenemas	12	2127	4.01 (2.59 – 6.21)	34.46
Hospitalización previa	3	288	1.85 (1.12 – 3.07)	27.48
Traqueostomía	5	628	3.63 (1.47 – 9.00)	25.08
Ingreso en UCI	8	1681	2.48 (1.90 – 3.23)	25.03
Uso de penicilinas anti-pseudomona	5	342	2.67 (1.78 – 4.01)	24.80
Uso de quinolonas	10	1903	2.28 (1.40 – 3.70)	23.87
Nutrición parenteral	3	987	2.38 (1.68 – 3.36)	19.12
Uso de gluco péptidos	3	920	2.40 (1.09 – 5.27)	18.03
Uso de corticoides	5	1205	1.43 (1.04 – 1.96)	8.77
Receptor de trasplante	5	2257	2.01 (1.03 – 3.92)	7.90
Uso de aminoglucósidos	8	1570	2.05 (1.43 – 2.94)	7.84
Hospitalización prolongada	10	1994	12.92 (6.84 – 19)	-
Receptor de trasplante	5	2257	2.01 (1.03 – 3.92)	-
Uso de corticoides	5	1205	1.43 (1.04 – 1.96)	-

Fuente: Modificado de Pin Liu y colaboradores (8).

Otro estudio fue publicado en septiembre de 2019, un meta-análisis elaborado por Jihong Li y colaboradores (10). Este estudio se centró en el análisis de factores de riesgo

para infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, cuyo objetivo principal fue evaluar estos factores de cara a proporcionar una base teórica que permita reducir la tasa de infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas y a prevenir de manera activa esta infección. Se evaluaron un total de 840 estudios, incluyendo finalmente 30 artículos en el meta-análisis, los cuales se publicaron entre los años 2007 y 2018, y todos ellos eran estudios de casos y controles. La distribución geográfica fue menos heterogénea que en el estudio anterior, ya que un 67.6% se desarrollaron en Asia, concretamente un 46.6% (n=14) en China, un 13.3% (n=4) en Israel y un 6.7% (n=2) en Turquía; un 16.7% se desarrollaron en Europa, concretamente en Italia (6.7% n=2) y en Grecia (10% n=3); un 10% se desarrolló en América del Sur con 3 publicaciones y el 6.7% (n=2) restante en los Estados Unidos. Arrojaron un total de 1895 casos acumulados y un total de 3180 controles acumulados.

En base al conocimiento previo, se analizaron 15 factores de riesgo, incluyendo la edad, el sexo, la diabetes mellitus, la inmunosupresión, el ingreso en UCI, la exposición previa a antibióticos, la exposición a carbapenemas, la exposición a quinolonas, la exposición a glucopéptidos, la exposición a betalactámicos con inhibidores de betalactamasa (BL/IBL), la cirugía previa, la ventilación mecánica, portar un catéter venoso central, portar una sonda urinaria permanente o portar una sonda nasogástrica. Se demostró mayor riesgo para desarrollar una infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas en el análisis del modelo de efectos fijos para los siguientes factores: la inmunosupresión, el ingreso en UCI, la exposición a antibióticos, la exposición a carbapenemas, la exposición a quinolonas, la exposición a glucopéptidos, la exposición a BL/IBL, la cirugía previa, la ventilación mecánica invasiva, el uso de catéter venoso

central, el uso de sondaje urinario permanente, el uso de sonda nasogástrica como se representa en la tabla 5.

Tabla 5. Meta-análisis de modelo de efectos fijos de factores de riesgo para infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas.

Factor de riesgo	Número de veces identificado	Tamaño de la muestra (casos y controles)	OR combinado (IC 95%)
Edad	18	2921	0.42 (-1.73 – 2.57)
Sexo masculino	25	3948	1.17 (0.95 – 1.44)
Diabetes mellitus	24	3795	1.03 (0.88 – 1.22)
Inmunosupresión	13	2233	1.47 (1.14 – 1.90)
Ingreso en UCI	19	3860	3.25 (2.36 – 4.47)
Antibióticos previos	17	3079	2.53 (1.56 – 4.11)
Uso de carbapenemas	25	4459	3.99 (2.86 – 5.56)
Uso de quinolonas	20	3715	1.75 (1.38 – 2.22)
Uso de glucopéptidos	17	3368	3.08 (1.93 – 4.91)
Uso de BL/BLI	16	3288	2.28 (1.37 – 3.80)
Cirugía	20	3536	1.59 (1.08 – 2.34)
Ventilación Mecánica	26	4723	2.91 (1.96 – 4.31)
Catéter venoso central	26	4714	2.93 (2.00 – 4.28)
Catéter urinario permanente	22	3964	2.62 (1.65 – 4.17)
Sonda nasogástrica	16	2530	2.38 (1.22 – 4.62)

Fuente: Modificado de Jihong Li y colaboradores (10).

El meta-análisis más reciente, publicado en el año 2020, y realizado por Wei-min Zhu y colaboradores(9), se consideró el tipo de control que se incluía en los diferentes estudios, estableciendo dos tipos de grupo control a la hora de estudiar infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas. Se revisó la literatura en búsqueda de pacientes con infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas (casos), pacientes con infección por *K. pneumoniae* sensible a carbapenemas (control 1) para la comparación 1 y pacientes sin infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas

(control 2) para la comparación 2. Los investigadores identificaron un total de 428 trabajos de interés, seleccionando finalmente 18 publicaciones para la primera comparación y 14 para la segunda comparación.

Los estudios seleccionados para la primera comparación se publicaron entre los años 2007 y 2019, e incluyeron un total de 1100 pacientes con infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas y 1190 paciente con infección por *K. pneumoniae* sensible a carbapenemas. Geográficamente procedían de China (33.3% n=6), Grecia (16.7% n=3), Israel (11% n=2), Estados Unidos (11% n=2), Italia (5.6% n=1), Colombia (5.6% n=1), Turquía (5.6% n=1), Brasil (5.6% n=1) y Georgia (5.6% n=1). Se incluyeron doce estudios de casos y controles, tres estudios de cohortes retrospectivos, un estudio de caso-caso-control, un estudio de casos y controles anidado y un estudio de cohortes prospectivo. La mayor parte de ellos se realizaron en un único centro y seis de ellos solo incluyeron pacientes procedentes de UCI. En el análisis se identificaron 18 factores de riesgo con asociación estadísticamente significativa, entre los que se incluyen la duración de la estancia hospitalaria, hospitalización previa (últimos 6 meses), ingreso en UCI, insuficiencia renal, trastorno neurológico, traqueostomía, ventilación mecánica, catéter venoso central, sonda urinaria, sonda nasogástrica, diálisis, antibioterapia previa (cualquiera), uso de carbapenemas, uso de aminoglucósidos, uso de quinolonas, uso de fluoroquinolonas, uso de glucopéptidos y uso de vancomicina, como se expresa en la tabla 6 donde se comparan con los obtenidos para la segunda comparación.

Con respecto a los estudios seleccionados para la segunda comparación fueron publicados entre 2012 y 2019, e incluyeron un total de 893 pacientes con infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas y un total de 3073 pacientes sin infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas. Se realizaron en seis países, un 42.9% en Italia (n 6), un 14.3% en Estados Unidos (n 2), un 14.3% en Grecia (n 2), un 14.3% en Turquía (n 2), un 7.1% en Israel (n 1) y un 7.1% en China (n 1). Se incluyeron seis estudios de casos y controles, cuatro estudios de cohortes retrospectivos, dos estudios de cohortes prospectivos, un estudio de caso-caso-control y un estudio caso-cohorte. Todos fueron realizados en un único centro, excepto uno, y tres de ellos solo incluyeron pacientes ingresados en UCI. Se identificaron ocho factores de riesgos relacionados con la infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, entre los que se incluyen el ingreso en UCI, traqueostomía, ventilación mecánica, catéter venoso central, sondaje urinario, antibioterapia previa, uso de carbapenemas y uso de aminoglucósidos. En la tabla 6 se muestran las OR para dichos factores.

Además, en una revisión sistemática realizada por Palacios-Baena y colaboradores(101), donde se estudió los factores de riesgo para infección por bacterias gram negativo resistentes a carbapenemas, donde se revisaron 116 artículos, se concluye que el uso previo de antibióticos, concretamente de carbapenemas ha sido el factor de riesgo identificado con mayor frecuencia. Además, se destacan los procedimientos invasivos y la exposición al entorno hospitalario. Estos factores se encontraron asociados tanto en el estudio general, como cuando se realizó por patógenos, así como por diferentes focos de infección.

Tabla 6. Meta-análisis de factores de riesgo para infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas.

Factor de riesgo	Número de estudios	COMPARACIÓN 1 OR combinado (IC 95%)	Número de estudios	COMPARACIÓN 2 OR combinado (IC 95%)
Duración estancia hospitalaria	3	15.28 (1.11 – 29.46)	-	-
Hospitalización previa	4	1.91 (1.23 – 2.97)	-	-
Ingreso en UCI	10	3.20 (1.97 – 5.18)	4	4.44 (1.32 – 14.95)
Insuficiencia renal	3	2.17 (1.32 – 3.56)	-	-
Trastorno neurológico	5	1.52 (1.04 – 2.24)	-	-
Traqueostomía	6	2.11 (1.68 – 4.33)	3	8.48 (4.43 – 16.22)
Ventilación mecánica	12	2.70 (1.68 – 4.33)	5	4.78 (1.78 – 12.82)
Catéter venoso central	9	2.62 (1.44 – 4.76)	4	3.85 (1.56 – 9.52)
Sonda urinaria	10	1.99 (1.28 – 3.09)	5	0.27 (0.02 – 0.51)
Sonda nasogástrica	6	2.62 (1.20 – 5.68)	-	-
Diálisis	7	3.56 (2.39 – 5.31)	-	-
Antibioterapia previa	6	6.07 (2.03 – 18.18)	4	1.61 (1.05 – 2.48)
Uso de carbapenemas	12	4.16 (2.75 – 6.29)	5	3.84 (2.02 – 7.28)
BL/IBL	5	2.06 (1.01 – 4.20)	-	-
Aminoglucósidos	12	1.85 (1.35 – 2.60)	4	1.80 (1.28 – 2.55)
Quinolonas	8	2.11 (1.15 – 3.87)	-	-
Fluoroquinolonas	4	2.03 (1.28 – 3.24)	-	-
Glucopéptidos	4	3.70 (2.31 – 5.94)	-	-
Vancomicina	3	2.82 (1.86 – 4.28)	-	-

Fuente: modificado de Wei-min Zhu y colaboradores (9).

Un reciente estudio realizado por Chen (102), investigó los factores de riesgo para el desarrollo de infección por CRE entre pacientes colonizados por los mismos. Se incluyeron 1064 pacientes, de los cuales 205 presentaron colonización previa por CRE. Los pacientes estaban ingresados en UCI o en el servicio de hematología. Se identificaron como factores independientes para la infección por CRE entre pacientes portadores de

CRE en el análisis multivariante el haber ingresado al menos 3 veces anteriormente, situación de coma y la exposición previa a carbapenemas.

Cabe destacar un estudio de casos y controles prospectivo y multicéntrico, realizado en Francia(103), que empleo dos grupos controles para identificar factores de riesgos para infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasas. El primer grupo control estaba formado por pacientes hospitalizados con cultivo positivo para Enterobacteriales sensibles a carbapenémicos, el mismo día o en los 3 días siguientes a la detección del caso con el que se emparejó, sin evidencia previa de colonización por CRE en el tracto digestivo. Además, estos controles se emparejaron también por tipo de servicio (UCI, servicios médicos, servicios quirúrgicos, pediátricos y rehabilitación). Por otro lado, el segundo grupo control se constituyó con pacientes ingresados con muestras de cultivo negativa y sin ser portador conocido de CRE desde el ingreso hasta 3 días después de la detección del caso correspondiente. No se emparejaron por servicios. Se incluyeron un total de 164 casos de CRE, los cuales se pudieron aparear con 160 controles del grupo 1 (1:1) y con 148 controles del grupo 2 (1:1). Mostramos los resultados del análisis multivariante para ambas comparaciones (casos vs control 1; casos vs control 2) en la tabla 7. Este grupo concluyó que además de los factores relacionados con los cuidados sanitarios (medidas invasivas, antibioterapia previa...) debían tenerse en cuenta otros factores como las historias de hospitalización previa así como los viajes al extranjero, en concreto Asia (103).

Tabla 7. Análisis multivariante de factores asociados infección por CRE.

Variable a estudio	ORs (IC 95%)
Casos frente a controles 1 (infección por Enterobacterales sensibles a carbapenemas)	
Género masculino.	1.9 (1.1 – 3.4)
Viaje a Asia en los últimos 12 meses.	10 (1.1 – 91.2)
Hospitalización en los últimos 12 meses.	-
- No (referencia)	1
- En Francia	2.4 (1.3 – 4.4)
- Fuera de Francia	4.4 (0.8 – 24.1)
Infección en los últimos 3 meses.	3.0 (1.5 – 5.9)
Recibir antibioterapia entre el ingreso y la inclusión.	1.9 (1 – 3.3)
Casos frente a controles 2 (paciente con cultivo negativo para Enterobacterales resistentes)	
Infección en los últimos 3 meses.	3.3 (1.16 – 6.8)
Sonda vesical durante e ingreso.	3.0 (1.5 – 6.1)
Ventilación mecánica durante el ingreso.	3.7 (1.1 – 13)
Recibir antibioterapia entre el ingreso y la inclusión.	6.6 (2.8 – 15.5)

Fuente: Nicolas-Chanoine y colaboradores (103)

Por lo tanto, a la luz de la evidencia previa en la bibliografía disponible, podemos considerar como factores de riesgo las enfermedades de base del paciente, la exposición a antibioterapia previa, así como los procedimientos invasivos y el contacto con medio hospitalario.

5. ASPECTOS CLÍNICOS GENERALES DE LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES RESISTENTES A CARBAPENEMAS

Los Enterobacteriales colonizan las mucosas digestivas y urinarias del ser humano, actuando como principales reservorios los pacientes hospitalizados, inmunodeprimidos o residentes de centros de larga estancia. Esto los convierte en uno de los aislados más comunes de diferentes síndromes infecciosos, pudiendo causar infecciones tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes comunitarios, afectando a prácticamente cualquier aparato o sistema (104)

5.1. SÍNDROMES CLÍNICOS EN INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES RESISTENTES A CARBAPENEMAS

A la hora de tratar los diferentes síndromes clínicos producidos por Enterobacteriales es importante destacar como ya se ha expuesto anteriormente, que estos microorganismos se encuentran ampliamente distribuidos en el medio ambiente (agua, suelo, plantas...) y en la mucosa intestinal de diferentes mamíferos (incluido el ser humano). Con respecto a los síndromes clínicos producidos por dichas bacterias en el ser humano podemos distinguir aquellas conocidas como patógenos primarios y aquellos denominados patógenos “oportunistas”.

Estos Enterobacteriales oportunistas, se encuentran en la flora microbiana normal y ejercen funciones fisiológicas. Sin embargo, pueden actuar como patógenos fundamentalmente cuando se produce una alteración de los sistemas de defensa del huésped. Este grupo cobra especial importancia, ya que suponen hasta la mitad las bacterias identificadas en los laboratorios de microbiología clínica. En este grupo se

incluyen *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Edwardsiella* o *Kluyvera*, entre otros. Causan un 30%-40% de las bacteriemias, más del 70% de las infecciones urinarias y un porcentaje relevante de las infecciones gastrointestinales y abdominales, y de las heridas. Además, son uno de los grupos de mayor importancia como causa de infección nosocomial (105).

Dentro de los Enterobacteriales, en el caso de los CRE provocan principalmente infecciones del tracto urinario, bacteriemia, neumonía e infecciones intraabdominales (106). En una cohorte prospectiva multicéntrica publicada por Palacios y colaboradores (75) donde se incluyeron 245 pacientes con infección por CRE encontraron un 48.7% de infecciones del tracto urinario, un 21.3% de infecciones de piel y partes blandas, un 14.6% de infecciones respiratorias, un 6.1% de intraabdominales y un 9.1% de otros focos, un 10.3% presentaron bacteriemia (primaria o secundaria). Respecto a la adquisición, el 60% fue nosocomial, un 37% relacionada con los cuidados sanitarios y un 3% comunitaria. Es importante destacar que la mayor parte de los estudios realizados enfocados a CRE se centran en *K. pneumoniae*, sin embargo, el estudio mencionado previamente incluye *Klebsiella* spp. (85.2%), *E. coli* (10.4%), *Enterobacter* spp. (2.7%) y otros (1.6%), lo cual le confiere gran representatividad.

5.2. PRONÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES RESISTENTES A CARBAPENEMAS

En julio de 2014, Falagas, Vardakas y colaboradores (107) publicaron la primera revisión sistemática enfocada en analizar las muertes atribuibles a las infecciones por CRE. Para ello realizaron una búsqueda sistemática de artículos en los que se comparase

las tasas de mortalidad entre CRE y Enterobacteriales sensibles a carbapenemas (CSE). Hasta entonces existía cierta controversia sobre la tasa de mortalidad relacionadas con infecciones por CRE en los estudios publicados. Tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica y revisión de la literatura se incluyeron un total de 985 pacientes seleccionados de 9 estudios. Este estudio concluyó que el número de muertes atribuibles a la resistencia a carbapenemas es alto en pacientes con infecciones por Enterobacteriales.

Diferentes estudios posteriores han manifestado que las infecciones por CRE se asocian con una elevada tasa de mortalidad, siendo extremadamente alta en pacientes con bacteriemia, alcanzando tasas de entre 30 y 80% (108)(109)(110). En el caso de infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, un reciente meta-análisis y revisión sistemática mostraba una tasa de mortalidad del 13.5% para pacientes con infecciones del tracto urinario y un 54.3% para pacientes con bacteriemia, así como una tasa de mortalidad del 48.9% en pacientes ingresados en UCI y del 43.1% en pacientes con trasplante de órgano sólido(111). En la cohorte española publicada por Palacios y colaboradores mencionada anteriormente se describe una mortalidad por todas las causas del 20% y del 8% atribuible a la infección en pacientes con infecciones por CRE(75).

Gutiérrez-Gutiérrez y colaboradores (112) desarrollaron un score denominado score INCREMENT-CPE cuyo objetivo era predecir la mortalidad en pacientes con bacteriemia por CRE. Este score se elaboró a partir de una cohorte inicial extraída de la cohorte INCREMENT (Cohorte internacional retrospectiva que incluía bacteriemias clínicamente

significativas por Enterobacteriales productores de BLEE o CRE), y se validó en una cohorte de validación obtenida de la misma cohorte. Las variables que se incluyeron en dicho score fueron la presentación como sepsis grave o shock séptico, score de Pitt ≥ 6 , índice de Charlson ≥ 2 , foco de la bacteriemia diferente al urinario o biliar y tratamiento dirigido temprano inapropiado, con un valor mínimo de 0 puntos y un máximo de 17 puntos como se muestra en la tabla 9. Se establecieron tres categorías según se presente un riesgo bajo (score 0 – 8), intermedio (score 9 – 13) y alto (score 14 – 17) de mortalidad, con tasas de mortalidad de 18%, 50% y 80% respectivamente. Este score fue validado posteriormente por un grupo de investigadores griegos, quienes desarrollaron una cohorte retrospectiva de pacientes ingresados en UCI con bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas concluyéndose que presentaba una capacidad predictiva de mortalidad similar al SAPS II, al SOFA y al Pitt score para bacteriemia, ampliamente empleados en pacientes críticos(113).

Tabla 9. Puntuación en base a los coeficientes de regresión para la elaboración del score INCREMENT-CPE.

Variable	Coefficiente de regresión (CI 95%)	Puntuación en score
Sepsis grave o shock séptico	1.76 (1.01 – 2.50)	5
Score de Pitt ≥ 6	1.39 (0.54 – 2.25)	4
Índice de Charlson ≥ 2	0.93 (0.09 – 1.78)	3
Foco de bacteriemia diferente a biliar o urinario	0.92 (0 – 1.85)	3
Terapia dirigida precoz inapropiada	0.69 (0.07 – 1.31)	2

Fuente: Modificado de Gutiérrez-Gutiérrez y colaboradores (112).

5.3. MANEJO DE PORTADORES

Diferentes estudios han demostrado que la colonización se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar infecciones por CRE. En un estudio realizado en la toscana centrado en pacientes con bacteriemia por CRE productora de NMD, se puso de manifiesto como el 67.5% de los pacientes presentaba colonización rectal previa (108). Giannella y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico observacional de casos y controles, donde se encontró que el 7.8% de los portadores rectales de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas desarrollarían bacteriemia por este microorganismo, siendo la colonización en múltiples sitios el predictor más fuerte de desarrollo de bacteriemia (114). Posteriormente, en un trabajo de Cano y colaboradores, se validó el modelo predictivo desarrollado por Giannella, encontrándose mayores tasas de infección en pacientes colonizados, de manera que hasta el 44.7% de los pacientes colonizados por *K. pneumoniae* productora de KPC desarrollaban infección, con un 23.4% de bacteriemia(115). Se ha descrito que el riesgo de desarrollar una infección por *K. pneumoniae* productora de KPC en pacientes colonizados es mayor conforme más reciente haya sido la colonización (116). Además, la colonización por CRE ha demostrado relacionarse con una mayor mortalidad en pacientes críticos (117).

Ante estos datos, se planteó la hipótesis de la utilidad de la descolonización de estos pacientes. Para comprobar esta hipótesis, el grupo de Rodríguez-Baño y Torre-Cisneros (118) desarrolló un estudio de cohortes retrospectivos en dos hospitales españoles con brotes simultáneos por *K. pneumoniae* productora de KPC resistente a colistina. Se concluyó que la administración aminoglucósidos como tratamiento descolonizador oral (fundamentalmente gentamicina) a determinados pacientes colonizados (neutropenia,

cirugía mayor en las próximas 2 semanas, infecciones recurrentes graves por *K. pneumoniae* productora de KPC o pacientes pluripatológicos) podría ser beneficiosa en términos de reducción de riesgo de infección y de mortalidad por estos patógenos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

En la presente tesis doctoral sobre factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasas, formulamos las siguientes hipótesis:

- 1) Se pueden identificar factores de riesgo para desarrollar una infección por CRE independientemente del foco y el tipo de carbapenemasa.
- 2) Se pueden identificar factores de riesgo independientes para desarrollar infecciones por CRE en función del tipo de carbapenemasa presente:
 - a. Cepas productoras de OXA-48 u OXA-like.
 - b. Cepas productoras de KPC.
 - c. Cepas productoras de metalobetalactamasas.
- 3) Se pueden identificar factores de riesgo para desarrollar infecciones por CRE en diferentes subgrupos de pacientes:
 - a. Pacientes con ITU complicada por CRE.
 - b. Pacientes con infección por CRE de adquisición comunitaria.
 - c. Pacientes con infección por CRE sin antecedentes de infección o colonización por CRE.

2. **OBJETIVOS**

- 1) Identificar factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infecciones por CRE independientemente del foco y el tipo de carbapenemasa.
- 2) Identificar factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE en función del tipo de carbapenemasa:
 - a. Cepas productoras de OXA-48 u OXA-like.
 - b. Cepas productoras de KPC.
 - c. Cepas productoras de metalobetalactamasas.
- 3) Identificar factores de riesgo para desarrollar infecciones por CRE en diferentes subgrupos de pacientes:
 - a. Pacientes con ITU complicada por CRE.
 - b. Pacientes con infección por CRE de adquisición comunitaria.
 - c. Pacientes con infección por CRE sin antecedentes de infección o colonización por CRE.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. ÁMBITO DE ESTUDIO

El proyecto “*European Prospective Cohort Study on Enterobacteriaceae Showing Resistance to Carbapenems (EURECA)*” es un estudio prospectivo multicéntrico internacional, llevado a cabo en 50 hospitales de 11 países europeos, coordinado desde el Hospital Universitario Virgen Macarena. El presente trabajo se desarrolló en el seno de este proyecto, elaborándose un estudio de casos-control-control anidado en la cohorte de pacientes con infección por CRE del proyecto.

Los centros participantes se muestran en la tabla 10, y se seleccionaron por su experiencia en el manejo clínico y microbiológico de infecciones por Enterobacteriales resistentes a carbapenemas y considerando la capacidad investigadora de los mismos. Además, se realizó una encuesta de viabilidad previa, donde los centros garantizaron su capacidad a nivel de laboratorio microbiológico de cara a la detección de casos, así como de bases de datos de calidad que permitan el acceso y la recolección de variables de interés.

Tabla 10. Centros participantes en el proyecto EURECA.

Nº	Centro participante	País
1	University Hospital of Lung Diseases Shefqet Ndroqi	Albania
2	University Hospital for Emergency Medicine "N.I. Pirogov"	Bulgaria
3	University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb	Croacia
4	Attikon University Hospital	Grecia
5	University General Hospital of Thessaloniki AHEPA	Grecia
6	Hippokration General Hospital, Thessaloniki	Grecia
7	General University Hospital of Larissa	Grecia
8	General University Hospital of Patras	Grecia
9	Laiko General Hospital	Grecia
10	University General Hospital of Alexandroupolis	Grecia
11	General Hospital of Larissa	Grecia
12	Evangelismos General Hospital of Athens	Grecia
13	Agioi Anargyroi General Hospital of Athens	Grecia
14	Iaso General Hospital	Grecia
15	National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani	Italia
16	Hospital Luigi Sacco	Italia
17	Florence University Hospital	Italia
18	Policlinico S. Orsola Malpighi	Italia
19	Policlinico Universitario A. Gemelli	Italia
20	University of Milan-Bicocca, San Gerardo	Italia
21	Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Italia
22	Molinette Teaching Hospital	Italia
23	San Martino University Hospital	Italia
24	University of Naples S.U.N./Monaldi Hospital	Italia
25	University Clinical Center of Kosovo	Kosovo
26	Clinical Center of Montenegro Podgorica	Montenegro
27	Clinical Hospital of Infectious Diseases of Iasi	Rumania
28	Cluj-Napoca Infectious diseases Clinical Hospital	Rumania
29	Infectious and Tropical Diseases Hospital "Dr. Victor Babes"	Rumania
30	The National Institute for Infectious Diseases "Prof. Dr. Matei Bals"	Rumania
31	Elias Emergency University Hospital	Rumania
32	Fundeni Clinical Hospital	Rumania
33	The Mures County Clinical Emergency Hospital	Rumania
34	Clinical Centre of Serbia	Serbia
35	Clinical Center of "Dragisa Misovic"	Serbia
36	Clinical Centre of Vojvodina	Serbia
37	Clinical Center Nis	Serbia
38	University Clinical Center Zvezdara	Serbia
39	Hospital Universitario de Bellvitge	España
40	Hospital Universitario Reina Sofia	España
41	Hospital Universitario Ramón y Cajal	España
42	Hospital Universitario 12 de Octubre	España
43	Hospital Universitario La Paz	España
44	Hospital Universitario Carlos Haya	España
45	Hospital Puerta del Hierro	España
46	Uludağ University	Turquía
47	Hacettepe University School of Medicine	Turquía
48	Izmir Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital	Turquía
49	Ankara University	Turquía
50	Marmara University	Turquía

2. PERIODO DE ESTUDIO

Se incluyeron pacientes por parte de los diferentes centros participantes desde febrero de 2016 hasta noviembre de 2018.

3. DISEÑO

En este trabajo nos centraremos en el subestudio 2 del proyecto EURECA, consistente en un estudio factores de riesgo mediante un diseño de caso-control-control apareados y anidado en la cohorte EURECA, por lo que, en adelante al hablar del proyecto, nos referiremos a este estudio concreto. El proyecto fue registrado en ClinicalTrials.gov con el identificador: NCT02709408, detallándose el diseño, objetivos y criterios de selección. La comunicación de los resultados se ha realizado siguiendo las recomendaciones STROBE (119) (anexo I).

El grupo de casos se extrajo de la cohorte EURECA formada por pacientes con diferentes tipos de infecciones por CRE. El primer grupo de controles está formado por pacientes con infecciones por CSE, en adelante Grupo CSE o control 1, apareados a los casos CRE según los criterios expresados abajo. El segundo grupo de controles está formado por pacientes ingresados sin infección por CRE o por CSE, en adelante grupo pacientes sin infección o control 2. Los criterios de selección para cada grupo se explican más abajo.

Para el estudio de los posibles factores de riesgos relacionados con la infección por estos patógenos, la exposición a los factores de riesgo potenciales se recopiló hasta la fecha de infección de CRE en casos de CRE, hasta la fecha de infección de CSE en controles de CSE y hasta un día antes de la duración de la estancia del caso de CRE correspondiente en pacientes de control ingresados.

3.1. HIPÓTESIS Y SUPUESTOS PREDEFINIDOS PARA EL DISEÑO DEL ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo fueron investigados bajo varios supuestos hipotéticos especificados de cara al control de diferentes factores de confusión:

- a) El tiempo de riesgo (es decir, la duración previa de la hospitalización) y la presión de colonización (es decir, la sala de ingreso) se consideraron factores de riesgo obvios, cuyo efecto podría causar una subestimación del impacto de otras variables. Por lo tanto, el estudio se diseñó utilizándolas como variables de emparejamiento, y se planificó su descripción para los casos de CRE con el fin de proporcionar la información necesaria para comprender los datos. Para la comparación entre los casos de CRE y los controles de CSE, también se utilizó como variable de emparejamiento el tipo de infección.
- b) El estudio debía ser aplicable a hospitales con transmisión endémica de CRE, por lo que se realizó en hospitales que notificaron un número mínimo de casos de CRE durante el año anterior.
- c) No se realizaron hipótesis sobre la relación patogénica entre variables, ya que no se pretendía desarrollar un modelo patogénico. Sin embargo, la exposición a variables se analizó en modelos jerárquicos agrupando las variables por su hipotética acción patogénica, incluyendo variables epidemiológicas, características intrínsecas de los pacientes, procedimientos invasivos, y la exposición a antibióticos.
- d) Se considera que la infección por CRE se produce después de la adquisición de la colonización por CRE en la mayoría de los casos; por lo tanto, se tienen en cuenta

variables epidemiológicas potencialmente asociadas con la adquisición de la colonización por CRE más allá del tiempo de riesgo y del servicio.

- e) Las variables intrínsecas se consideraron constantes durante todo el tiempo de exposición; entre ellas se incluyeron la edad, el sexo, la etnia y las enfermedades crónicas subyacentes.
- f) La exposición a procedimientos se consideró sólo hasta el día de la infección por CRE o CSE, o la duración emparejada del ingreso en los controles sin infección.
- g) Los microorganismos de interés para el estudio fueron los Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos (independientemente del mecanismo de resistencia) y productores de carbapenemasas (independientemente de la CMI a carbapenemas), esto coincide con la definición de CRE del CDC.

4. PARTICIPANTES

La población base para este proyecto fueron todos los pacientes ingresados con las infecciones causadas por Enterobacteriales (para la comparación de pacientes con CRE y CSE), y todos los pacientes ingresados (para la comparación de CRE con pacientes sin infección), tal y como se describe a continuación.

4.1. GRUPOS DE PARTICIPANTES

4.1.1. Casos CRE

La cohorte EURECA incluyó todos los pacientes consecutivos con infección intraabdominal complicada (IIAc), neumonía, infección del tracto urinario complicada (ITUc) y bacteriemia por CRE de focos distintos a los anteriores, diagnosticados en los hospitales participantes en el periodo de estudio. Los primeros 248 pacientes de esta cohorte para los que se encontraron controles adecuados, fueron incluidos en el estudio.

Para representar la tasa de los diferentes tipos de infecciones causadas por CRE según estudios previos (75)(120) se incluyeron ≈50% pacientes con ITUc, ≈30% con neumonía, ≈10% con IIAc y ≈10% con bacteriemia no incluidos en los grupos anteriores.

4.1.2. Controles CSE o Control 1

Para cada caso CRE se buscó un paciente con infección por CSE apareado por hospital, tipo de servicio hospitalario (médico, quirúrgico o UCI), tipo de adquisición (nosocomial o comunitaria), tipo de infección (ITUc, neumonía, IIAc o bacteriemia de otro origen) y estancia previa al inicio de la infección. En caso de adquisición nosocomial,

el tiempo de hospitalización previo hasta la infección debía ser igual a la duración anterior de la hospitalización en el caso CRE con un margen de -1 a -3 días (si la estancia previa era mayor a 14 días en el caso CRE, el margen fue -1 a -7 días).

Por ejemplo, un paciente ingresado en el Hospital A en un servicio médico de adultos desarrolló una ITUc nosocomial por CRE en su décimo día de ingreso; se seleccionó el primer paciente ingresados en planta médica en el Hospital A que desarrolló una ITUc nosocomial por CSE en los días 7, 8 o 9 de ingreso.

4.1.3. Grupo sin infección o Control 2

Se incluyeron para este grupo todos los pacientes sin infección por Enterobacteriales consecutivos, apareados 3 a 1 con los casos CRE de acuerdo con centro, ingreso en el mismo servicio hospitalario y con una hospitalización de al menos un día menos que la estancia del paciente CRE antes del desarrollo de la infección. La exposición a los factores de riesgo se midió en el día -1 de ingreso, respecto al caso CRE.

4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PARTICIPANTES

4.2.1. Criterios de selección de casos CRE

4.2.1.1. Criterios de inclusión

Debían de cumplirse todos los siguientes criterios:

- Aislamiento de CRE en una muestra clínica, es decir en el estudio de un paciente con sospecha de infección, descartándose las muestras obtenidas en programas de cribado.

- El paciente cumplió con los criterios para alguna de las siguientes infecciones: ITUc, neumonía, IIAc o infección del torrente sanguíneo/bacteriemia de cualquier otro origen.
- El paciente o su representante firmaron el consentimiento informado si lo solicita el comité de ética local.

4.2.1.2. Criterios de exclusión

- La infección se considera polimicrobiana de acuerdo con la interpretación microbiológica estándar de los resultados del cultivo (excepto para cIAI, en la que se permiten las infecciones polimicrobianas).
- El paciente estaba participando en un ensayo clínico que implicaba un tratamiento activo para las infecciones a estudio.
- El paciente se incluyó previamente en la misma cohorte de este estudio para el mismo organismo.
- Pacientes con orden de no reanimación o con una expectativa de vida < 30 días.

4.2.2. Criterios de selección de controles CSE (control 1)

4.2.2.1. Criterios de inclusión

Debían de cumplirse todos los siguientes criterios:

- Aislamiento de CSE en una muestra clínica.
- El paciente cumplió con los criterios para alguna de las siguientes infecciones: ITUc, neumonía, IIAc o infección del torrente sanguíneo de cualquier otro origen.
- Se cumplieron los criterios de apareamiento arriba especificados.

- El paciente o su representante firmaron el consentimiento informado si lo solicita el comité de ética local.

4.2.2.2. Criterios de exclusión

- La infección se considerada polimicrobiana de acuerdo con la interpretación microbiológica estándar de los resultados del cultivo (excepto para la IIAC, en la que se permiten las infecciones polimicrobianas).
- El paciente participaba en un ensayo clínico que implicó el tratamiento activo de las infecciones a estudio simultáneamente.
- Pacientes con orden de no reanimación o con una expectativa de vida < 30 días.

4.2.3. Criterios de selección de controles sin infección (control 2)

4.2.3.1. Criterios de inclusión

Debían de cumplirse todos los siguientes criterios:

- Se cumplían los criterios de apareamiento indicados en el apartado 4.1.3.
- El paciente o su representante firmaron el consentimiento informado si lo solicita el comité de ética local.

4.2.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con orden de no reanimación o con una expectativa de vida < 30 días.

4.3. DETECCIÓN Y PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN

Cada centro realizó una revisión exhaustiva para detectar pacientes con infecciones por CRE entre los resultados microbiológicos procedentes de muestras clínicas

obtenidas con el fin de descartar o confirmar una infección activa. Todos los pacientes en los que se aislaba un CRE en una muestra clínica siempre que hubiera sido tomada con el objetivo de diagnosticar la etiología de una infección, se consideraban elegibles, y se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Una vez incluido un caso de CRE, se procedió a la búsqueda de un control CSE y tres controles sin infección.

4.4. FUENTES Y GESTIÓN DE DATOS

La fuente de datos principal fueron los documentos fuente del paciente (la historia clínica del paciente y las pruebas complementarias relacionadas), recogidas por el personal de cada centro, habiéndose comprobado en la encuesta de viabilidad inicial la capacidad de cada centro para realizar una correcta recogida de datos y variables en su software local, así como su adecuada explotación posterior.

4.4.1. Base de datos y cuaderno de recogida de datos electrónico

Se empleó un cuaderno de recogida de datos (CRD) electrónico común para la recogida de los datos, protegida mediante clave individual para evitar el acceso no autorizado a dichos datos. Se implementaron diferentes pautas de validación para los datos incluidos. Los investigadores participantes fueron entrenados en el protocolo del estudio mediante conferencias presenciales o teleconferencias.

4.4.2. Monitorización

El estudio fue monitorizado con el fin de optimizar la calidad y consistencia de los datos para asegurar que:

- Se protegen los derechos y el bienestar de los participantes del estudio.

- Los datos del estudio informados son precisos, completos y verificables a partir de los documentos originales.
- La realización del estudio cumple con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con las Buenas Prácticas Clínicas y con los requisitos reglamentarios aplicables.

Antes de iniciar el estudio en un centro, los investigadores recibieron formación vía telemática o mediante reunión presencial. Durante el estudio y al cierre de este, la monitorización se realizó por vía telemática mediante consultas o *queries* para resolver datos incoherentes o faltantes. Durante las entrevistas, el monitor comprobó que el investigador había realizado el estudio de acuerdo con el protocolo y las instrucciones proporcionadas. Se llevó a cabo un control puntual y una verificación de los datos de origen para identificar si un paciente realmente existe y si los datos registrados en la base de datos se recuperan de archivos de pacientes reales y se transfirieron correctamente.

4.4.3. Visitas y seguimiento

Se realizó un seguimiento de todos los pacientes durante 30 días desde el día 0.

4.4.3.1. Día 0

Se definió día 0 como el día en que se obtuvo la primera muestra que identificó a un paciente como un caso CRE o un control CSE para el diagnóstico de la infección de interés. En el caso de los controles sin infección se definió como un día menos que la estancia anterior del día 0 en el caso CRE correspondiente.

En el día 0, los investigadores evaluaron los criterios de selección, y en caso de considerarse apto para su inclusión en el estudio, se recogió la información relativa al día 0 y anterior al mismo (exposición previa a antibióticos, contacto con animales, colonización previa, viajes al extranjero...) mediante la revisión de historia clínica o entrevista al paciente, su familia o personal sanitario que participa en su atención. Las variables recogidas englobaron los criterios de selección, variables demográficas, factores de riesgo, comorbilidades, características clínicas, variables microbiológicas, tratamiento antibiótico, otras terapias, resultados analíticos y efectos adversos medicamentosos.

En el estudio EURECA se recogieron además datos en visitas los días 3, 7, 14, 21 y 30. Estos datos no se emplearon en el trabajo actual.

5. VARIABLES Y DEFINICIONES

5.1. VARIABLE RESULTADO O INDEPENDIENTES

La variable resultado principal fue el padecer una infección por CRE.

5.2. DEFINICIÓN DE ENTEROBACTERIALES RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS

Para este estudio, se definió CRE como cualquier aislado de Enterobacteriales que mostrase una concentración inhibitoria mínima (CMI) ≥ 1 mg/L si se usó cualquier método de dilución y/o ≤ 22 mm si se usó un método de difusión en disco (discos de 10 μ g) para imipenem o meropenem. Estos criterios incluyen aislados que, según los criterios de EUCAST, serían sensibles a carbapenemas, pero se establecieron para detectar la mayoría de los aislados productores de carbapenemasas (que pueden mostrarse con sensibilidad disminuida a las carbapenemas pero sin llegar a ser resistentes), en base a la definición de los CDC y como se ha hecho en otros estudios (121). Se definió CSE como cualquier aislamiento identificado como Enterobacterial que mostrase susceptibilidad a los carbapenémicos de acuerdo con los criterios anteriores. Se excluyeron los aislados sensibles a meropenem e imipenem que mostraron resistencia a ertapenem.

5.3. VARIABLES EXPLICATIVAS

5.3.1. Demográficas

Se incluyeron edad, género, fecha de ingreso, etnia (caucásico, subsahariano, otro africano, asiático, latinoamericano, otro), país, hospital, tipo de sala de hospital.

5.3.2. Duración de la estancia hospitalaria.

Estancia hospitalaria previa hasta la inclusión del caso/control en el estudio.

Indicada en participantes de adquisición nosocomial.

5.3.3. Variables epidemiológicas

- Viajes al extranjero durante los últimos 6 meses.
- Contacto con mascotas, ganado en los últimos 6 meses.
- Trabajador de la salud.
- Contacto previo con personas colonizadas por CRE, en los últimos 6 meses.
- Coincidencia previa con otro paciente ingresado con CRE en la misma planta de hospitalización.
- Cualquier hospitalización previa en los últimos 6 meses anteriores.
- Colonización previa por CRE, entendida como la evidencia de cualquier cultivo positivo previo (muestras de detección o clínicas) con aislamiento de CRE; si no había evidencia disponible (p. ej., sin resultados de cultivos previos con CRE), se consideró que no hubo exposición.
- Colonización previa por MDRO, entendida como la evidencia de cualquier cultivo positivo previo (muestras de detección o clínicas) con aislamiento para Enterobacteriales productores de BLEE o AmpC, *P. aeruginosa* o *A. baumannii* resistentes a carbapenemas, *S. aureus* resistente a meticilina o enterococos resistentes a vancomicina; si no había evidencia disponible, se consideró que no hubo exposición.

5.3.4. Enfermedades de base o comorbilidad

La valoración de las enfermedades de base, su gravedad y su pronóstico se realizó mediante la aplicación del índice de Charlson (122). El índice de Charlson (anexo 2) incluye:

- Enfermedad pulmonar crónica, cualquiera que conduzca a insuficiencia respiratoria crónica.
- Infarto de miocardio previo, con evidencia en ECG. Insuficiencia cardíaca congestiva que provoque una capacidad funcional grado NYHA \geq II.
- Enfermedad arterial periférica causante de úlcera cutánea o necesidad de revascularización o amputación.
- Demencia, si limita significativamente la independencia para las actividades básicas.
- Enfermedad del tejido conjuntivo que requiere tratamiento inmunosupresor.
- Enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica, fibrosis hepática significativa o cirrosis.
- Enfermedad renal siempre que presente un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o cualquier necesidad de diálisis crónica.
- Cualquier tumor que requiera quimioterapia y/o radioterapia o cuidados paliativos.

5.3.5. Otras condiciones de interés

Se recogieron una serie de comorbilidades no incluidas en el índice de Charlson, pero que fueron consideradas de interés para el estudio:

- Trasplante de órgano sólido de trasplante de células madre hematopoyéticas.
- Medicamentos inmunosupresores.
- Infección por VIH con <200 células CD4/mm³.
- ITU recurrente (>2 episodios durante los últimos 3 meses) y/o cualquier enfermedad estructural del tracto urinario, para el grupo de ITUc.

5.3.6. Tipo de adquisición

Adaptado de los criterios del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de EEUU para infecciones nosocomiales (123) y los criterios de Friedman para la bacteriemia asociada a la atención médica (124):

- Se definió infección nosocomial como aquellas en las que los signos/síntomas de infección se iniciaron después de 48 horas del ingreso hospitalario, o en menos de 48 horas después del alta hospitalaria.
- Se definió como infección comunitaria asociada a la asistencia sanitaria aquella que no es nosocomial y cumplía alguno de los siguientes criterios en los 3 meses anteriores:
 - Hospitalización en centro de agudos.
 - Cualquier tipo de diálisis, cirugía.
 - Atención domiciliar especializada.
 - Atención en hospital de día cualquier tipo de procedimiento invasivo (endoscopia, cateterismo urinario o vascular, etc.).
 - Residente de un centro de atención a largo plazo.

- Se definió como infección estrictamente adquirida en la comunidad si no cumplía ninguno de los criterios anteriores.

5.3.7. Procedimientos invasivos

Se incluyó haber recibido ventilación mecánica, canalización de catéter venoso central, inserción de catéter urinario, realización de procedimientos endoscópicos en la semana anterior al día 0, cirugía en el mes anterior, o recibir terapia de reemplazo renal. Siempre que se consideró apropiado, las variables se relacionaron con el tiempo (por ejemplo, días de exposición).

5.3.8. Variables microbiológicas

Los aislados de CRE se conservaron a -20 °C y se enviaron a laboratorios centrales para su identificación y estudio de sensibilidad a antimicrobianos mediante técnicas de referencia (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España) y secuenciación del genoma completo (Universidad de Amberes, Bélgica).

5.3.9. Antibioterapia previa

Se recogieron los antibióticos administrados en los últimos 3 meses, así como los días de exposición a cada uno de ellos.

5.4. DEFINICIONES PARA LOS TIPOS DE INFECCIÓN CONSIDERADA

5.4.1. Infección complicada del tracto urinario

Para considerar la presencia de una infección complicada del tracto urinario (ITUc) se requirió alguna de las siguientes situaciones:

- Presencia de un hemocultivo positivo para CRE o CSE en pacientes con:
 - o Un síntoma local (ver más abajo).
 - o Dos síntomas o condiciones sistémicas.
 - o Un urocultivo positivo.
 - o Ninguna otra causa reconocida para la infección del torrente sanguíneo.
- Presencia de un urocultivo positivo para CRE o CSE en pacientes con:
 - o Dos síntomas o condiciones sistémicos.
 - o Ninguna otra causa reconocida de UTI.

5.4.1.1. Síntomas sistémicos de ITU

- Fiebre (> 38 °C) o hipotermia (< 36 °C);
- Nuevo deterioro cognitivo o cambio en el estado mental en pacientes mayores de 70 años.
- Dolor en fosa renal.
- Anomalías del tracto urinario o presencia de un catéter urinario.

5.4.1.2. Síntomas locales de ITU

- Urgencia miccional.
- Frecuencia miccional.
- Disuria.
- Tenesmo miccional.
- Sensibilidad suprapúbica.

5.4.1.3. Criterios microbiológicos para urocultivo

Aislamiento de CRE o CSE, $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC) por mL de orina.

5.4.2. Infección intraabdominal

Para considerar la presencia de una infección intraabdominal (IIA) se requirió alguna de las siguientes situaciones:

- Presencia de organismos cultivados a partir de material purulento del espacio intraabdominal obtenido durante una intervención quirúrgica o aspiración con aguja.
- Presencia de al menos dos de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida:
 - Fiebre (> 38 °C).
 - Náuseas.
 - Vómitos.
 - Dolor abdominal o Ictericia
 - Y uno de los siguientes: Microorganismos cultivados a partir de un drenaje colocado quirúrgicamente o cultivados en sangre y evidencia radiográfica de infección intraabdominal.

5.4.3. Neumonía

El diagnóstico de neumonía incluye criterios clínicos y criterios microbiológicos.

5.4.3.1. Criterios clínicos de neumonía

Presencia de imagen sugestiva de neumonía en radiografía de tórax o tomografía computarizada. En pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente, debía demostrarse un nuevo infiltrado mediante la revisión de una radiografía de tórax o tomografía computarizada previa.

Y presencia de al menos uno de los siguientes síntomas, signos o datos de laboratorio:

- Fiebre > 38 °C.
- Leucocitosis (≥ 12.000 leucocitos/mm³) o leucopenia (<4.000 leucocitos/mm³)
- Nuevo deterioro cognitivo o empeoramiento del estado mental en pacientes ≥ 70 años.

Asociado a alguno de los siguientes:

- Nueva aparición de esputo purulento o cambio en el carácter del esputo.
- Tos, disnea o taquipnea.
- Signos de auscultación sugestivos de neumonía como crepitantes, roncus y/o sibilancias.
- Empeoramiento del intercambio de gases.

5.4.3.2. Criterios microbiológicos de neumonía

Aislamiento de la bacteria en un cultivo cuantitativo de una muestra de vías respiratorias inferiores, mínimamente contaminada:

- Lavado broncoalveolar (BAL) con un umbral de $> 10^4$ UFC/ml o ≥ 5 % del BAL.
- Las células obtenidas en BAL contienen bacterias intracelulares en el examen microscópico directo.
- Cepillado protegido mediante catéter telescópico con un umbral de $> 10^3$ UFC/ml.
- Aspirado distal protegido mediante catéter telescópico con un umbral de $> 10^3$ UFC/ml.
- Cultivo cuantitativo de aspirado endotraqueal o cepillo sin protección con un umbral de 10^6 UFC/ml.
- Hemocultivos, no relacionados con ninguna otra fuente de infección.
- Líquido pleural o aspiración con aguja de absceso pleural o pulmonar.
- Cultivo de esputo con criterios de calidad (>25 leucocitos/campo x100 y <10 células epiteliales escamosas/campo x100).

5.4.4. Infección del torrente sanguíneo o bacteriemia

Presencia de hemocultivo positivo con aislamiento de CRE o CSE en pacientes con datos clínicos o de laboratorio sugerentes de infección. Se registró el origen de la bacteriemia:

- Neumonía, según los criterios descritos anteriormente.
- Otra infección del tracto respiratorio descrita como cualquier otra infección del tracto respiratorio demostrada por datos radiológicos y clínicos.
- Infección del tracto urinario, según los criterios descritos anteriormente.
- Infección intraabdominal, según los criterios descritos anteriormente.

- Otra infección intraabdominal descrita como cualquier infección gastrointestinal no incluida en la definición anterior.
- Infección de piel y tejidos blandos descrita como cualquier infección en la piel, estructuras cutáneas, tejidos subcutáneos, fascia o músculo.
- Infección relacionada con el catéter descrita como se cultivó el mismo microorganismo de la punta del catéter, o los síntomas mejoran dentro de las 48 horas posteriores a la extracción del catéter.
- Otras fuentes (por ejemplo, meningitis, absceso cerebral, artritis, osteomielitis, etc.)
- Origen desconocido descrita como aquel origen no englobado en ninguno de los anteriores.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la realización del análisis estadístico se empleó el paquete estadístico IBM SPSS (SPSS versión 26.0, IBM Corp, Armonk, New York) y el software CART 8.0 (Salford Systems).

6.1. TAMAÑO MUESTRAL

Para nuestro trabajo se estimó un tamaño muestral de unos 250 casos CRE, para poder incluir un número de al menos 10 variables en los análisis multivariantes y que además incluyeran un número mínimo de pacientes con cada tipo de infección según la distribución encontrada en estudios previos (75)(120). Así, se incluyeron los primeros 124 ($\approx 50\%$) pacientes con ITUc, los primeros 75 ($\approx 30\%$) con neumonía, los primeros 25 ($\approx 10\%$) con IIAc y los primeros 24 ($\approx 10\%$) con bacteriemia no incluidos en los grupos anteriores. Se incluyeron cuatro controles emparejados, lo que permite aproximar el poder de predicción a los de una cohorte completa (125).

6.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se realizó un análisis de las características basales de los tres grupos a estudio (casos CRE, controles CSE y controles sin infección) incluyendo variables demográficas, comorbilidades y condiciones médicas, procedimientos invasivos previos o terapias administradas, así como la exposición previa a diferentes agentes antibióticos en los últimos tres meses. Las variables cuantitativas mediante media con desviación estándar o rango intercuartílico (si no cumplían una distribución normal), las variables cualitativas se expresan mediante número absoluto y porcentaje. En el caso de alguna variable

cualitativa de más de dos categorías se recodificaron en dicotómicas, tras examinar la potencial asociación de sus estratos con el riesgo de infección por CRE.

Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la T de Student, o el test de la U de Mann-Whitney si no presentaban una distribución normal o los tamaños muestrales eran menores a 40. Las diferencias entre las variables en los diferentes grupos de estudio se analizaron mediante regresión logística condicional (al tratarse de pacientes apareados), calculando las odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95% y el valor de P.

6.3. ANÁLISIS DE LA EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS

La exposición previa a antibióticos ha sido descrita en multitud de trabajos previos (7)(8)(9)(10)(102)(103) como uno de los factores de riesgo más implicados en el desarrollo de infecciones por CRE. Por lo tanto, se intentó caracterizar con exactitud el impacto del uso previo de antibióticos. Para ello se ha probado el efecto de la exposición a fármacos teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- Exposición en monoterapia o en terapia combinada, medido tanto como variable dicotómica como por días de exposición.
- Exposición a fármacos activos solo frente a bacterias gram-positivas, frente a bacterias anaerobias y fármacos con amplio espectro frente a bacterias gram-negativo (en este grupo se incluyeron carbapenémicos, fluorquinolonas, piperacilina-tazobactam y oximino-betalactámicos).

Además, para estudiar el efecto de la duración de la exposición previa a antibióticos se emplearon análisis mediante Árboles de Clasificación y Regresión o análisis tipo CART (*Classification and Regression Trees*) para identificar los umbrales de duración más significativos en relación con el riesgo de desarrollar infecciones por CRE. Esta exposición además ha sido considerada como variable continua.

6.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se han realizado dos análisis independientes para la comparación del grupo de casos con infección por CRE frente a los dos grupos controles anteriormente mencionados.

Para evaluar los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE, la exposición a factores de riesgo potenciales entre pacientes infectados por CRE y CSE, y entre pacientes infectados por CRE y pacientes controles sin infección, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística condicional jerárquica para datos emparejados con el fin de controlar la confusión y las posibles interacciones. Para ello, las variables se clasificaron en grupos jerárquicos (Tabla 12). Se incluyeron en el modelo diferentes variables potencialmente confusoras, así como se tuvieron en cuenta las posibles interacciones. Se empleó un método manual de selección hacia atrás de variables, se mantuvieron aquellas variables que presentaban un valor de $p < 0.1$ en el modelo.

La estancia hospitalaria previa fue considerada como una variable de especial interés, por lo que, a pesar de ser utilizada como variable de emparejamiento, también fue incluida en los modelos. Esto se realizó ya que al emplearse como variable de emparejamiento se toleró un amplio rango de días. La capacidad predictiva de los

modelos multivariantes se evaluó mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (AUROC) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

6.5. DATOS PERDIDOS

Se cuantificaron los datos faltantes como se muestra en la tabla 11. Se utilizó la prueba de Little MCAR con el fin de verificar que los datos faltantes fueran aleatorios, además se realizó una imputación múltiple empleando los métodos de Montecarlo basados en cadenas de Markov.

Tabla 11. Número y Proporción de datos faltantes por variable.

Variables	Número de pacientes con datos faltantes	Proporción de datos faltantes (%)
Trasplante de médula ósea/células madre	2	0.2
Trasplante de órganos sólidos	2	0.2
Medicamentos inmunosupresores	1	0.1
Neutropenia	2	0.2
infección por VIH	40	3.4
Viajes anteriores al extranjero	16	1.4
Contacto con mascotas	39	3.3
Ganado	23	2.0
Hospitalización previa	5	0.4
Colonización/infección previa CRE	63	5.4
Contacto ambulatorio con personas colonizadas o infectadas por CRE	238	20.3
Catéter venoso central	6	0.5
Catéter urinario	4	0.3
ventilación mecánica	5	0.4
Cirugía	2	0.2
Procedimiento endoscópico	2	0.2
Antibióticos anteriores	9	0.8

7. ASPECTOS ÉTICOS Y FINANCIACIÓN

Al tratarse de un estudio observacional, la cuestión ética principalmente considerada fue la protección de datos y confidencialidad de estos. El procesamiento de los datos personales de los pacientes recopilados en este estudio cumplirá con la Ley de Protección de Datos de 1998 y con la Directiva Europea sobre Privacidad de Datos. Todos los datos recopilados, almacenados y procesados son anónimos (95/46/EC). El investigador principal del estudio en cada sitio garantizó que todos los miembros del equipo u otras personas involucradas en su sitio respetarán la confidencialidad de cualquier información relacionada con los pacientes del estudio para garantizar que la privacidad personal de un paciente cuyos datos se recopilaron en el estudio no fueran violados. Para ello, se desarrolló un CRD donde los datos registrados sobre los participantes no contenían información personal que permitiera identificarlos. Además, como se explicó previamente, el acceso a la base de datos se limitó al personal investigador de cada centro por medio de un usuario y clave de acceso individual. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen Macarena (FIS-ATB-2015-01). Se eliminó la necesidad de obtener un consentimiento informado por escrito debido a la naturaleza observacional y epidemiológica del estudio (Anexo 6).

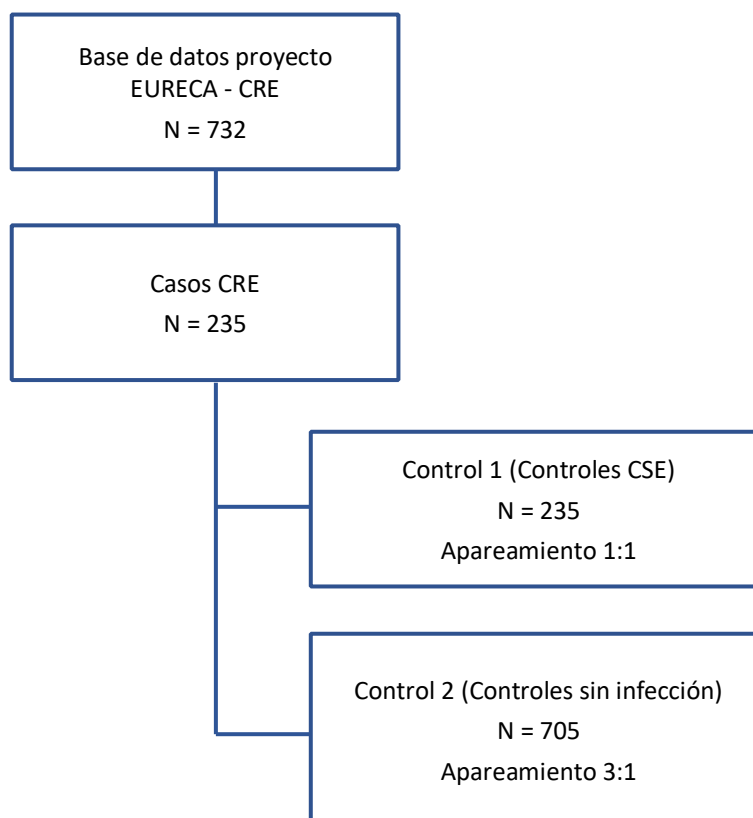
El estudio fue financiado por la *Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking* (<https://www.imi.europa.eu/>) bajo el Acuerdo de Subvención No. 115620 (COMBACTE-CARE). Los fondos fueron gestionados a nivel local por la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI).

RESULTADOS

1. OBTENCIÓN DE COHORTE Y GRUPOS DE ESTUDIO

En la cohorte del Proyecto EURECA se incluyeron 732 casos de pacientes con infección por CRE, de entre los cuales se seleccionaron los primeros 235 pacientes para los cuales se encontraron controles que cumpliesen los criterios de apareamiento especificados anteriormente. Estos 235 pacientes se compararon con 235 controles del grupo control 1 o pacientes con infección por CSE, y con 705 controles del grupo control 2 o pacientes sin infección (Figura 5).

Figura 5. Diagrama de flujos con los casos incluidos en grupos de estudio



1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CASOS CRE

Los casos CRE fueron reclutados de diferentes centros de los países participantes del estudio, incluyéndose 104 casos de centros españoles, 53 casos de centros griegos,

36 casos de centros serbios, 16 casos de centros turcos, 15 casos de centros italianos, 9 casos de centros rumanos y 2 casos de centros montenegrinos. Los pacientes de ambos grupos control estaban apareados por centros por lo que su origen fue el mismo.

La edad mediana de los casos fue de 73 años, con un rango intercuartílico de 62 – 82. Con respecto a la procedencia de los pacientes, 174 (74%) ingresaron desde su domicilio. 148 (63%) de los casos CRE ingresaron en especialidades médicas, 45 (19.1%) en especialidades quirúrgicas y 42 (17.9%) en unidades de cuidados intensivos. Estos pacientes tuvieron una mediana de estancia previa hospitalaria de 3 días con un amplio rango intercuartílico (0 – 14), de tal manera que la estancia media fue de entre 0 – 2 días en 113 (48.1%), entre 3 – 7 días en 26 (11.1%), entre 8 – 14 días en 42 (17.9%) y mayor de 14 días en 54 (23%).

El tipo de infección más frecuente fue la ITUc, con 133 casos (56.7%), seguido por la neumonía con 44 casos (18.7%) y la infección intraabdominal y la bacteriemia no incluida los grupos anteriores, ambas con 29 casos (12.3%).

K. pneumoniae fue el patógeno aislado en 206 casos (87.6%), seguido de *Enterobacter cloacae* complex en 11 casos (4.6%), *E. coli* en 7 (2.9%), *Proteus mirabilis* en 7 (2.9%) y otros Enterobacterales en 4 casos (1.7%).

Los genes productores de carbapenemasas más frecuentemente encontrados fueron aquellos que codificaban OXA-48 u OXA-48 like en 112 aislados (47.6%), seguidos de genes codificadores de KPC en 84 aislados (35.7%) y de genes productores o codificadores de metallo-beta-lactamasas (MBL) en 44 aislados (18.7%). Además, en 13 (5.5%) de los aislados, se identificaron dos genes codificadores de carbapenemasas, 10

(4.2%) aislados presentaban genes productores de OXA-48 y MBL, y 3 (1.2%) aislados presentaban genes productores de KPC y MBL. En 7 (2.9%) de los 235 aislados, no se identificó ningún gen codificador para carbapenemasas.

2. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR CRE EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR ENTEROBACTERIALES

2.1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE CASOS CRE Y CONTROLES CSE

La distribución de los aislados microbiológicos en el grupo de controles CSE fue más heterogénea que en el caso de los CRE, encontrándose predominio de *E. coli* (114 aislados, 49%), seguido de *K. pneumoniae* (65 aislados, 28%), *Enterococcus spp* (27 aislados, 11%), *P. mirabilis* (11 aislados, 4.5%), *K. oxytoca* (6 aislados, 2.5%) y otros Enterobacteriales (12 aislados, 5%). Los controles fueron apareados con los casos CRE por tipo de infección, servicio o sala de admisión y centro hospitalario, por lo que la distribución de dichas variables es la misma en ambos grupos.

En la comparación univariante entre ambos grupos (casos CRE y controles CSE) destaca una mayor frecuencia de hospitalización en los últimos tres meses, mayor colonización/infección previa por CRE, más insuficiencia cardíaca crónica, demencia, insuficiencia renal crónica entre los pacientes CRE, así como mayor porcentaje de procesos invasivos como la canalización de catéteres venosos centrales, sondaje urinario y diálisis; y un mayor uso previo de antibióticos entre los pacientes CRE. Con respecto a la procedencia de los pacientes, los controles CSE procedían con mayor frecuencia de domicilio y presentaban mayor porcentaje de infecciones adquiridas en la comunidad. En la tabla 12 se muestra las características de ambos grupos clasificadas en grupos jerárquicos y su comparación univariante. Además, en la figura 6 se muestra la asociación en cuanto a su distribución porcentual de las distintas poblaciones (casos

CRE, controles CSE y controles sin infección) y las variables consideradas de interés, donde el ancho de las cintas se correlaciona con la proporción de pacientes expuestos a cada variable en el grupo respectivo.

Tabla 12. Características de los casos CRE frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE (n = 235) n (%)	Controles CSE (n = 235) n (%)	p	Controles sin infección (n = 705) n (%)	p
Características demográficas y contexto epidemiológico					
Edad en años, mediana (RIC)	73 (62 – 82)	73 (62 – 82)	0.081	67 (53–77)	<0.001
Sexo varón	134 (57.0)	126 (53.6)	0.42	412 (58.4)	0.69
Etnia caucásica	231 (98.3)	229 (97.4)	0.42	690 (97.9)	0.63
Ingreso procedente de:					
Domicilio	174 (74.0)	203 (86.4)	0.001	637 (90.4)	<0.001
Residencia geriátrica	9 (3.8)	9 (3.8)	1.0	9 (1.3)	0.015
Centro de atención a larga estancia	19 (8.1)	7 (3.0)	0.01	10 (1.4)	<0.001
Otro hospital de agudos	32 (13.6)	16 (6.8)	0.01	49 (7)	0.001
Hospitalización previa en los últimos 6 meses	150 (63.8)	104 (44.3)	<0.001	224 (31.8)	<0.001
Viajes al extranjero en los últimos 6 meses	4 (1.7)	3 (1.7)	0.56	35 (5.0)	0.037
Conviviente con colonizados/infectados por CRE	15 (6.4)	11 (4.7)	0.46	6 (0.9)	<0.001
Otro paciente colonizado/infectado por CRE en misma planta de hospitalización	77 (32.8)	66 (28.1)	0.22	248 (35.2)	0.35
Trabajador sanitario o cuidador de persona dependiente	1 (0.4)	4 (1.7)	0.21	7 (1.0)	0.42
Contacto con mascotas en últimos 6 meses	33 (14.0)	32 (13.6)	0.88	110 (15.6)	0.42
Contacto animales de granja en últimos 6 meses	1 (0.4)	5 (2.1)	0.14	16 (2.3)	0.092
Estancia media previa (DS)	9.2 (15.1)	7.4 (13.7)	<0.001	7.7 (10.4)	<0.001

Tabla 12 (Continuación). Características de los casos CRE frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE (n = 235) n (%)	Controles CSE (n = 235) n (%)	p	Controles sin infección (n = 705) n (%)	p
Características demográficas y contexto epidemiológico					
Colonización/infección previa por CRE	50 (21.3)	8 (3.4)	<0.001	6 (0.9)	<0.001
Colonización/infección previa por MDRO	25 (10.6)	18 (7.7)	0.18	24 (3.4)	<0.001
Tipo de adquisición:					
Nosocomial	138 (58.7)	138 (58.7)	1	-	-
Comunitaria asociada a asistencia sanitaria	79 (33.6)	51 (21.7)	<0.001	-	-
Comunitaria	18 (7.7)	46 (19.6)	<0.001	-	-
Comorbilidades					
Índice de Charlson, mediana (RIC)	3 (2–4)	2 (1–4)	0.008	2 (0 – 3.5)	<0.001
Obesidad (IMC > 30)	35 (15.2)	39 (16.7)	0.61	106 (15.1)	0.98
Diabetes mellitus	70 (29.8)	66 (28.1)	0.66	170 (24.1)	0.083
Enfermedad pulmonar crónica	44 (18.7)	36 (15.3)	0.31	109 (15.5)	0.22
Insuficiencia cardiaca crónica (NYHA ≥ 2)	44 (18.7)	28 (11.9)	0.038	84 (11.9)	0.005
Demencia	37 (15.7)	22 (9.4)	0.025	34 (4.8)	<0.001
Hemiplejía	15 (6.4)	9 (3.8)	0.22	14 (2.0)	0.002
Hepatopatía crónica	15 (6.4)	14 (6.0)	0.83	64 (9.1)	0.63
Enfermedad renal crónica (moderada o grave)	65 (27.7)	33 (14)	<0.001	88 (12.5)	<0.001
Enfermedad estructural vía urinaria	48 (20.4)	40 (17)	0.21	0 (0)	0.001
Enfermedad del tejido conectivo	8 (3.4)	7 (3.0)	0.79	26 (3.7)	0.83
Cáncer de órgano sólido	64 (27.2)	57 (24.3)	0.41	143 (20.3)	0.014
Neoplasia hematológica	12 (5.1)	12 (5.1)	1.00	35 (5.0)	0.90
Trasplante de médula ósea o progenitores hematopoyéticos	1 (0.4)	1 (0.4)	1.00	10 (1.4)	0.17
Neutropenia (< 500 células/ μ L)	13 (5.8)	8 (3.4)	0.23	27 (3.8)	0.13
Trasplante de órgano sólido	16 (6.8)	13 (5.5)	0.53	28 (4)	0.028
Infección por VIH	1 (0.4)	2 (0.9)	0.57	14 (2)	0.14

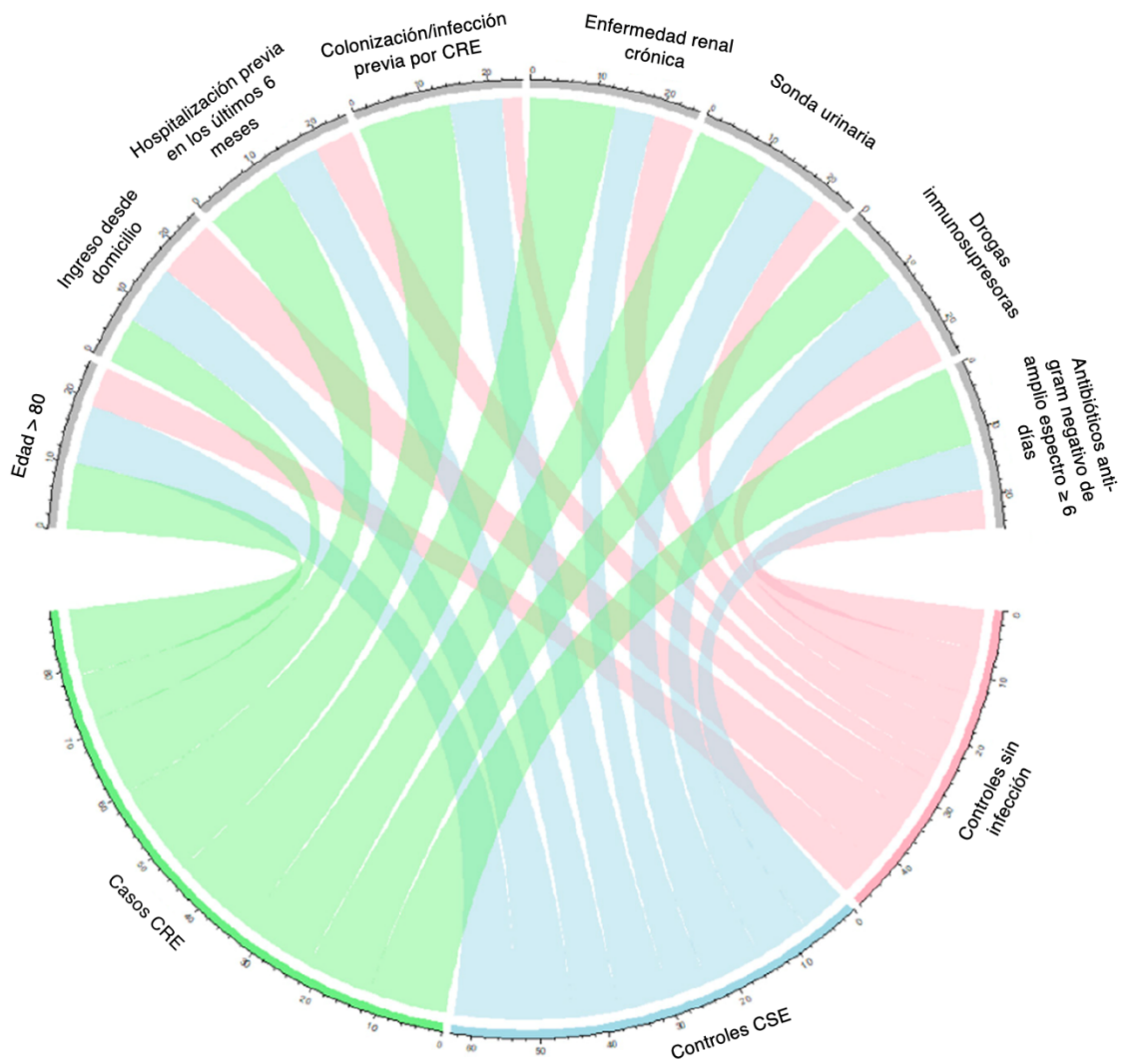
Tabla 12 (Continuación). Características de los casos CRE frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE (n = 235) n (%)	Controles CSE (n = 235) n (%)	p	Controles sin infección (n = 705) n (%)	p
Procedimientos o terapias invasivas					
Catéter venoso central en la última semana	78 (33.2)	60 (25.5)	0.020	152 (21.6)	<0.001
Sondaje urinario en la última semana	153 (65.1)	120 (51.1)	0.001	216 (30.6)	<0.001
Ventilación mecánica en la última semana	42 (17.9)	45 (19.1)	0.58	96 (13.6)	0.013
Cirugía mayor en el último mes, con ingreso hospitalario	71 (30.2)	65 (27.7)	0.41	133 (18.9)	<0.001
Procedimiento endoscópico en la última semana	16 (6.8)	18 (7.7)	0.72	30 (4.3)	0.087
Diálisis crónica	23 (9.8)	8 (3.4)	0.008	34 (4.8)	0.001
Terapia inmunosupresora en los últimos 3 meses	59 (25.1)	52 (22.1)	0.40	121 (17.2)	0.002
Exposición previa a antibióticos					
Algún antibiótico recibido	186 (79.1)	150 (63.8)	<0.001	370 (52.5)	<0.001
Mediana número de antibióticos recibidos (RIC)	2 (1–3)	1 (0–2)	<0.001	1 (0–2)	<0.001
Media de días de antibióticos (DS)	18.3 (21.6)	11.2 (17.1)	<0.001	11.0 (23.4)	<0.001
Carbapenemas	33 (14.0)	14 (6.0)	0.010	57 (8.1)	0.004
Media de días de carbapenemas (DS)	1.2 (3.5)	0.4 (2.2)	0.011	0.7 (3.3)	0.027
Piperacilina-tazobactam	45 (19.1)	22 (9.4)	<0.001	64 (9.1)	<0.001
Media de días de piperacilina-tazobactam (DS)	1.5 (4.0)	0.7 (2.6)	0.05	0.7 (2.6)	<0.001
Fluoroquinolonas	87 (37.0)	56 (23.8)	0.003	146 (20.7)	<0.001
Mediana de días de fluoroquinolonas (DS)	3.2 (5.0)	2.3 (5.4)	0.007	1.9 (5.4)	0.003
Oximino β-lactámicos	83 (35.3)	57 (24.3)	0.011	143 (20.3)	<0.001
Media de días de oximino β-lactámicos (DS)	3.5 (7.3)	2.0 (4.4)	0.015	1.5 (4.1)	<0.001
Amoxicilina-clavulánico o ampicilina-sulbactam	38 (16.2)	36 (15.3)	0.80	65 (9.2)	0.003

Tabla 12 (Continuación). Características de los casos CRE frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE (n = 235) n (%)	Controles CSE (n = 235) n (%)	p	Controles sin infección (n = 705) n (%)	p
Exposición previa a antibióticos					
Media de días de amoxicilina-clavulánico o ampicilina-sulbactam (DS)	1.0 (2.8)	1.4 (4.6)	0.89	0.6 (2.3)	0.024
Aminoglucósidos	18 (7.7)	10 (4.2)	0.003	24 (3.4)	0.009
Mediana de días de aminoglucósidos (DS)	0.5 (2.0)	0.2 (1.2)	0.079	0.1 (1.2)	0.023
Uso de antibióticos anti gram negativo de amplio espectro	164 (69.8)	115 (48.9)	<0.001	277 (39.3)	<0.001
Media de días de antibióticos anti gram negativo de amplio espectro (DS)	9.4 (10.0)	5.5 (8.2)	<0.001	5.0 (8.8)	<0.001
Antibióticos frente anaerobios	106 (45.1)	73 (31.1)	0.001	201 (28.5)	<0.001
Media de días de antibióticos frente anaerobios (DS)	5.4 (8.4)	3.4 (6.8)	0.003	3.5 (6.9)	<0.001
Antibióticos frente a gram positivo	39 (16.6)	17 (7.2)	0.001	52 (7.4)	<0.001
Mediana de días de antibióticos frente a gram positivo (DS)	1.6 (4.6)	0.5 (2.8)	0.008	0.5 (2.6)	<0.001
Tiempo de exposición a antibióticos de amplio espectro:			<0.001		<0.001
No uso de antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro	70 (29.8)	119 (50.6)		427 (60.6)	-
Antibióticos anti gram negativo de amplio espectro < de 6 días	24 (10.2)	32 (13.6)		52 (7.4)	-
Antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro ≥ 6 días	141 (60.0)	84 (35.7)		226 (32.1)	-
Numero de antibióticos anti gram negativo de amplio espectro			<0.001		<0.001
Ninguno	50 (21.3)	96 (40.9)		351 (49.8)	-
Uno	121 (51.5)	112 (47.6)		259 (36.7)	-
≥ 2	64 (27.2)	27 (11.5)		95 (13.5)	-

Figura 6. Diagrama de cuerdas. Distribución de la exposición a variables clave en los grupos CRE (verde), CSE (azul) y no infectados (rosa).



Fuente: Pérez-Galera y colaboradores (126).

2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística condicional jerárquica para datos emparejados con el fin de identificar los factores de riesgo para desarrollo de infecciones por CRE en pacientes con infección por Enterobacteriales. Se incluyeron aquellas variables con $p < 0.1$ en el análisis bivariante (Tabla 12).

En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de CRE frente a CSE se obtuvo como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE la presencia de enfermedad renal crónica, la colonización/Infección previa por CRE, el sondaje urinario en la última semana y la exposición previa a antibióticos de amplio espectro frente a gram negativos. El ingreso procedente de domicilio se identificó como factor protector. Estos datos se presentan en la tabla 13.

La exposición previa a antibióticos se analizó mediante cuatro modelos diferentes:

- Modelo A: incluyó la exposición a antibióticos como variables dicotómicas (Si/No), comentado en el párrafo anterior.
- Modelo B: incluyó la duración de la exposición a antibióticos, como variable continua, encontrando también asociación estadísticamente significativa en el modelo ajustado.
- Modelo C: incluyó la exposición a antibióticos, categorizándose en grupos en función de umbrales de duración a partir de los cuales hubo asociación con mayor riesgo obtenidos mediante análisis CART. Este análisis seleccionó 6 días de exposición a estos medicamentos como un punto de corte para la asociación de riesgo y, por lo tanto, se incluyó una variable de categoría de riesgo que

incluye no exposición, <6 días y ≥ 6 días de exposición; en este modelo se encontró una asociación significativa para los estratos de ≥ 6 días de exposición a fármacos anti-gram negativos de amplio espectro.

- Modelo D: Incluyo el número de antibióticos a los que hubo exposición. En este análisis tanto la exposición a un fármaco como a dos o más fármacos anti-gram negativos de amplio espectro se asoció de forma significativa con un mayor riesgo, siendo mayor en el caso de exposición a dos o más fármacos.
- Los modelos con fármacos individuales no proporcionaron asociaciones significativas y no se muestran en la tabla. Por otro lado, los datos crudos y ajustados para características intrínsecas, exposiciones epidemiológicas y procedimientos y terapias invasivas se obtuvieron para el modelo A y no fueron significativamente diferentes para los modelos B, C y D, por lo tanto, no se muestran.

Se calculó el área bajo la curva ROC (AUROC) para los datos observados de los modelos los cuales fueron muy similares con alta capacidad predictiva. El modelo A arrojó un OR = 0,71 (IC 95 %: 0,67–0,75), el modelo B un OR = 0,72 (IC 95%: 0,68-0,76), el modelo C un OR = 0,73 (IC 95%: 0,69-0,77) y el modelo D un OR 0,74 (IC 95%: 0,70–0,78). En las figuras 7, 8, 9 y 10 se muestra la representación gráfica del AUROC para los diferentes modelos.

Tabla 13. Análisis de regresión logística condicional jerárquico multivariado de los factores de riesgo para la infección por CRE.

Variable	CRE vs CSE		CRE vs controles sin infección	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	P
Características demográficas y contexto epidemiológico				
Edad (por año)	-	-	1.03 (1.01 – 1.05)	0.001
Ingreso desde domicilio	0.44 (0.23 – 0.85)	0.014	-	-
Hospitalización previa en últimos 6 meses	-	-	1.84 (0.95 – 3.55)	0.068
Colonización/infección previa por CRE	6.94 (2.74 – 17.53)	<0.001	13.14 (3.98 – 43.43)	<0.001
Comorbilidades				
Enfermedad renal crónica (moderada o severa)	2.81 (1.40 – 5.64)	0.004	-	-
Procedimientos invasivos y terapias				
Sondaje urinario en última semana	1.78 (1.03 – 3.07)	0.038	3.68 (1.86 – 7.28)	<0.001
Drogas inmunosupresoras	-	-	3.38 (1.44 – 7.93)	0.005
Exposición a antibióticos				
Modelo A	2.20 (1.25 – 3.88)	0.006	2.89 (1.45 – 5.73)	0.002
Modelo B	1.04 (1.00 – 1.07)	0.014	1.02 (0.99 – 1.04)	0.081
Modelo C				
No antibióticos de amplio espectro frente a gram negativos.	Referencia	-	Referencia	-
Antibióticos de amplio espectro frente a gram negativos < 6 días	1.25 (0.57 – 2.71)	0.56	3.00 (1.07 – 8.43)	0.037
Antibióticos de amplio espectro frente a gram negativos ≥ 6 días	2.86 (1.56 – 5.26)	0.001	2.96 (1.44 – 6.06)	0.003
Modelo D				
Ninguno	Referencia	-	Referencia	-
Uno	1.70 (1.00 – 2.90)	0.050	2.03 (1.23 – 3.36)	0.006
≥ 2	3.66 (1.77 – 7.58)	<0.001	2.95 (1.56 – 5.60)	<0.001

Figura 7. Representación gráfica del AUROC para el modelo A en la comparación de CRE frente a CSE.

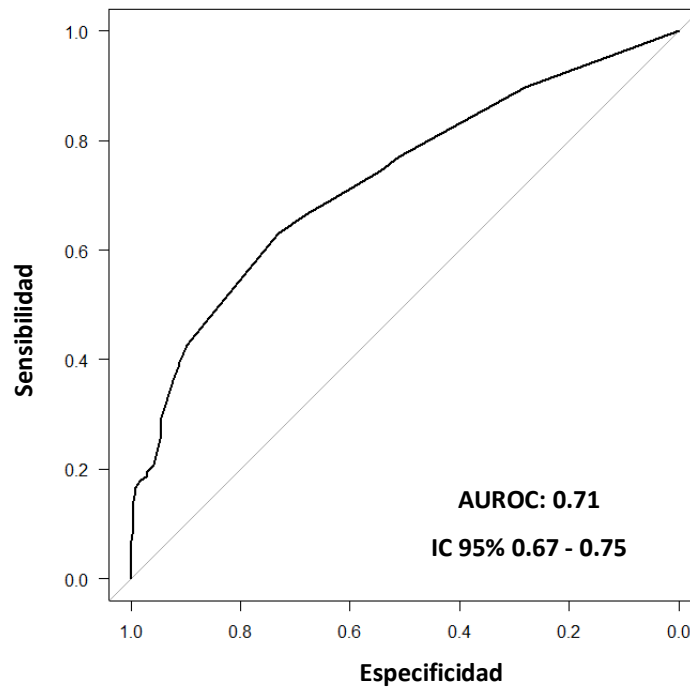


Figura 8. Representación gráfica del AUROC para el modelo B en la comparación de CRE frente a CSE.

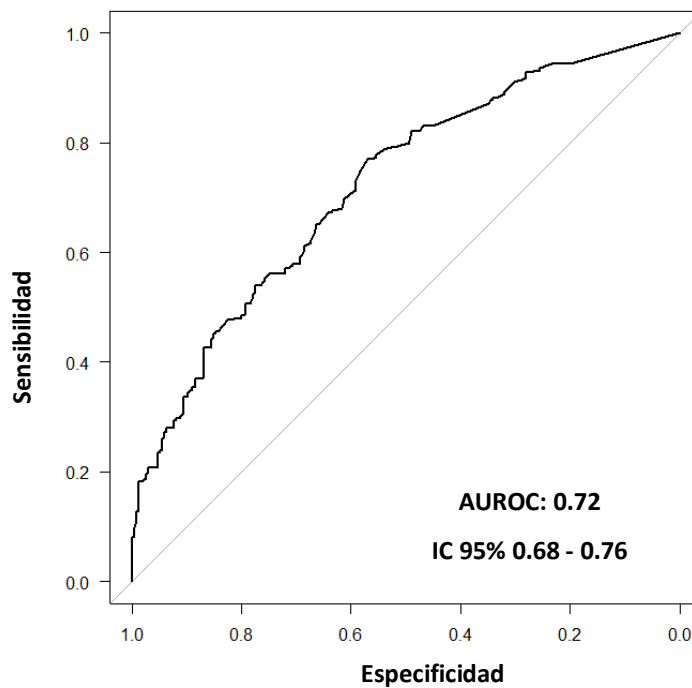


Figura 9. Representación gráfica del AUROC para el modelo C en la comparación de CRE frente a CSE.

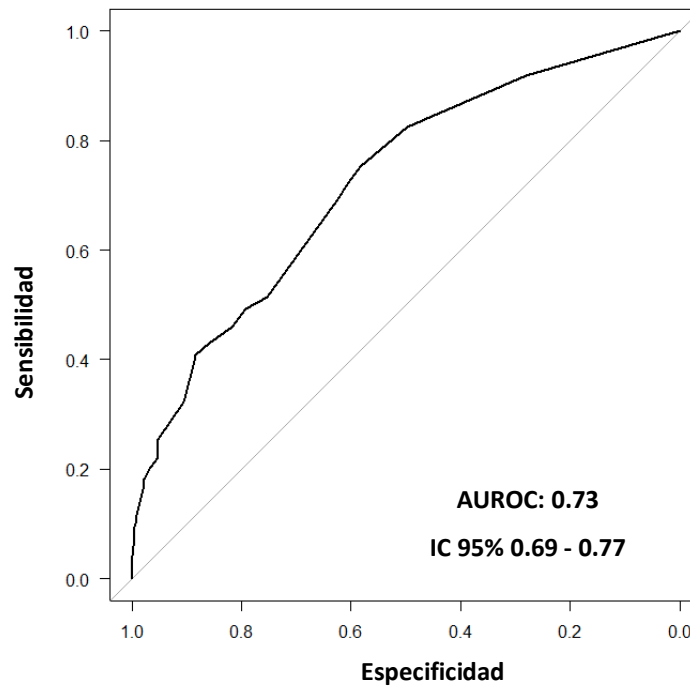
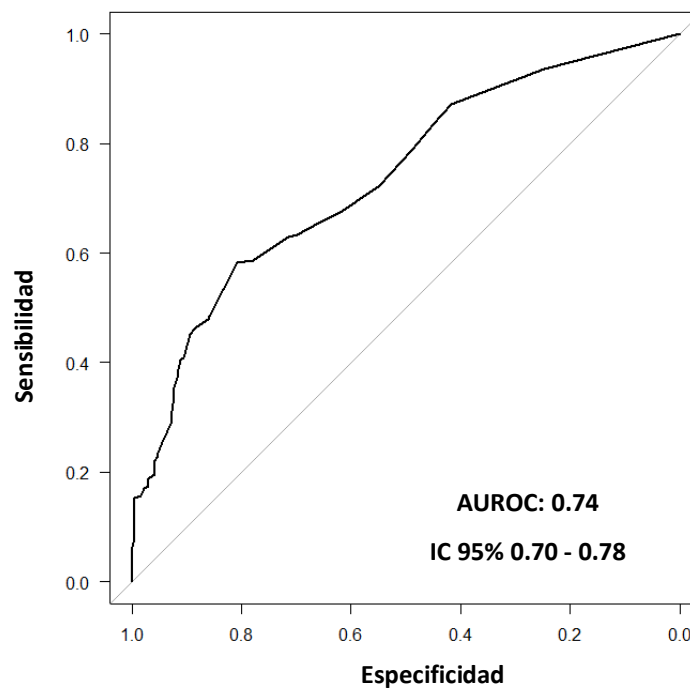


Figura 10. Representación gráfica del AUROC para el modelo D en la comparación de CRE frente a CSE.



3. FACTORES DE RIESGO DE CRE EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES SIN INFECCIÓN

3.1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE CASOS CRE Y CONTROLES SIN INFECCIÓN

Como se ha mencionado anteriormente, los controles fueron apareados con los casos CRE por servicio o sala de admisión y centro hospitalario, por lo que la distribución de dichas variables es la misma en ambos grupos.

En la comparación univariante entre ambos grupos (casos CRE y controles sin infección) destaca que los pacientes con infección por CRE eran más añosos, presentaban un mayor porcentaje de hospitalización en los últimos seis meses, mayor colonización/infección previa por CRE, así como mayor contacto ambulatorio con personas colonizadas o infectadas por CRE. Entre las comorbilidades, se puso de manifiesto un mayor porcentaje de insuficiencia cardíaca crónica, demencia, insuficiencia renal crónica, hemiplejía, cáncer sólido y trasplante de órgano sólido. Además, estos pacientes tenían una exposición mayor a la canalización de catéteres venosos centrales, sondaje urinario, ventilación mecánica, cirugía reciente, procedimiento endoscópico, diálisis, así como mayor uso de antibioterapia previa y de fármacos inmunosupresores. Con respecto a la procedencia de los pacientes, los controles CSE procedían con mayor frecuencia de domicilio y presentaban mayor porcentaje de infecciones adquiridas en la comunidad. En la tabla 12 se muestra las características de ambos grupos clasificadas en grupos jerárquicos y su comparación univariante. Además, en la figura 6 se muestra la asociación en cuanto a su distribución porcentual de las distintas poblaciones (casos CRE, controles CSE y controles sin

infección) y las variables consideradas de interés, donde el ancho de las cintas se correlaciona con la proporción de pacientes expuestos a cada variable en el grupo respectivo.

3.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística condicional jerárquica para datos emparejados con el fin de identificar los factores de riesgo para desarrollo de infecciones por CRE en relación con pacientes ingresados sin infección. Se incluyeron aquellas variables con $p < 0.1$ en el análisis bivariante (Tabla 12).

En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de CRE frente a controles sin infección se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE la edad, infección/colonización previa por CRE, hospitalización en los últimos seis meses, uso de sonda vesical en la última semana, fármacos inmunosupresores y uso de antibióticos anti-gram negativos de amplio espectro (modelo A). Al diferencia de la comparación anterior, cuando los antibióticos se incluyeron como días de exposición (modelo B), la duración de los fármacos anti-gram negativos de amplio espectro no se asoció con un mayor riesgo, y cuando se incluyó la variable categorizada duración, tanto el grupo de < 6 días de duración como el grupo de ≥ 6 días duración de antibióticos anti-gram negativos de amplio espectro se asociaron con un mayor riesgo de infección por CRE frente al grupo de pacientes que no recibió antibióticos de amplio espectro. Además, la exposición a ≥ 2 fármacos de amplio espectro se asociaron con un mayor riesgo que la exposición a un solo fármaco, encontrándose ambas situaciones

relacionadas con el desarrollo de infecciones por CRE. Estos datos se presentan en la tabla 13.

Se calculó el AUROC para los datos observados de los modelos, los cuales fueron muy similares presentando alta capacidad predictiva. El modelo A arrojó un OR de 0.81 (IC 95%: 0.78–0.84), el modelo B un OR de 0.81 (IC 95%: 0.78–0.84), el modelo C un OR 0.81 (IC 95%: 0.78–0.84), y el modelo D un OR 0.81 (IC 95%:0.78–0.84). En las figuras 11, 12, 13 y 14 se muestra la representación gráfica del AUROC para los diferentes modelos.

Figura 11. Representación gráfica del AUROC para el modelo A en la comparación de CRE frente a controles sin infección.

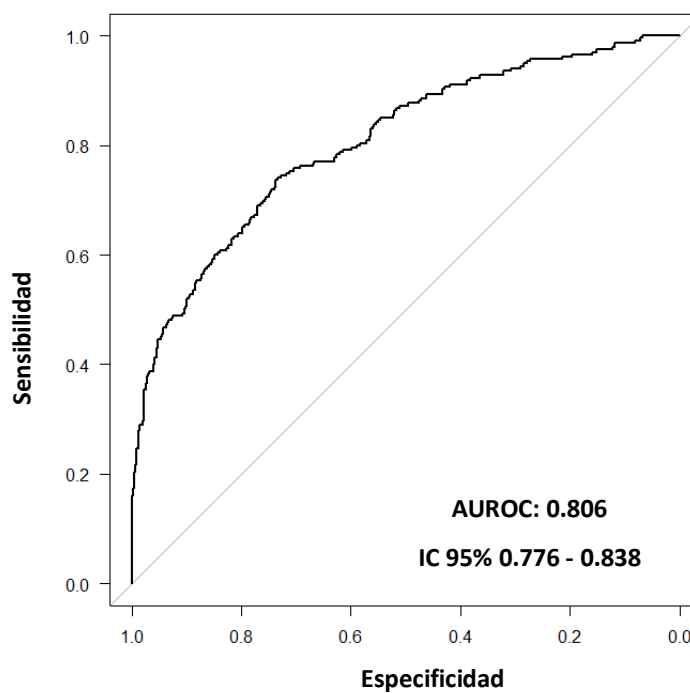


Figura 12. Representación gráfica del AUROC para el modelo B en la comparación de CRE frente a controles sin infección.

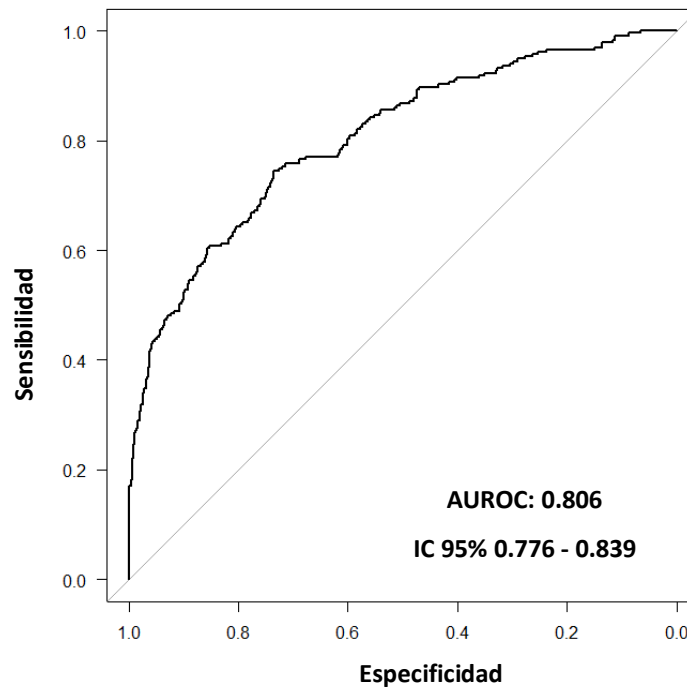


Figura 13. Representación gráfica del AUROC para el modelo C en la comparación de CRE frente a controles sin infección.

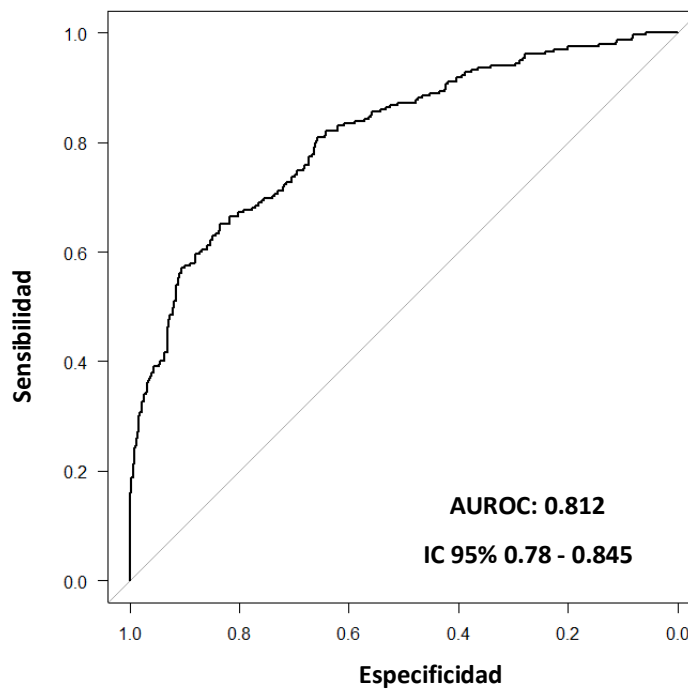
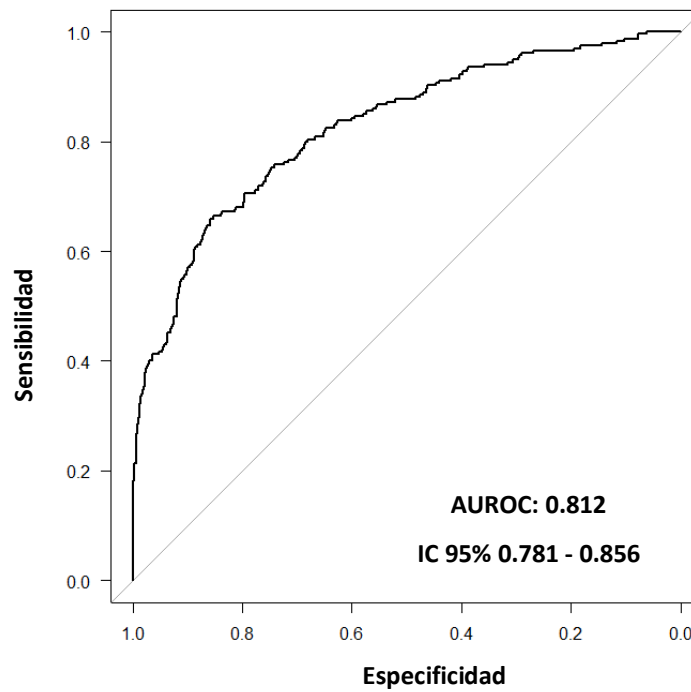


Figura 14. Representación gráfica del AUROC para el modelo D en la comparación de CRE frente a controles sin infección.



4. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR CRE EN FUNCIÓN DEL TIPO DE CARBAPENEMASA

4.1. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR CRE EN ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE OXA

4.1.1. Descripción de las características generales de casos CRE productores de OXA y controles infectados por CSE

En el grupo de casos CRE productores de OXA, *K. pneumoniae* fue el aislado microbiológico más frecuente (100 aislados, 89%), seguido de *E. coli* (5 aislados, 4%), *P. mirabilis* (3 aislados, 3%) y otros Enterobacteriales (4 aislados, 4%). Entre los controles CSE la distribución fue más heterogénea siendo *E. coli* el microorganismo más frecuentemente encontrado (41 aislados, 37%), seguido de *K. pneumoniae* (37 aislados, 33%), *Enterococcus spp* (15 aislados, 14.5%), *P. mirabilis* (5 aislados, 3.5%), y otros Enterobacteriales (14 aislados, 12%). Los controles fueron apareados con los casos CRE por tipo de infección, servicio o sala de admisión y centro hospitalario, por lo que la distribución de dichas variables es la misma en ambos grupos.

En la comparación univariante entre ambos grupos (casos CRE productores de OXA y sus controles CSE emparejados) destaca una mayor frecuencia de hospitalización en los últimos seis meses, mayor tasa de colonización/infección previa por CRE, así como una mayor comorbilidad presentando con más frecuencia hemiplejía, enfermedad renal crónica, enfermedad estructural de la vía urinaria y enfermedad de tejido conectivo entre los casos CRE. Con respecto a los procedimientos invasivos, solo destacó un mayor porcentaje de diálisis crónica entre los casos CRE. Los controles CSE presentaron con

mayor frecuencia una adquisición comunitaria y su ingreso se produjo en un porcentaje mayor desde domicilio, a diferencia de los casos CRE que procedían con mayor frecuencia de centros de larga estancia o de otros hospitales de agudos en comparación con sus controles. La exposición a antibióticos en los tres meses previos también fue diferente entre ambos grupos en algunas de las variables estudiadas. Los casos CRE recibieron con mayor frecuencia al menos un antibiótico en los últimos tres meses, además su duración en días fue mayor, así como el uso de antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro. En la tabla 14 se muestra las características de ambos grupos clasificadas en grupos jerárquicos y su comparación univariante.

Tabla 14. Características de los casos CRE productores de OXA frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE OXA (n = 112) n (%)	Controles CSE (n = 112) n (%)	p	Controles sin infección (n = 336) n (%)	p
Características demográficas y contexto epidemiológico					
Edad en años, mediana (RIC)	72 (61 – 81)	72 (61 – 80)	0.79	66 (53 – 75)	<0.001
Sexo varón	68 (60.7)	61 (54.5)	0.34	201 (59.8)	0.87
Etnia caucásica	108 (96.4)	108 (96.4)	-	330 (98.2)	0.27
Ingreso procedente de:					
Domicilio	86 (76.8)	102 (91.1)	0.004	295 (87.8)	0.005
Residencia geriátrica	3 (2.7)	2 (1.8)	0.651	4 (1.2)	0.27
Centro de atención a larga estancia	5 (4.5)	0 (0)	0.02	4 (1.2)	0.03
Otro hospital de agudos	18 (16.1)	8 (7.1)	0.04	33 (9.8)	0.07
Hospitalización previa en los últimos 6 meses	67 (59.8)	46 (41.1)	0.005	109 (32.4)	<0.001
Viajes al extranjero en los últimos 6 meses	3 (2.7)	1 (0.9)	0.31	9 (2.7)	1
Conviviente con colonizados/infectados por CRE	3 (2.7)	1 (0.9)	0.31	0 (0)	0.003
Otro paciente colonizado/infectado por CRE en misma planta de hospitalización	33 (29.5)	31 (27.7)	0.76	158 (47)	0.001
Trabajador sanitario o cuidador de persona dependiente	0	0	-	2 (0.6)	0.41
Contacto con mascotas en últimos 6 meses	19 (17)	17 (15.2)	0.72	54 (16.1)	0.83
Contacto animales de granja en últimos 6 meses	1 (0.9)	3 (2.7)	0.31	2 (0.6)	0.74
Estancia media previa (DS)	13 (18.9)	10 (16.6)	0.27	12 (19.1)	0.88
Colonización/infección previa por CRE	19 (17)	4 (3.6)	0.001	4 (1.2)	<0.001
Colonización/infección previa por MDRO	14 (12.5)	8 (7.1)	0.18	15 (4.5)	0.003

Tabla 14 (Continuación). Características de los casos CRE productores de OXA frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE OXA (n = 112) n (%)	Controles CSE (n = 112) n (%)	p	Controles sin infección (n = 336) n (%)	p
Características demográficas y contexto epidemiológico					
Tipo de adquisición:					
Nosocomial	75 (67)	75 (67)	1	-	-
Comunitaria asociada a asistencia sanitaria	30 (26.8)	21 (18.8)	0.15	-	-
Comunitaria	7 (6.3)	16 (14.3)	0.05	-	-
Comorbilidades					
Índice de Charlson, mediana (RIC)	2 (1 – 4)	2 (1 – 3)	0.04	2 (1 – 4)	0.05
Obesidad (IMC > 30)	15 (13.4)	19 (17)	0.46	45 (13.4)	1
Diabetes mellitus	34 (30.4)	32 (28.6)	0.77	78 (23.2)	0.13
Enfermedad pulmonar crónica	18 (16.1)	18 (16.1)	1	50 (14.9)	0.76
Insuficiencia cardíaca crónica (NYHA ≥ 2)	18 (16.1)	13 (11.6)	0.33	29 (8.6)	0.03
Demencia	9 (8)	4 (3.6)	0.15	12 (3.6)	0.53
Hemiplejía	6 (5.4)	1 (0.9)	0.05	6 (1.8)	0.04
Hepatopatía crónica	8 (7.1)	6 (5.4)	0.58	24 (7.1)	0.18
Enfermedad renal crónica (moderada o grave)	28 (25)	14 (12.5)	0.017	48 (14.3)	0.009
Enfermedad estructural vía urinaria	23 (20.5)	13 (11.6)	0.07	0 (0)	<0.001
Enfermedad del tejido conectivo	4 (3.6)	0 (0)	0.04	8 (2.4)	0.49
Cáncer de órgano sólido	29 (25.9)	27 (24.1)	0.76	81 (24.1)	0.70
Neoplasia hematológica	4 (3.6)	5 (4.5)	0.73	11 (3.3)	0.88
Trasplante de médula ósea o progenitores hematopoyéticos	0 (0)	1 (0.9)	0.32	6 (1.8)	0.15
Neutropenia	9 (8)	6 (5.4)	0.42	20 (6)	0.44
Trasplante de órgano sólido	10 (8.9)	5 (4.5)	0.18	20 (6)	0.28
Infección por VIH	1 (0.9)	1 (0.9)	1	3 (0.9)	1

Tabla 14 (Continuación). Características de los casos CRE productores de OXA frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE OXA (n = 112) n (%)	Controles CSE (n = 112) n (%)	p	Controles sin infección (n = 336) n (%)	p
Procedimientos o terapias invasivas					
Catéter venoso central en la última semana	42 (37.5)	36 (32.1)	0.40	103 (30.7)	0.18
Sondaje urinario en la última semana	71 (63.4)	59 (52.7)	0.10	128 (38.1)	<0.001
Ventilación mecánica en la última semana	26 (23.2)	25 (22.3)	0.87	69 (20.5)	0.55
Cirugía mayor en el último mes, con ingreso hospitalario	39 (34.8)	36 (32.1)	0.67	86 (25.6)	0.06
Procedimiento endoscópico en la última semana	8 (7.1)	11 (9.8)	0.47	18 (5.4)	0.48
Diálisis crónica	13 (11.6)	3 (2.7)	0.009	22 (6.5)	0.08
Terapia inmunosupresora en los últimos 3 meses	20 (17.9)	19 (17)	0.86	56 (16.7)	0.77
Exposición previa a antibióticos					
Algún antibiótico recibido	85 (75.9)	70 (62.5)	0.03	201 (59.8)	0.001
Media de días de antibióticos (DS)	16 (15.9)	11.1 (16.7)	0.02	11.5 (17)	0.02
Antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro	73 (65.2)	51 (45.5)	0.01	138 (41.1)	0.001

4.1.2. Descripción de las características generales de casos CRE productores de OXA y controles sin infección

Como se ha mencionado anteriormente, los controles fueron apareados con los casos CRE por servicio o sala de admisión y centro hospitalario, por lo que la distribución de dichas variables es la misma en ambos grupos.

En la comparación univariante entre ambos grupos (casos CRE productores de OXA y sus controles sin infección) destaca entre los casos CRE una edad mediana mayor, un mayor porcentaje de ingreso en los últimos seis meses, mayor exposición previa en la comunidad con convivientes colonizados o infectados por CRE, así como mayor contacto con pacientes ingresados en su mismo servicio con infección por CRE o colonizados por dichos microorganismos. También presentaron los casos CRE una mayor tasa de colonización/infección previa por CRE y por microorganismos MDR. La comorbilidad de los casos CRE fue mayor, con mayor incidencia de insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, hemiplejía y enfermedad estructural de la vía urinaria. Con respecto a los procedimientos invasivos, solo destaco una mayor frecuencia de sondaje urinario en la semana previa entre los casos CRE. La exposición a antibióticos en los tres meses previos también fue diferente entre ambos grupos en algunas de las variables estudiadas. Los casos CRE recibieron con mayor frecuencia al menos un antibiótico en los últimos tres meses, además su duración en días fue mayor, así como el uso de antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro. En la tabla 14 se muestra las características de ambos grupos clasificadas en grupos jerárquicos y su comparación univariante.

4.1.3. Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística condicional jerárquica para datos emparejados con el fin de identificar los factores de riesgo para desarrollo de infecciones por CRE productores de OXA en pacientes con infección por Enterobacteriales y pacientes ingresados sin infección. Se incluyeron aquellas variables con $p < 0.1$ en el análisis bivariante (Tabla 14).

En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de casos CRE frente a controles CSE se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de infecciones por CRE la enfermedad renal crónica y la colonización previa por CRE. El ingreso desde domicilio se identificó como un factor protector para la infección por CRE. En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de casos CRE frente a controles sin infección, se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de infecciones por CRE la edad, la colonización previa por CRE, la hospitalización previa en los últimos seis meses y la exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro. Estos datos se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Análisis de regresión logística condicional jerárquico multivariado de los factores de riesgo para la infección por CRE productores de OXA-48.

Variable	CRE vs CSE		CRE vs controles sin infección	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	P
Características demográficas y contexto epidemiológico				
Edad (por año)	-	-	1.03 (1.00 – 1.06)	0.010
Ingreso desde domicilio	0.24 (0.08 – 0.61)	0.005	-	-
Hospitalización previa en últimos 6 meses	-	-	2.18 (1.23 – 6.41)	0.013
Colonización/infección previa por CRE	6.61 (1.83 – 23.87)	0.004	16.11 (3.38 – 76.38)	<0.001
Comorbilidades				
Enfermedad renal crónica (moderada o severa)	5.67 (1.58–20.31)	0.008	-	-
Exposición previa a antibióticos				
Antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro	-	-	3.26 (1.40 – 7.60)	0.006

4.2. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR CRE EN ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE KPC

4.2.1. Descripción de las características generales de casos CRE productores de KPC y controles infectados por CSE

En el grupo de casos CRE productores de KPC, *K. pneumoniae* fue el aislado microbiológico más frecuente (76 aislados, 90%), seguido de *E. coli* (2 aislados, 3%) y *Enterobacter cloacae* complex (6 aislados, 7%). Entre los controles CSE la distribución fue más heterogénea siendo *E. coli* el microorganismo más frecuentemente encontrado (45 aislados, 54%), seguido de *K. pneumoniae* (17 aislados, 20%), *Enterococcus spp* (6 aislados, 7%), *P. mirabilis* (5 aislados, 6%), y otros Enterobacterales (11 aislados, 13%). Los controles fueron apareados con los casos CRE por tipo de infección, servicio o sala de admisión y centro hospitalario, por lo que la distribución de dichas variables es la misma en ambos grupos.

En la comparación univariante entre ambos grupos (casos CRE productores de KPC y sus controles CSE emparejados) destaca una mayor frecuencia de hospitalización en los últimos seis meses, mayor contacto con pacientes ingresados en su mismo servicio colonizados o infectados por CRE y una mayor tasa de colonización/infección previa por CRE. El grupo de casos CRE presento una mayor comorbilidad con una mediana de índice de Charlson mayor, presentando con más frecuencia insuficiencia cardiaca crónica. Con respecto a los procedimientos invasivos, solo destacó un mayor porcentaje de sondaje vesical en la semana previa. Los controles CSE presentaron con mayor frecuencia una adquisición comunitaria, sin embargo, no se encontraron diferencias en la procedencia

de los pacientes entre ambos grupos. La exposición a antibióticos en los tres meses previos también fue diferente entre ambos grupos en algunas de las variables estudiadas. Los casos CRE recibieron con mayor frecuencia al menos un antibiótico en los últimos tres meses, además su duración en días fue mayor, así como el uso de fluoroquinolonas y oximino β -lactámicos. En la tabla 16 se muestra las características de ambos grupos clasificadas en grupos jerárquicos y su comparación univariante.

Tabla 16. Características de los casos CRE productores de KPC frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE KPC (n = 84) n (%)	Controles CSE (n = 84) n (%)	p	Controles sin infección (n = 252) n (%)	p
Características demográficas y contexto epidemiológico					
Edad en años, mediana (RIC)	77 (65 – 85)	74 (61 – 84)	0.44	67 (54-79)	<0.001
Sexo varón	47 (56)	46 (54.8)	0.87	139 (55.2)	0.89
Etnia caucásica	84 (100)	83 (98.8)	0.32	244 (96.8)	0.09
Ingreso procedente de:					
Domicilio	60 (71.4)	67 (79.8)	0.21	232 (92.1)	<0.001
Residencia geriátrica	5 (6)	6(7.1)	0.76	3 (1.2)	0.01
Centro de atención a larga estancia	8 (9.5)	5 (6)	0.39	4 (1.6)	0.001
Otro hospital de agudos	11 (13.1)	6 (7.1)	0.2	13 (5.2)	0.01
Hospitalización previa en los últimos 6 meses	60 (71.4)	44 (52.4)	0.011	84 (33.3)	<0.001
Viajes al extranjero en los últimos 6 meses	0 (0)	2 (2.4)	0.16	21 (8.3)	0.006
Conviviente con colonizados/infectados por CRE	10 (11.9)	9 (10.7)	0.81	6 (2.4)	<0.001
Otro paciente colonizado/infectado por CRE en misma planta de hospitalización	37 (44)	25 (29.8)	0.05	67 (26.6)	0.003
Trabajador sanitario o cuidador de persona dependiente	1 (1.2)	3 (3.6)	0.31	3 (1.2)	1

Tabla 16 (Continuación). Características de los casos CRE productores de KPC frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE KPC (n = 84) n (%)	Controles CSE (n = 84) n (%)	p	Controles sin infección (n = 252) n (%)	p
Características demográficas y contexto epidemiológico					
Contacto con mascotas en últimos 6 meses	8 (9.5)	11 (13.1)	0.46	49 (19.4)	0.03
Contacto animales de granja en últimos 6 meses	0 (0)	2 (2.4)	0.16	9 (3.7)	0.08
Estancia media previa (DS)	5.6 (8.4)	4.1 (6.7)	0.30	5.5 (8.5)	0.98
Colonización/infección previa por CRE	30 (35.7)	4 (4.8)	<0.001	2 (0.8)	<0.001
Colonización/infección previa por MDRO	9 (10.7)	8 (9.5)	0.79	6 (2.4)	0.001
Tipo de adquisición:					
Nosocomial	46 (54.8)	46 (54.8)	1	-	-
Comunitaria asociada a asistencia sanitaria	31 (36.9)	21 (25)	0.1	-	-
Comunitaria	7 (8.3)	17 (20.2)	0.03	-	-
Comorbilidades					
Índice de Charlson, mediana (RIC)	4 (2 – 5)	3 (2 – 4)	0.02	2 (1 – 4)	<0.001
Obesidad (IMC > 30)	16 (19)	11 (13.1)	0.29	39 (15.5)	0.44
Diabetes mellitus	27 (32.1)	26 (31)	0.87	62 (24.6)	0.18
Enfermedad pulmonar crónica	23 (27.4)	17 (20.2)	0.28	46 (18.3)	0.07
Insuficiencia cardiaca crónica (NYHA ≥ 2)	23 (27.4)	11 (13.1)	0.02	38 (15.1)	0.01
Demencia	18 (21.4)	15 (17.9)	0.56	16 (6.3)	<0.001
Hemiplejía	5 (6)	6 (7.1)	0.76	6 (2.4)	0.11
Hepatopatía crónica	5 (6)	4 (4.8)	0.73	8 (3.2)	0.25
Enfermedad renal crónica (moderada o grave)	24 (28.6)	17 (20.2)	0.21	32 (12.7)	0.001
Enfermedad estructural vía urinaria	16 (19)	17 (20.2)	0.85	0 (0)	<0.001
Enfermedad del tejido conectivo	3 (3.6)	5 (6)	0.47	16 (6.3)	0.34
Cáncer de órgano sólido	29 (34.5)	20 (23.8)	0.13	47 (18.7)	0.003
Neoplasia hematológica	4 (4.8)	4 (4.8)	1	13 (5.2)	0.88

Tabla 16 (Continuación). Características de los casos CRE productores de KPC frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE KPC (n = 84) n (%)	Controles CSE (n = 84) n (%)	p	Controles sin infección (n = 252) n (%)	p
Comorbilidades					
Trasplante de médula ósea o progenitores hematopoyéticos	1 (1.2)	0 (0)	0.32	3 (1.2)	1
Neutropenia (< 500 células/ μ L)	2 (2.4)	1 (1.2)	0.56	6 (2.4)	1
Trasplante de órgano sólido	3 (3.6)	7 (8.3)	0.19	7 (2.8)	0.71
Infección por VIH	0 (0)	1 (1.2)	0.32	8 (3.2)	0.09
Procedimientos o terapias invasivas					
Catéter venoso central en la última semana	26 (31)	16 (19)	0.08	34 (13.5)	0.001
Sondaje urinario en la última semana	57 (67.9)	41 (48.8)	0.01	60 (23.8)	<0.001
Ventilación mecánica en la última semana	10 (11.9)	13 (15.5)	0.50	16 (6.3)	0.09
Cirugía mayor en el último mes, con ingreso hospitalario	18 (21.4)	20 (23.8)	0.71	31 (12.3)	0.04
Procedimiento endoscópico en la última semana	4 (4.8)	5 (6)	0.73	11 (4.4)	0.88
Diálisis crónica	7 (8.3)	3 (3.6)	0.19	8 (3.2)	0.12
Terapia inmunosupresora en los últimos 3 meses	29 (34.5)	24 (28.6)	0.41	55 (21.8)	0.02
Exposición previa a antibióticos					
Algún antibiótico recibido	69 (82.1)	54 (64.3)	0.009	123 (48.8)	<0.001
Media de días de antibióticos (DS)	21 (22.9)	11 (12.8)	<0.001	10.3 (25)	<0.001
Antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro	62 (73.8)	41 (48.8)	<0.001	91 (36.1)	<0.001

4.2.2. Descripción de las características generales de casos CRE productores de KPC y controles sin infección

Como se ha mencionado anteriormente, los controles fueron apareados con los casos CRE por servicio o sala de admisión y centro hospitalario, por lo que la distribución de dichas variables es la misma en ambos grupos.

En la comparación univariante entre ambos grupos (casos CRE productores de KPC y sus controles sin infección), destaca entre los casos CRE una edad mediana mayor, un mayor porcentaje de ingreso en los últimos seis meses, un menor porcentaje de viajes al extranjero en los últimos seis meses y menor contacto con mascotas. Con respecto a la exposición previa a CRE, los casos tuvieron mayor contacto con pacientes ingresados en su mismo servicio colonizados o infectados por CRE, así como con pacientes colonizados o infectados por CRE en domicilio y mayor tasa de colonización/infección previa por CRE y por microorganismos MDR. La comorbilidad de los casos CRE fue mayor, con mayor incidencia insuficiencia cardiaca crónica, demencia, hemiplejía, enfermedad renal crónica, enfermedad estructural de la vía urinaria y mayor tasa de cáncer de órgano sólido. Con respecto a los procedimientos invasivos, los casos CRE tuvieron con mayor frecuencia exposición a catéter venoso central en la última semana, sondaje urinario en la última semana, cirugía mayor en el último mes o haber recibido terapia inmunosupresora en los últimos 3 meses. La exposición a antibióticos en los tres meses previos también fue diferente entre ambos grupos en algunas de las variables estudiadas. Los casos CRE recibieron con mayor frecuencia al menos un antibiótico en los últimos tres meses, además su duración en días fue mayor, así como el uso de antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro. En la tabla 16 se muestra las

características de ambos grupos clasificadas en grupos jerárquicos y su comparación univariante.

4.2.3. Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística condicional jerárquica para datos emparejados con el fin de identificar los factores de riesgo para desarrollo de infecciones por CRE productores de KPC en pacientes con infección por Enterobacteriales y pacientes ingresados sin infección. Se incluyeron aquellas variables con $p < 0.1$ en el análisis bivariante (Tabla 16).

En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de los casos CRE productores de KPC frente a controles CSE emparejados se identificaron como factores de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones por CRE la colonización o infección previa por CRE, la exposición a antibióticos anti-gram negativo y el sondaje urinario en la última semana. En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de los casos CRE productores de KPC frente a sus controles sin infección, se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de infecciones por CRE la edad, la colonización o infección previa por CRE y el uso de antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro. Estos datos se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Análisis de regresión logística condicional jerárquico multivariado de los factores de riesgo para la infección por CRE productores de KPC.

Variable	CRE vs CSE		CRE vs controles sin infección	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	P
Características demográficas y contexto epidemiológico				
Edad (por año)	-	-	1.04 (1.00 – 1.09)	0.049
Comorbilidades				
Colonización/infección previa por CRE	13.66 (7.62 – 71.12)	0.002	7.59 (1.40 – 41.06)	0.019
Procedimientos invasivos y terapias				
Sondaje urinario en última semana	3.46 (1.16 – 10.30)	0.026	-	-
Exposición previa a antibióticos				
Antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro	2.94 (1.09 – 7.89)	0.032	6.66 (1.71 – 25.15)	0.005

4.3. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR CRE EN ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE METALO-B-LACTAMASA (MBL)

4.3.1. Descripción de las características generales de casos CRE productores de MBL y controles infectados por CSE

En el grupo de casos CRE productores de MBL, *K. pneumoniae* fue el aislado microbiológico más frecuente (30 aislados, 68%), seguido de *Enterobacter cloacae* complex (6 aislados, 14%), *P. mirabilis* (4 aislados, 9%), *E. coli* (2 aislados, 5%) y otros Enterobacteriales (2 aislados, 4%). Entre los controles CSE la distribución fue más heterogénea siendo *E. coli* el microorganismo más frecuentemente encontrado (20 aislados, 45%), seguido de *K. pneumoniae* (16 aislados, 36%), *Enterococcus spp* (2 aislados, 5%), *P. mirabilis* (1 aislados, 2.5%), y otros Enterobacteriales (5 aislados, 11.5%). Los controles fueron apareados con los casos CRE por tipo de infección, servicio o sala de admisión y centro hospitalario, por lo que la distribución de dichas variables es la misma en ambos grupos.

En la comparación univariante entre ambos grupos (casos CRE productores de MBL y sus controles CSE emparejados) destaca una mayor frecuencia de hospitalización en los últimos 6 meses, así como una mayor frecuencia de colonización o infección previa por CRE. Con respecto a las comorbilidades, los casos CRE presentaron un porcentaje mayor de demencia y de enfermedad renal crónica. Entre los procedimientos invasivos estudiados no se encontraron diferencias para ambos grupos. La adquisición fue con mayor frecuencia comunitaria y relacionada con asistencia sanitaria entre los controles CSE, así como su ingreso también fue más frecuente desde domicilio. La exposición a

antibióticos en los tres meses previos también fue diferente entre ambos grupos en algunas de las variables estudiadas. Los casos CRE recibieron con mayor frecuencia al menos un antibiótico en los últimos tres meses, así como el uso de piperacilina-tazobactam, fluoroquinolonas y oximino β -lactámicos. En la tabla 18 se muestra las características de ambos grupos clasificadas en grupos jerárquicos y su comparación univariante.

Tabla 18. Características de los casos CRE productores de MBL frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE MBL (n = 44) n (%)	Controles CSE (n = 44) n (%)	p	Controles sin infección (n =132) n (%)	p
Características demográficas y contexto epidemiológico					
Edad en años, mediana (RIC)	77 (69 – 82)	72 (62 – 80)	0.08	66 (52 – 77)	<0.001
Sexo varón	22 (50)	22 (50)	1	80 (60.6)	0.22
Etnia caucásica	44 (100)	44 (100)	1	131 (99.2)	0.56
Ingreso procedente de:					
Domicilio	32 (72.7)	40 (90.9)	0.03	121 (91.7)	<0.001
Residencia geriátrica	1 (2.3)	1 (2.3)	1	2 (1.5)	0.74
Centro de atención a larga estancia	7 (15.9)	2 (4.5)	0.08	1 (0.8)	<0.001
Otro hospital de agudos	4 (9.1)	1 (2.3)	0.17	8 (6.1)	0.24
Hospitalización previa en los últimos 6 meses	27 (61.4)	17 (38.6)	0.03	35 (26.5)	<0.001
Viajes al extranjero en los últimos 6 meses	1 (2.3)	0 (0)	0.32	5 (3.8)	0.62
Conviviente con colonizados/infectados por CRE	3 (6.8)	1 (2.3)	0.31	0 (0)	0.002
Otro paciente colonizado/infectado por CRE en misma planta de hospitalización	12 (27.3)	11 (25)	0.81	41 (31.1)	0.45

Tabla 18 (Continuación). Características de los casos CRE productores de MBL frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE MBL (n = 44) n (%)	Controles CSE (n = 44) n (%)	p	Controles sin infección (n =132) n (%)	p
Características demográficas y contexto epidemiológico					
Trabajador sanitario o cuidador de persona dependiente	0 (0)	1 (2.3)	0.32	2 (1.5)	0.41
Contacto con mascotas en últimos 6 meses	7 (15.9)	5 (11.4)	0.53	12 (9.1)	0.39
Contacto animales de granja en últimos 6 meses	0 (0)	0 (0)	-	3 (2.3)	0.31
Estancia media previa (DS)	9 (12)	7 (14)	0.67	9 (11)	0.61
Colonización/infección previa por CRE	6 (13.6)	1 (2.3)	0.05	1 (0.8)	<0.001
Colonización/infección previa por MDRO	2 (4.5)	4 (9.1)	0.40	5 (3.8)	0.82
Tipo de adquisición:					
Nosocomial	22 (50)	22 (50)	1	-	-
Comunitaria asociada a asistencia sanitaria	18 (40.9)	8 (18.2)	0.019	-	-
Comunitaria	4 (9.1)	14 (31.8)	0.008	-	-
Comorbilidades					
Índice de Charlson, mediana (RIC)	3 (2 – 4)	2 (1 – 3)	0.49	1.5 (0 – 3)	0.05
Obesidad (IMC > 30)	4 (9.1)	9 (20.5)	0.13	26 (19.1)	0.10
Diabetes mellitus	11 (25)	10 (22.7)	0.80	28 (21.2)	0.41
Enfermedad pulmonar crónica	5 (11.4)	4 (9.1)	0.73	23 (17.4)	0.34
Insuficiencia cardíaca crónica (NYHA ≥ 2)	8 (18.2)	4 (9.1)	0.21	17 (12.9)	0.38
Demencia	12 (27.3)	3 (6.8)	0.01	6 (4.5)	<0.001
Hemiplejía	5 (11.4)	2 (4.5)	0.24	5 (3.8)	0.06
Hepatopatía crónica	1 (2.3)	3 (6.8)	0.31	6 (4.5)	0.50
Enfermedad renal crónica (moderada o grave)	11 (25)	2 (4.5)	0.007	9 (6.8)	0.001
Enfermedad estructural vía urinaria	11 (25)	9 (20.5)	0.61	0 (0)	<0.001
Enfermedad del tejido conectivo	2 (4.5)	2 (4.5)	1	2 (1.5)	0.74
Cáncer de órgano sólido	10 (22.7)	13 (29.5)	0.47	27 (20.5)	0.75

Tabla 18 (Continuación). Características de los casos CRE productores de MBL frente a los controles CSE y controles sin infección.

	Casos CRE MBL (n = 44) n (%)	Controles CSE (n = 44) n (%)	p	Controles sin infección (n =132) n (%)	p
Comorbilidades					
Neoplasia hematológica	3 (6.8)	3 (6.8)	1	8 (6.1)	0.86
Trasplante de médula ósea o progenitores hematopoyéticos	0 (0)	0 (0)	-	0(0)	-
Neutropenia (< 500 células/ μ L)	3 (6.8)	0 (0)	0.08	1 (0.8)	0.02
Trasplante de órgano sólido	2 (4.5)	1 (2.3)	0.56	1 0.8)	0.09
Infección por VIH	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	-
Procedimientos o terapias invasivas					
Catéter venoso central en la última semana	12 (27.3)	7 (15.9)	0.19	13 (9.8)	0.001
Sondaje urinario en la última semana	30 (68.2)	23 (52.3)	0.13	30 (22.7)	<0.001
Ventilación mecánica en la última semana	7 (15.9)	7 (15.9)	1	12 (9.1)	0.21
Cirugía mayor en el último mes, con ingreso hospitalario	14 (31.8)	13 (29.5)	0.82	22 (16.7)	0.03
Procedimiento endoscópico en la última semana	5 (11.4)	3 (6.8)	0.46	1 (0.8)	0.004
Diálisis crónica	3 (6.8)	2 (4.5)	0.65	4 (3)	0.26
Terapia inmunosupresora en los últimos 3 meses	9 (20.5)	8 (18.2)	0.79	8 (6.1)	0.005
Exposición previa a antibióticos					
Algún antibiótico recibido	38 (86.4)	27 (61.4)	0.008	63 (47.7)	<0.001
Media de días de antibióticos (DS)	15 (14.6)	11 (22.9)	0.29	9 (20.2)	0.04
Antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro	34 (77.2)	20 (45.5)	<0.001	17 (38.6)	0.001

4.3.2. Descripción de las características generales de casos CRE productores de MBL y controles sin infección

Como se ha mencionado anteriormente, los controles fueron apareados con los casos CRE por servicio o sala de admisión y centro hospitalario, por lo que la distribución de dichas variables es la misma en ambos grupos.

En la comparación univariante entre ambos grupos (casos CRE productores de MBL y sus controles sin infección), destaca entre los casos CRE una edad mediana mayor, un mayor porcentaje de ingreso en los últimos seis meses, mayor contacto con pacientes colonizados o infectados por CRE en domicilio y mayor tasa de colonización/infección previa por CRE. La comorbilidad en los casos CRE fue mayor, con una mediana de índice de Charlson mayor, presentando más demencia, enfermedad renal crónica, enfermedad estructural de la vía urinaria y más neutropenia. Con respecto a los procedimientos invasivos los casos CRE tuvieron con mayor frecuencia exposición a catéter venoso central en la última semana, sondaje urinario en la última semana, cirugía mayor en el último mes, procedimiento endoscópico en la última semana o haber recibido terapia inmunosupresora en los últimos 3 meses. La exposición a antibióticos en los tres meses previos también fue diferente entre ambos grupos en algunas de las variables estudiadas. Los casos CRE recibieron con mayor frecuencia al menos un antibiótico en los últimos tres meses, además su duración en días fue mayor, así como el uso de antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro. En la tabla 18 se muestra las características de ambos grupos clasificadas en grupos jerárquicos y su comparación univariante.

4.3.3. Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística condicional jerárquica para datos emparejados con el fin de identificar los factores de riesgo para desarrollo de infecciones por CRE productores de MBL en pacientes con infección por Enterobacteriales y pacientes ingresados sin infección. Se incluyeron aquellas variables con $p < 0.1$ en el análisis bivariante (Tabla 18).

En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de los casos CRE productores de MBL frente a sus controles CSE, se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de infecciones por CRE la edad, el tumor de órgano sólido y la exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro. En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de los casos CRE productores de MBL frente a sus controles sin infección, se identificaron como factores de riesgo para la infección por CRE la edad, la enfermedad renal crónica y la exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro. Estos datos se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Análisis de regresión logística condicional jerárquico multivariado de los factores de riesgo para la infección por CRE productores de MBL.

Variable	CRE vs CSE		CRE vs controles sin infección	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	P
Características demográficas y contexto epidemiológico				
Edad (por año)	1.05 (1.00–1.11)	0.002	1.04 (0.99–1.09)	0.064
Comorbilidades				
Enfermedad renal crónica (moderada o severa)	-	-	8.04 (1.32–48.75)	0.023
Cáncer de órgano sólido	15.09 (1.40 – 161.74)	0.052	-	-
Exposición previa a antibióticos				
Antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro	15.34 (2.78 – 84.48)	0.003	6.07 (1.51 – 24.42)	0.011

4.4. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS DIFERENTES ANÁLISIS MULTIVARIANTES

En la tabla 20, mostramos un resumen de los factores de riesgo identificados en el análisis multivariante para la población global, y en función del tipo de carbapenemasa.

Tabla 20. Resumen con los factores de riesgo para infección por CRE según el tipo de carbapenemasa en los multivariantes previos.

Factores de riesgo	GLOBAL ¹		OXA ²		KPC ³		MBL ⁴	
	CRE vs CSE	CRE vs controles sin infección	CRE vs CSE	CRE vs controles sin infección	CRE vs CSE	CRE vs controles sin infección	CRE vs CSE	CRE vs controles sin infección
Edad								
Ingreso desde domicilio								
Hospitalización previa								
Colonización/Infección previa por CRE								
Enfermedad Renal Crónica								
Cáncer de órgano sólido								
Sondaje urinario en última semana								
Exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro								

¹Ver tabla 13. ²Ver tabla 15. ³Ver tabla 17. ⁴Ver tabla 19.

5. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR CRE EN DIFERENTES

SUBGRUPOS

Se realizaron análisis de subgrupos en pacientes con infección por CRE y sus controles emparejados para pacientes con ITUc ya que fue el tipo de infección más frecuente, para la adquisición de inicio no nosocomial (comunitario o relacionada con cuidados sanitarios) y para pacientes sin evidencia previa de colonización/infección por CRE.

5.1. FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR CRE EN PACIENTES CON ITU

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística condicional jerárquica para datos emparejados con el fin de identificar los factores de riesgo para desarrollo de infecciones por CRE en pacientes con ITUc frente a pacientes con infección por Enterobacteriales y pacientes ingresados sin infección incluyéndose un total de 133 casos de ITUc por CRE (un 56.7% de la muestra), apareado con 133 casos de ITUc por Enterobacteriales no CRE y con 399 pacientes sin infección, según los criterios mencionados previamente.

En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de los casos CRE con ITUc, frente a controles CSE emparejados se identificaron como factores de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones por CRE la edad, la colonización o infección previa por CRE, la enfermedad renal crónica, la hemiplejía, el sondaje vesical en la última semana y la exposición a antibióticos anti-gram negativo. En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de los casos CRE con ITUc frente a sus controles sin infección, se identificaron como factores de riesgo independientes para el

desarrollo de infecciones por CRE la edad, la colonización o infección previa por CRE, la enfermedad renal crónica, el sondaje vesical en la última semana y la exposición a antibióticos anti-gram negativo. Estos datos se muestran en la tabla 22.

Tabla 22. Análisis de regresión logística condicional jerárquico multivariado de los factores de riesgo para la infección por CRE en pacientes con ITUc.

Variable	CRE vs CSE		CRE vs controles sin infección	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	P
Características demográficas y contexto epidemiológico				
Edad (por año)	1.03 (1.00 – 1.06)	0.029	1.03 (0.99 – 5.21)	0.052
Colonización/infección previa por CRE	14.01 (3.02 – 65.02)	0.001	16.51 (4.74 – 57.50)	<0.001
Comorbilidades				
Enfermedad renal crónica (moderada o severa)	3.24 (1.30 – 8.11)	0.012	2.25 (0.99 – 5.12)	0.052
Hemiplejía	3.24 (0.93 – 11.27)	0.064	-	-
Procedimientos invasivos y terapias				
Sondaje urinario en última semana	2.10 (1.02 – 4.31)	0.042	7.95 (3.92 – 16.12)	<0.001
Exposición previa a antibióticos				
Antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro	2.60 (1.27 – 5.31)	0.009	2.97 (1.08 – 5.16)	0.001

5.2. FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR CRE EN PACIENTES CON ADQUISICIÓN DE INICIO NO NOSOCOMIAL

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística condicional jerárquica para datos emparejados con el fin de identificar los factores de riesgo para desarrollo de infecciones por CRE en pacientes con infección de adquisición no nosocomial (comunitaria o relacionada con cuidados sanitarios), frente a pacientes con infección por Enterobacteriales y pacientes ingresados sin infección. Se incluyeron un total de 97 casos de pacientes con infección de adquisición no nosocomial por CRE (un 41.3% de la muestra), apareado con 97 casos de pacientes con infección de adquisición no nosocomial por CSE y con 291 pacientes sin infección, según los criterios mencionados previamente.

En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de los casos CRE con infección de adquisición no nosocomial, frente a controles CSE emparejados se identificaron como factores de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones por CRE el ingreso desde domicilio (como factor protector), la hospitalización previa en los últimos 6 meses, la colonización/infección previa por CRE, la enfermedad renal crónica, la demencia y la exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro. En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de los casos CRE con infección de adquisición no nosocomial, frente a sus controles sin infección, se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de infecciones por CRE la edad, el ingreso desde domicilio (como factor protector), la hospitalización previa en los últimos 6 meses, la colonización/infección previa por CRE, el sondaje vesical y la cirugía mayor en el último mes. Estos datos se muestran en la tabla 23.

Tabla 23. Análisis de regresión logística condicional jerárquico multivariado de los factores de riesgo para la infección por CRE en pacientes con adquisición no nosocomial.

Variable	CRE vs CSE		CRE vs controles sin infección	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	P
Características demográficas y contexto epidemiológico				
Edad (por año)	-	-	1.02 (1.00 – 1.04)	0.013
Ingreso desde domicilio	0.28 (0.07 – 1.04)	0.06	0.47 (0.26 – 0.87)	0.02
Hospitalización previa en los últimos 6 meses	2.58 (1.22 – 5.48)	0.01	2.00 (1.23 – 3.27)	0.005
Colonización/infección previa por CRE	25.50 (2.58 – 252.0)	0.006	12.80 (4.27 – 38.50)	<0.001
Comorbilidades				
Enfermedad renal crónica (moderada o severa)	5.73 (1.83 – 17.90)	0.003	-	-
Demencia	3.38 (1.02 – 11.20)	0.05	-	-
Procedimientos invasivos y terapias				
Sondaje urinario en última semana	-	-	2.10 (1.20 – 3.68)	0.009
Cirugía mayor en el último mes	-	-	2.14 (1.13 – 4.05)	0.02
Exposición previa a antibióticos				
Antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro	3.26 (1.30 – 8.14)	0.01	-	-

5.3. FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR CRE EN PACIENTES SIN EVIDENCIA PREVIA DE COLONIZACIÓN/INFECCIÓN POR CRE

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística condicional jerárquica para datos emparejados con el fin de identificar los factores de riesgo para desarrollo de infecciones por CRE en pacientes sin evidencia previa de colonización/infección por CRE, frente a pacientes con infección por Enterobacteriales y pacientes ingresados sin infección. Se incluyeron un total de 185 casos de pacientes con infección por CRE pacientes sin evidencia previa de colonización/infección por CRE (un 84.9% de la muestra), apareado con 185 casos de pacientes con infección por CSE y con 555 pacientes sin infección, según los criterios mencionados previamente.

En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de los casos CRE sin evidencia previa de colonización/infección por CRE, frente a controles CSE emparejados se identificaron como factores de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones por CRE el ingreso desde domicilio (como factor protector), la enfermedad renal crónica, el sondaje vesical, la cirugía mayor en el último mes y la exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro. En el análisis multivariante ajustado, en la comparación de los casos CRE sin evidencia previa de colonización/infección por CRE, frente a sus controles sin infección, se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de infecciones por CRE la edad, la enfermedad renal crónica, la demencia, el sondaje vesical, la cirugía mayor en el último mes, la terapia inmunosupresora en los últimos tres meses y la exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro. Estos datos se muestran en la tabla 24.

Tabla 24. Análisis de regresión logística condicional jerárquico multivariado de los factores de riesgo para la infección por CRE en pacientes sin evidencia previa de colonización/infección por CRE.

Variable	CRE vs CSE		CRE vs controles sin infección	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	P
Características demográficas y contexto epidemiológico				
Edad (por año)	-	-	1.03 (1.01 – 1.05)	0.004
Ingreso desde domicilio	0.86 (0.79 – 0.95)	0.003	-	-
Comorbilidades				
Enfermedad renal crónica (moderada o severa)	3.34 (1.47 – 7.57)	0.004	2.64 (0.94 – 7.36)	0.037
Demencia	-	-	3.22 (1.07 – 9.68)	0.037
Procedimientos invasivos y terapias				
Sondaje urinario en última semana	1.89 (1.06 – 3.38)	0.030	2.68 (1.25 – 5.41)	0.010
Cirugía mayor en el último mes	2.18 (1.00 – 4.75)	0.048	2.38 (0.96 – 6.18)	0.075
Terapia inmunosupresora en los últimos 3 meses	-	-	4.80 (1.83 – 12.28)	0.001
Exposición previa a antibióticos				
Antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro	2.47 (1.36 – 4.47)	0.003	4.27 (2.12 – 8.59)	<0.001

DISCUSIÓN

1. RESUMEN DE LOS RESULTADOS A DISCUTIR

En nuestro trabajo, se incluyeron un total de 1175 pacientes, distribuidos en 235 casos CRE, apareados según los criterios anteriormente descritos con 235 controles CSE y 705 controles sin infección.

El grupo de casos CRE tuvo una edad media similar a los casos CSE, y una edad media mayor que los controles sin infección. La adquisición de la infección fue de predominio nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios en el grupo CRE, sin embargo, encontramos un porcentaje no despreciable de casos adquiridos en la comunidad en ambos grupos, con una frecuencia mayor entre los casos CSE. La estancia previa media fue de 9.2 días en los CRE, 7.4 en los CSE y 7.7 en los controles sin infección. Los casos CRE tuvieron más ingresos previos, mayor exposición a personas colonizadas en domicilio por CRE, y una mayor colonización previa por CRE que ambos grupos control. Además, tenían un mayor porcentaje de comorbilidades como insuficiencia cardiaca crónica, demencia, así como más hemiplejía, más enfermedad estructural de la vía urinaria, más cáncer de órgano sólido y mayor porcentaje de trasplante de órgano sólido. Los procedimientos invasivos también fueron más frecuentes en los casos CRE frente a ambos grupos control (catéter venoso central, sondaje urinario, cirugía mayor diálisis crónica). Además, los casos CRE tuvieron mayor ventilación mecánica en la última semana, procedimientos endoscópicos y un mayor porcentaje de terapia inmunosupresora en los últimos tres meses frente a los controles sin infección. A la hora de evaluar la exposición previa a antibióticos, los casos CRE recibieron con mayor frecuencia algún antibiótico que los controles CSE y controles sin infección. También fue

mayor la mediana de días de antibióticos recibidos por los casos CRE. El porcentaje de exposición a carbapenemas, piperacilina-tazobactam, fluoroquinolonas, Oxymino β -lactámicos y aminoglucósidos fue mayor entre casos CRE que en ambos grupos controles. También fue mayor el uso de antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro, así como su uso más de seis días.

La enfermedad renal crónica, la colonización o infección previa por CRE, el ingreso desde domicilio, el sondaje vesical en la última semana y la exposición a antimicrobianos de amplio espectro se identificaron como factores de riesgo independiente para la infección por CRE en comparación con los casos CSE, actuando como factor protector en el caso del ingreso desde domicilio. En la comparación con los pacientes sin infección la edad, la colonización o infección previa por CRE, la hospitalización previa en los últimos seis meses, el sondaje urinario en la última semana, las drogas inmunosupresoras y la exposición a antimicrobianos de amplio espectro se identificaron como factores de riesgo independiente para la infección por CRE.

En el análisis específico por tipo de carbapenemasa producida, hay que destacar que la población de Enterobacteriales productores de OXA-48 y OXA-48 like fue la más frecuente con 112 pacientes (47.6%), seguida de los productores de KPC con 84 (35.7%) y finalmente de MBL con 44 aislados (18.7%). En el caso de los Enterobacteriales productores de OXA-48 se identificó como factor de riesgo en ambas comparaciones la colonización o infección previa por CRE. En el caso de los Enterobacteriales productores de KPC se identificó como factor de riesgo en ambas comparaciones la colonización o infección previa por CRE y la exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio

espectro. En el caso de los Enterobacteriales productores de MBL se identificó como factor de riesgo en ambas comparaciones la edad y la exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro.

En los diferentes subgrupos analizados, destacamos entre los pacientes que desarrollan ITUc por CRE la identificación de la edad, la colonización o infección previa por CRE, la enfermedad renal crónica, el sondaje urinario en la última semana y la exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro como factores de riesgo independientes identificados en ambas comparaciones. En los casos con adquisición no nosocomial, se identificó como factor de riesgo para infección por CRE en ambas comparaciones el ingreso desde domicilio (como factor protector), la hospitalización previa en los últimos 6 meses y la colonización o infección previa por CRE. Para pacientes sin evidencia previa de colonización o infección por CRE se identificaron la enfermedad renal crónica, el sondaje urinario en la última semana y la exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro como factores de riesgo independientes en ambas comparaciones.

2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN FUNCIÓN DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

2.1. FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES RESISTENTES A CARBAPENEMAS.

Hasta la fecha se han publicado diversos estudios con diferentes diseños y en diferentes poblaciones con el objetivo de identificar los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE. Además, se han realizado una serie de meta-análisis y revisiones sistemáticas recientes que han intentado evaluar y combinar estudios previos para obtener los mejores resultados con la mejor calidad metodológica (7)(8)(9)(10)(101)(103).

De este modo, se han identificado muchas condiciones relacionadas con las infecciones por estos patógenos, que pueden agruparse en cuatro categorías: factores epidemiológicos, comorbilidades, procedimientos invasivos y exposición a antibióticos.

A modo de resumen, destacan factores epidemiológicos como las características demográficas (sexo masculino), el ingreso hospitalario previo, el ingreso en unidades de cuidados intensivos, la hospitalización prolongada, la exposición previa a otros pacientes colonizados por CRE e incluso la movilidad geográfica, como los viajes al extranjero, especialmente a Asia. En cuanto a las enfermedades de base asociadas, se destacan la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, los trastornos neurológicos, la inmunosupresión o haber recibido un trasplante. Entre los procedimientos invasivos se encuentran el uso de dispositivos médicos (catéter venoso central, sondaje urinario, sonda nasogástrica), la ventilación mecánica invasiva, la traqueostomía y la cirugía previa, así como la diálisis crónica. La exposición previa a antibióticos es uno de los factores más constantes y con

mayor peso en la mayoría de los trabajos publicados. Entre los antibióticos de mayor riesgo para el desarrollo de estas infecciones se encuentran los carbapenemas, las cefalosporinas y los betalactámicos anti-pseudomónicos, las quinolonas y los glucopéptidos (7)(8)(9)(10)(102)(103).

En nuestro trabajo, hemos identificado como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE frente a controles CSE, la enfermedad renal crónica, la colonización o infección previa por CRE, el sondaje vesical y la exposición previa a antibióticos de amplio espectro frente a gram-negativos. Además, encontramos que el ingreso desde el domicilio actúa como factor protector. Por otro lado, identificamos la edad, el ingreso previo, la colonización o infección previa por CRE, el sondaje vesical, la terapia inmunosupresora y la exposición a antibióticos como factores de riesgo independientes en la comparación entre casos de CRE y controles ingresados sin infección.

La interpretación de estos resultados debe realizarse en el contexto de las poblaciones estudiadas, teniendo en cuenta el diseño de nuestro trabajo y la selección de dos grupos control (99). La primera comparación, entre casos CRE y controles CSE permitirá identificar factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE entre pacientes con infecciones por Enterobacteriales. Sin embargo, este análisis podría sobrestimar algunas variables que pueden seleccionar los CRE específicamente, como podría ser la exposición a antibioterapia previa (127). Por otro lado, la segunda comparación, entre casos CRE y pacientes sin infección aportará factores de riesgo para desarrollo de infecciones por CRE entre todos los pacientes ingresados, por lo que estos

factores podrán ser genéricos para infecciones por Enterobacteriales en general, y no completamente específicos para infecciones por CRE. De la comparación de ambos se puede obtener una idea adecuada de los factores de riesgo para las distintas preguntas clínicas que pueden realizarse.

La colonización o infección previa por CRE, portar un catéter urinario en la última semana y la exposición previa a antibióticos de amplio espectro frente a gram-negativos se ha identificado en nuestro trabajo como factor de riesgo en ambas comparaciones, lo que indica que podrían considerarse como factores de riesgo específicos para el desarrollo de infecciones por CRE.

Por el contrario, la enfermedad renal crónica y el ingreso procedente de domicilio que actúa como factor protector, solo se ha identificado en la comparación entre casos CRE y controles CSE, lo que hace pensar en que estos factores actúan como factores de riesgo para desarrollar infecciones por CRE entre pacientes que padecen una infección por Enterobacteriales. Igualmente, la edad avanzada, la hospitalización previa y los fármacos inmunosupresores se encontraron solo asociados a la infección por CRE en la comparación de casos CRE con controles ingresados por lo que es probable que se traten de factores de riesgo para la infección por Enterobacteriales entre pacientes que no padecen una infección previa.

A la hora de interpretar nuestros resultados es importante tener en cuenta una serie de consideraciones sobre la bibliografía previa anteriormente comentada. La mayoría de los estudios publicados han sido realizados en un único centro hospitalario. Por otro lado, frecuentemente solo se ha empleado un solo grupo control (pacientes con

infección por CSE o pacientes sin infección), y pocos trabajos han empleado controles emparejados. Cabe destacar que la mayor parte de los trabajos previos hacen referencia a infecciones causadas por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, sin incluir otras especies de Enterobacteriales, en nuestro caso un 12.4% de los casos CRE fueron causados por bacterias diferentes a *K. pneumoniae*. Por lo general, los diseños de los estudios previos y la metodología para el control de diferentes factores de confusión, así como las variables recogidas fueron muy heterogéneas (7)(8)(9)(10)(102)(103), lo que hace difícil la comparación directa con nuestros resultados.

Clásicamente desde el punto de vista epidemiológico la infección por CRE se ha relacionado con ingresos prolongados y admisión en unidades de cuidados intensivos (7)(8)(10) teniendo una impresión general de tratarse de infecciones que aparecen tarde durante el ingreso hospitalario y con un fuerte peso nosocomial. En nuestro trabajo, los pacientes fueron emparejados por estancia previa, por lo que no hubo diferencias entre los diferentes grupos, y además permitió el control de factores de confusión relacionados con la duración de la hospitalización. Sin embargo, destaca que los porcentajes de casos CRE en los que la infección apareció en los dos primeros días de ingreso y que proceden de su domicilio son más altos que en el trabajo de David van Duin desarrollado en EEUU (60). Es importante destacar que la adquisición de la infección en los casos CRE tuvo un elevado porcentaje de casos nosocomiales (58.7%) y relacionados con la asistencia sanitaria (33.6%). Hasta la fecha la prevalencia de la infección por CRE en la comunidad es desconocida (19), habiéndose estimado por un trabajo de revisión desarrollado por Kelly y colaboradores un rango de porcentajes muy amplio, desde un 0.04% hasta un 29.5% (128), siendo probablemente muy variable en

relación a factores ambientales, humanos, de consumo de antibioterapia y otros. Nuestros resultados hacen pensar que la transmisión comunitaria de CRE o la adquisición en contactos previos con los cuidados sanitarios no adecuadamente detectados, pueda ser mayor a lo sospechado en áreas donde la infección por CRE ha alcanzado niveles de endemia, como son los centros hospitalarios incluidos en nuestro estudio.

2.1.1. Factores epidemiológicos

Encontramos en nuestra población un porcentaje menor del esperado de pacientes con ingreso en UCI, encontrando solo un 17.9%, con una amplia distribución en diferentes servicios médicos y quirúrgicos. Esto dificulta la comparación de nuestros resultados con muchos de los estudios comentados previamente, donde predominan la inclusión de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. En el trabajo publicado por Wei-min Zhu y colaboradores(9), desarrollaron un diseño similar al de nuestro trabajo, en cuanto al empleo de dos grupos control para el análisis y la interpretación de los pacientes incluidos en este meta-análisis, con un modelo comparativo similar al de un estudio de casos-control-control: casos con infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas, control con infección por *K. pneumoniae* sensible a carbapenemas y controles sin infección por *K. pneumoniae*, donde se concluye en ambas comparaciones el ingreso en UCI como factor de riesgo independiente para desarrollo por CRE. En la primera comparación se incluyeron doce trabajos de los cuales seis solo incluían pacientes de UCI, así como para la segunda comparación se incluyeron quince estudios de los cuales tres de ellos solo incluyeron pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos. En nuestro trabajo se emparejó

por servicio o sala de ingreso, lo que pudo permitir el control de ciertos factores de confusión relacionados con el efecto servicio. Nuestros datos ponen de manifiesto una frecuencia mayor de la esperada de infecciones por CRE en unidades diferentes a cuidados intensivos. Como se ha comentado anteriormente, existe extensa bibliografía que relaciona la infección por CRE y la asistencia en unidades de cuidados intensivos, con un importante impacto en la mortalidad por estas infecciones motivando el desarrollo de medidas para su control(7)(129). Sin embargo, hasta la fecha existe poca bibliografía de infecciones por este tipo de microorganismos fuera de servicios hematológicos o de unidades de cuidados intensivos.

La colonización o la infección previa por CRE ha sido identificada en nuestro trabajo como una variable independiente para el desarrollo de infecciones por CRE prácticamente constante en todas las comparaciones como se muestra en la tabla 20. Se esperaba una fuerte asociación de esta variable con este tipo de infecciones, aun así, es llamativo el peso que adquiere en nuestro modelo, dado que la mayoría de pacientes no tenían estudios previos realizados, o estos no estaban disponibles. Este resultado es concordante con los resultados publicados en los trabajos de van Loon y Nicolas-Chanoine (7)(103), sin embargo cabe destacar que no se mencionó en otros meta-análisis y revisiones sistemáticas previamente comentados (8)(9)(10). Entendemos que cabe la posibilidad de que esta variable no haya sido evaluada de forma adecuada en multitud de trabajos ya que hasta la fecha no existen directrices a la hora de realizar cribado universal y, además, probablemente la información sobre la colonización o la infección previa no siempre sea accesible. Diferentes estudios han trabajado en esta línea, identificando factores de riesgo específicos para el desarrollo de infecciones en

pacientes previamente colonizados o infectados por CRE (130)(102), de hecho, en el trabajo publicado por Cano y colaboradores(130), concluyeron que el 47% de pacientes colonizados por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas (en concreto productora de KPC) desarrollaron infección por la misma, además, ninguno de los pacientes no colonizados (1078 pacientes) desarrollo infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas. Creemos que nuestro estudio complementa el conocimiento previo, y que, en base a estos resultados, debería realizarse una valoración de coste-efectividad para la realización de estudios de colonización en pacientes de riesgo en áreas endémicas.

2.1.2. Enfermedades de base y comorbilidad previa

En nuestro trabajo, encontramos pocas diferencias en cuanto a la comorbilidad de los pacientes, destacando un mayor porcentaje de pacientes con demencia, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica entre los casos CRE y los controles CSE, y un mayor porcentaje de insuficiencia cardiaca, demencia, hemiplejia enfermedad renal crónica y patología estructural urinaria, así como cáncer de órgano sólido y trasplante en la comparación entre casos CRE y controles sin infección. Estos resultados coinciden con los presentado en estudios mencionados previamente(7)(8)(9)(10)(102)(103). Sin embargo, en el análisis multivariante de las dos comparaciones (CRE vs CSE y CRE vs controles sin infección) no se identificó ninguna comorbilidad como factor de riesgo común relacionado específico para infecciones por CRE, por lo que consideramos que, gracias al diseño y el emparejamiento por servicio, tipo de infección y estancia previa se ha realizado un buen control de los factores de confusión. La enfermedad renal crónica se identificó como factor de riesgo de padecer una infección por CRE frente a controles

con infección por CSE, no identificándose en la comparación de CRE frente a controles sin infección. Hay que destacar que entre los procedimientos invasivos si se identificó el empleo de sondaje vesical en la última semana como factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones por CRE. Creemos que es probable que esta variable condicione un subyacente elevado grado de comorbilidad, aunque en el análisis ajustado no se haya identificado patologías concretas.

2.1.3. Procedimientos invasivos

El uso de dispositivos médicos (catéter venoso central, sondaje urinario, sonda nasogástrica), la ventilación mecánica invasiva(131), la traqueostomía y la cirugía previa, así como la diálisis crónica han sido relacionados de manera consistente en multitud de estudios previos(7)(8)(9)(10)(102)(103). En nuestro trabajo hubo mayor porcentaje al comparar casos CRE con controles CSE de uso de catéter venoso central, de sondaje urinario y de diálisis, así como de las variables anteriores y de ventilación mecánica invasiva, cirugía previa y tratamiento inmunosupresor en la comparación de CRE con pacientes sin infección. Sin embargo, en el análisis multivariante ajustado mediante regresión logística condicional solo se identificó el sondaje urinario como verdadero factor de riesgo para infección por CRE. Creemos que estos resultados se deben al control del efecto de la confusión relacionada con la estancia previa mediante el apareamiento por días de ingreso ya que estas variables pueden estar influidas por el tiempo en riesgo, relacionándose con estancias hospitalarias prolongadas.

2.1.4. Exposición antimicrobiana previa

A diferencia de lo encontrado en la bibliografía previa, no conseguimos encontrar asociación específica entre familias concretas de antibióticos y la infección por CRE. Diferentes estudios realizados anteriormente han señalado como uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE la exposición previa a carbapenemas (7)(8)(9)(10)(101)(102)(103)(131), sin embargo no hemos podido demostrar esta asociación en nuestro trabajo a pesar de haberlo considerado específicamente. Otros grupos de antimicrobianos han sido expuestos como factores de riesgo para estas infecciones, destacando las quinolonas (7)(8)(9)(10), los glucopéptidos (7)(8)(9)(10), los betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas (7)(8)(9)(10), los aminoglucósidos (8)(9) y las cefalosporinas(7). Creemos que estos resultados pueden estar relacionados con un adecuado control del efecto de confusión que provoca la estancia previa, controlado en nuestro estudio, como se mencionó anteriormente.

Sí encontramos relación estadísticamente significativa entre la la exposición previa a antibióticos de amplio espectro frente a gram negativos y la infección por CRE. Debido a la importancia de esta variable en estudios previos, fue ampliamente estudiada y caracterizada, analizando el impacto de la exposición a estos fármacos como variable dicotómica (sí/no), como variable dependiente del tiempo y como exposición a uno o más de estos fármacos. Encontramos que la duración de la exposición > 6 días o a más a un fármaco de este grupo se asoció con un mayor riesgo, obteniendo mayores niveles de OR en el modelo. Creemos que, dada la tendencia de los Enterobacteriales resistentes a CRE a ser resistentes a la mayoría de los betalactámicos y las fluoroquinolonas, es

razonable esperar que cualquier fármaco de amplio espectro (y no solo los carbapenémicos) puedan ejercer una presión selectiva una vez que se vuelvan endémicos en una población. De hecho, los grupos de antibióticos generalmente considerados como los selectores resistentes más potentes para las bacterias gram negativas multirresistentes (carbapenémicos, piperacilina-tazobactam, oxiiimino- β -lactámicos y fluoroquinolonas) se asociaron consistentemente con un mayor riesgo en concordancia con la bibliografía previa(132).

Curiosamente, las OR ajustadas de exposición a antibióticos anti-gram negativos de amplio espectro no fueron mayores en la comparación con la población CSE que en la población de pacientes sin infección, lo que rechaza la hipótesis de que su efecto estaría sobrestimado en la población primera población. En el caso de la colonización o infección por CRE previa, la OR de la comparación de CRE frente a controles sin infección fue casi el doble que en la comparación de CRE frente CSE, apoyando también el rechazo a la hipótesis anteriormente mencionada.

2.2. FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES RESISTENTES A CARBAPENEMAS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE CARBAPENEMASA.

Se dispone de poca información en la bibliografía previa sobre el análisis específico de los factores de riesgo para infecciones por Enterobacteriales productores de diferentes tipos de carbapenemasas. En nuestro trabajo hemos realizado un análisis de estos, teniendo en cuenta que el diseño del estudio no estaba desarrollado para este objetivo. No obstante, creemos que, ante la ausencia de información al respecto,

nuestros resultados pueden ser de utilidad. Cabe destacar, que las poblaciones de estos grupos de estudios fueron menos numerosas que la cohorte global, lo que reduce su poder estadístico a la hora de identificar factores de riesgo.

En el análisis específico de factores de riesgo para las infecciones por Enterobacteriales productores de OXA-48 solo encontramos asociación frente a los dos tipos de controles con la colonización o infección previa por CRE. Frente a infecciones por CSE, el ingresar desde el domicilio (como factor protector) y la enfermedad renal crónica también mostraron asociación; sin embargo, no encontramos evidencia de mayor riesgo por haber recibido fármacos anti-gram negativos de amplio espectro. Como es sabido, este tipo de carbapenemasas tienen una actividad de hidrólisis de carbapenemas más débil, debiendo combinar otros mecanismos de resistencia (48), lo que quizás explique que no encontremos asociación con la antibioterapia previa de amplio espectro a diferencia del resto de carbapenemasas. Esta variable sí se asoció con la infección por CRE productores de OXA frente a pacientes sin infección, junto con mayor edad y hospitalización en los 6 meses previos.

En el análisis específico de factor de riesgo en el caso de infecciones por Enterobacteriales productores de KPC encontramos la colonización o infección previa por CRE y la exposición a antibióticos frente a gram negativos de amplio espectro como variables asociadas frente a los dos tipos de controles, resultados concordante con lo encontrado en el total de CRE. Estos resultados concuerdan con los presentados en el trabajo de Cano y colaboradores, donde hasta el 47% de los pacientes colonizados por

K. pneumoniae productora de KPC desarrollaron infección por este microorganismo, frente a un ninguno entre pacientes seguidos sin colonización previa (130).

En el análisis específico de factor de riesgo en el caso de infecciones por Enterobacterales productores de MBL encontramos edad y la exposición a antibióticos anti-gram negativo de amplio espectro como asociados a estas infecciones frente a los dos tipos de controles. Curiosamente, la colonización previa no mostró asociación para estas enzimas, lo que sugiere que esta variable podría tener menor relevancia que para las infecciones causadas por productores de OXA o KPC. Esto podría estar en relación con la menor tasa de infección nosocomial para las MBL, y podría indicar una mayor frecuencia de adquisición no nosocomial no detectada previamente en los pacientes.

Analizando de forma conjunta los factores de riesgo encontrados para cada tipo de carbapenemasa, podemos decir que la asociación con el ingreso desde el domicilio (como factor protector) y con un ingreso previo se debe sobre todo a los casos de CRE productores de OXA; que la asociación con el sondaje urinario se debe sobre todo a los casos productores de KPC; que la colonización previa es algo menos relevante para los casos MBL; y que el uso previo de antibióticos, aunque relevante para todos los tipos de carbapenemasas, podría serlo algo menos para los productores de OXA.

En cualquier caso, en general, los datos obtenidos para los diferentes tipos de carbapenemasas fueron coherentes con lo obtenido en el análisis global, teniendo en cuenta las limitaciones comentadas anteriormente.

2.3. FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES RESISTENTES A CARBAPENEMAS EN DIFERENTES SUBGRUPOS.

Es importante destacar que, de nuevo, las poblaciones de estos subgrupos fueron menos numerosas que la cohorte global, lo que reduce su poder estadístico a la hora de identificar factores de riesgo.

2.3.1. Factores de riesgo para desarrollar infecciones por CRE en pacientes con ITUc

La ITUc es una de las entidades clínicas más frecuentes donde aislamos Enterobacteriales (tanto resistentes como sensibles a carbapenémicos). Por ello, siendo además el tipo de infección más frecuente del estudio, hemos considerado de interés realizar este análisis específico. En estudios previos no se estudia de manera independiente el foco infeccioso (7)(8)(9)(10)(102)(103), por lo que la evidencia disponible es escasa. En comparación con los factores de riesgo identificados para la cohorte global, destaca la enfermedad renal crónica como comorbilidad identificada en el caso de pacientes con infección por CRE e ITUc, lo cual es coherente desde el punto de vista fisiopatológico del desarrollo de la enfermedad renal crónica.

2.3.2. Factores de riesgo para desarrollar infecciones por CRE en pacientes con adquisición no nosocomial

Históricamente el desarrollo de infecciones por CRE se ha relacionado con la estancia hospitalaria prolongada y con patología fundamentalmente de adquisición nosocomial (6). Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, hemos encontrado en nuestro trabajo unos porcentajes no desdeñables de adquisición

comunitaria y relacionada con los cuidados sanitarios. Por ello, desarrollamos este análisis, donde se identifica como factor de riesgo para el desarrollo de CRE en pacientes con adquisición no nosocomial la hospitalización previa en los últimos seis meses, la colonización o la infección previa por CRE y el ingreso desde domicilio como factor protector. Estos resultados apoyarían el hecho de que los CRE en muchas infecciones no nosocomiales podrían haberse adquirido en ingresos previos o en centros de larga estancia o residencias, aunque parece claro que puede existir un aumento de circulación comunitaria de este tipo de patógenos (60)(128).

2.3.3. Factores de riesgo para desarrollar infecciones por CRE en pacientes sin evidencia de colonización o infección previa

Como se ha mencionado anteriormente, la colonización o la infección previa ha sido históricamente una variable poco cuidada en los estudios de factores de riesgo para estas infecciones. Sin embargo, en nuestro trabajo ha demostrado jugar un papel fundamental. Visto esto, parece de especial interés conocer los factores de riesgo en pacientes que no han sido detectados previamente como colonizados o infectados. En el análisis específico estos se identificaron como factores de riesgo para la infección por CRE frente a los dos tipos de controles la enfermedad renal crónica, el sondaje urinario en la última semana y la exposición a antibióticos anti-gram negativos de amplio espectro. Estas variables marcan una relación clara con los cuidados sanitarios, ámbito en el que se produciría la transmisión, además de aumentar el riesgo de infección de por sí. Estos resultados refuerzan los datos obtenidos en la comparación global, pues a pesar de que la colonización previa arrojó un peso mayor en su OR con respecto al sondaje vesical o a la exposición previa a antibióticos de amplio espectro, estos siguen

siendo identificados como factores de riesgo en ausencia de colonización o infección previa.

3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

3.1. FORTALEZAS

Entre las fortalezas de nuestro trabajo, teniendo en cuenta los trabajos publicados previamente, a pesar de haberse comentado previamente, destacamos: Participación multinacional, inclusión de infecciones causadas por diferentes mecanismos de resistencia a carbapenémicos, factores de riesgo investigados bajo varios supuestos hipotéticos especificados en el apartado del diseño y análisis realizado en base a hipótesis pre-establecidas, factores de riesgo se evaluaron en dos poblaciones (pacientes con infección por Enterobacteriales y pacientes hospitalizados), diseño pareado para aumentar la eficiencia del estudio y garantizar el control adecuado del efecto de confusión de la duración de la hospitalización y la sala de ingreso, que de otro modo provocaría una subestimación del efecto de otras variables. Además, todas las muestras microbiológicas fueron enviadas a un laboratorio microbiológico de referencia que comprobó la veracidad de los datos facilitados por los centros participantes. Hasta donde sabemos, este es el estudio más grande sobre factores de riesgo para CRE, incluidos dos tipos de pacientes de control, y creemos que los criterios de coincidencia utilizados fueron eficientes para identificar factores de riesgo reales.

3.2. LIMITACIONES

Entre las principales limitaciones de nuestro estudio encontramos un diseño que puede haber causado una subestimación del impacto de los diferentes factores de riesgo debido a un posible efecto de sobre-emparejamiento. Sin embargo, no emparejar sino ajustar estas variables en la fase de análisis conlleva el riesgo de no poder controlar

el efecto del tiempo en riesgo y de sobreestimar el impacto real de muchas otras variables, si los pacientes de control se seleccionan entre estratos de muy bajo riesgo de la población. En consecuencia, los factores de riesgo encontrados en nuestro estudio deben interpretarse considerando la situación epidemiológica de las distintas áreas de ingreso hospitalario y el tiempo de estancia para los casos de CRE, dado que estas variables, al ser motivo de emparejamiento, no se analizan como factores de riesgo.

Nuestro objetivo no fue investigar vías causales sino proporcionar información pragmática para ayudar a identificar pacientes en riesgo y, por lo tanto, no desarrollamos gráficos acíclicos directos hipotéticos para la relación entre variables. Sin embargo, realizamos un análisis jerárquico en grupos de variables que podrían actuar en la misma vía. Cabe señalar que algunas variables pueden actuar tanto para facilitar la colonización como para el desarrollo de la infección una vez colonizados (p. ej., algunas comorbilidades pueden favorecer la colonización debido a su necesidad de contacto con la atención médica y también a la infección; también los antibióticos pueden facilitar la colonización al eliminar la flora competidora y la infección al seleccionar bacterias resistentes). Otras variables podrían ser solo indicadores indirectos de variables no medidas (p. ej., la hospitalización previa y el ingreso en centros de atención a largo plazo pueden ser indicadores indirectos de una colonización previa). El poder estadístico del estudio puede haberse limitado a detectar algunos factores de riesgo, fundamentalmente en el análisis específico de tipo de carbapenemasas. Como en todos los estudios de casos y controles, la evaluación de las exposiciones se realizó retrospectivamente. Sin embargo, el hecho de que los casos y

controles fueran detectados prospectivamente permitió una mejor identificación de las exposiciones.

Como se ha expuesto, los tamaños muestrales de los análisis de subgrupos tienen un poder estadístico limitado.

Finalmente, nuestros resultados podrían no ser extrapolables a hospitales/áreas con una epidemiología diferente de CRE, o incluso a sitios participantes que proporcionen un bajo número de casos.

CONCLUSIONES

1. La colonización o infección previa por CRE, el uso reciente de sonda vesical y uso reciente de fármacos anti-gram negativos de amplio espectro son factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE entre pacientes emparejados por servicio de ingreso y estancia previa.
2. Además, la enfermedad renal crónica y el ingreso domiciliario (éste con papel protector), además de los tres factores anteriores, son factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE entre pacientes con infección por Enterobacteriales.
3. Una mayor edad, el ingreso previo y el uso de drogas inmunosupresoras, además de los tres factores mencionados la primera conclusión, pueden considerarse factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por CRE frente a pacientes emparejados sin infección; sin embargo, estos factores podrían ser factores inespecíficos de infección por Enterobacteriales.
4. La colonización o infección previa por CRE parece ser un factor menos relevante para las infecciones por Enterobacteriales productores de MBL, mientras que el uso previo de antibióticos anti-gram negativos de amplio espectro lo sería para los productores de OXA-48.

5. La edad, la colonización o infección previa por CRE, la enfermedad renal crónica, el sondaje vesical y el empleo de antibióticos anti-gram negativos de amplio espectro son factores de riesgo para el desarrollo de ITUc por CRE.
6. La hospitalización previa en los últimos 6 meses y la colonización o infección previa por CRE son los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de infecciones por CRE de adquisición no nosocomial.
7. La enfermedad renal crónica, el sondaje urinario en la semana previa, la cirugía mayor en el último mes y el empleo de antibióticos anti-gram negativos de amplio espectro son los factores de riesgo clave para el desarrollo de infecciones por CRE entre pacientes sin colonización o infección previa.
8. Estos resultados podrían ayudar, en áreas endémicas, tanto para el desarrollo de medidas preventivas en determinadas poblaciones de pacientes como para la toma de decisiones sobre el uso de fármacos empíricos activos frente a CRE.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. *Rev Antimicrob Resist*. 2016;1(1).
2. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116-29.
3. 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(3):268-81.
4. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis*. 2018;67(12):1803-14.
5. Organization WH. Antimicrobial resistance: Global Health Report on Surveillance. *Antimicrob Resist Glob Rep Surveill*. 2014;
6. Theuretzbacher U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:106-12.
7. K van L, AF V in't holt, MC V. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1):1730-17.
8. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant

- Klebsiella pneumoniae Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist.* 2018;24(2):190-8.
9. Zhu WM, Yuan Z, Zhou HY. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1).
 10. Li J, Li Y, Song N, Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;21:306-13.
 11. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-76.
 12. Bush K. Characterization of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(3):259-63.
 13. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A Functional Classification Scheme for β -Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(6):1211-1211.
 14. Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc L B Biol Sci.* 1980;289:321-31.
 15. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(7):524-34.

16. Cantón R, Morosini MI, Martin O, De La Maza S, De La Pedrosa EGG. IRT and CMT β -lactamases and inhibitor resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(SUPPL. 1):53-62.
17. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):933-51.
18. Mata C, Miró E, Rivera A, Mirelis B, Coll P, Navarro F. Prevalence of acquired AmpC β -lactamases in Enterobacteriaceae lacking inducible chromosomal ampC genes at a Spanish hospital from 1999 to 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):472-6.
19. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 2017;215(Suppl 1):S28-36.
20. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):440-58.
21. 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(5):413-31.
22. Bush K, Fisher JF. Epidemiological Expansion, Structural Studies, and Clinical Challenges of New β -Lactamases from Gram-Negative Bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2011;65(1):455-78.

23. Dam S, Pagès JM, Masi M. Stress responses, outer membrane permeability control and antimicrobial resistance in enterobacteriaceae. *Microbiology*. 2018;164(3):260-7.
24. Pulzova L, Navratilova L, Comor L. Alterations in Outer Membrane Permeability Favor Drug-Resistant Phenotype of *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2017;23(4):413-20.
25. Piddock LJV. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):382-402.
26. Du D, van Veen HW, Murakami S, Pos KM, Luisi BF. Structure, mechanism and cooperation of bacterial multidrug transporters. *Curr Opin Struct Biol*. 2015;33:76-91.
27. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *Antibiotic Discovery and Development*. 2014. 349-395 p.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC. 2019.
29. European Centre for Disease Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-second update. ECDC. 2019;1-17.
30. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria Types of Infections NIH Public Access. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1804-13.

31. Robert P, Alaric D, Gautam D. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug Resist Updat.* 2016;29:30-46.
32. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(4):1151-61.
33. Carattoli A. Plasmids and the spread of resistance. *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6-7):298-304.
34. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Functional characterization of Tn4401, a Tn3-based transposon involved in bla KPC gene mobilization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5370-3.
35. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(S4):4-9.
36. López-Cerero L, Egea P, Gracia-Ahufinger I, González-Padilla M, Rodríguez-López F, Rodríguez-Baño J, et al. Characterisation of the first ongoing outbreak due to KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST512) in Spain. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(6):538-40.
37. Walther-Rasmussen J, Hoiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):470-82.

38. Rasmussen BA, Bush K, Keeney D, Yang Y, Hare R, O'Gara C, et al. Characterization of IMI-1 β -lactamase, a class a carbapenem- hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(9):2080-6.
39. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):821-30.
40. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):5873-84.
41. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(1):147-51.
42. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791-8.
43. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5046-54.
44. Johnson AP, Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: The example of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *J Med*

- Microbiol. 2013;62(PART4):499-513.
45. Jain A, Hopkins KL, Turton J, Doumith M, Hill R, Loy R, et al. NDM carbapenemases in the United Kingdom: An analysis of the first 250 cases. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1777-84.
 46. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):24-38.
 47. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: The phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(7):1597-606.
 48. Poirel L, Hérítier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebs. pneu.* *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):15-22.
 49. Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, et al. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing enterobacteriaceae in europe, assessment by national experts from 37 countries, july 2018. *Eurosurveillance.* 2019;24(9):1-8.
 50. Potron A, Nordmann P, Poirel L. Characterization of OXA-204, a carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):633-6.
 51. Potron A, Rondinaud E, Poirel L, Belmonte O, Boyer S, Camiade S, et al. Genetic and biochemical characterisation of OXA-232, a carbapenem- hydrolysing class D

- β -lactamase from Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(4):325-9.
52. Poirel L, Castanheira M, Carrère A, Rodríguez 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(6):2546-51.
53. Sugawara Y, Akeda Y, Hagiya H, Sakamoto N, Takeuchi D, Shanmugakani RK, et al. Spreading patterns of NDM-producing Enterobacteriaceae in clinical and environmental settings in Yangon, Myanmar. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(3).
54. López-Cerero L, Almirante B. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Reservoirs and transmission mechanisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(S4):10-6.
55. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: The role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2011;35(5):736-55.
56. Giske CG, Fröding I, Hasan CM, Turlej-Rogacka A, Toleman M, Livermore D, et al. Diverse sequence types of *Klebsiella pneumoniae* contribute to the dissemination of bla NDM-1 in India, Sweden, and the United Kingdom. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(5):2735-8.
57. Thomas CP, Moore LSP, Elamin N, Doumith M, Zhang J, Maharjan S, et al. Early

- (2008-2010) hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing OXA-48 carbapenemase in the UK. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(6):531-6.
58. Chmelnitsky I, Shklyar M, Hermesh O, Navon-Venezia S, Edgar R, Carmeli Y. Unique genes identified in the epidemic extremely drug-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(1):74-83.
59. David S, Reuter S, Harris SR, Glasner C, Feltwell T, Argimon S, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol*. 2019;4(11):1919-29.
60. van Duin D, Arias CA, Komarow L, Chen L, Hanson BM, Weston G, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):731-41.
61. Shropshire WC, Dinh AQ, Earley M, Komarow L, Panesso D, Rydell K, et al. Accessory Genomes Drive Independent Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clonal Groups 258 and 307 in Houston, TX. *MBio*. 2022;13(2):1-19.
62. Peirano G, Chen L, Kreiswirth BN, Pitouta JDD. Emerging Antimicrobial-Resistant High-Risk *Klebsiella pneumoniae* Clones ST307 and ST147. 2020;64(10):1-14.
63. Heiden SE, Hübner NO, Bohnert JA, Heidecke CD, Kramer A, Balau V, et al. A *Klebsiella pneumoniae* ST307 outbreak clone from Germany demonstrates

- features of extensive drug resistance, hypermucoviscosity, and enhanced iron acquisition. *Genome Med.* 2020;12(1):1-15.
64. Hao Y, Zhao X, Zhang C, Bai Y, Song Z, Lu X, et al. Clonal Dissemination of Clinical Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates Carrying *fosA3* and *blaKPC-2* Coharboring Plasmids in Shandong, China. *Front Microbiol.* 2021;12(December):1-13.
65. Morales Barroso I, López-Cerero L, Navarro MD, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Intestinal colonization due to *Escherichia coli* ST131: Risk factors and prevalence. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7(1):1-6.
66. Banerjee R, Johnston B, Lohse C, Chattopadhyay S, Tchesnokova V, Sokurenko E V., et al. The clonal distribution and diversity of extraintestinal *Escherichia coli* isolates vary according to patient characteristics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):5912-7.
67. Chakraborty T, Sadek M, Yao Y, Imirzalioglu C, Stephan R, Poirel L, et al. Cross-border emergence of *Escherichia coli* producing the carbapenemase NDM-5 in Switzerland and Germany. *J Clin Microbiol.* 2021;59(3):1-15.
68. Prabaker K, Lin MY, 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. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(12):1193-9.

69. Mckinnell JA, Singh RD, Miller LG, Kleinman K, Gussin G, He J, et al. The SHIELD Orange County Project: Multidrug-resistant Organism Prevalence in 21 Nursing Homes and Long-term Acute Care Facilities in Southern California. *Clin Infect Dis*. 2019;69(9):1566-73.
70. Chen HY, Jean SS, Lee YL, Lu MC, Ko WC, Liu PY, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacterales in Long-Term Care Facilities: A Global and Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11(April).
71. Reuben J, Donegan N, Wortmann G, DeBiasi R, Song X, Kumar P, et al. Healthcare Antibiotic Resistance Prevalence - DC (HARP-DC): A Regional Prevalence Assessment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) in Healthcare Facilities in Washington, District of Columbia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. agosto de 2017;38(8):921-9.
72. 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 an Off Publ Infect Dis Soc Am*. noviembre de 2013;57(9):1246-52.
73. Kohler P, Fulchini R, Albrich WC, Egli A, Balmelli C, Harbarth S, et al. Antibiotic resistance in Swiss nursing homes: analysis of National Surveillance Data over an 11-year period between 2007 and 2017. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:88.
74. Latour K, Huang T-D, Jans B, Berhin C, Bogaerts P, Noel A, et al. Prevalence of

- multidrug-resistant organisms in nursing homes in Belgium in 2015. *PLoS One*. 2019;14(3):1-18.
75. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect*. febrero de 2016;72(2):152-60.
76. Ambretti S, Bassetti M, Clerici P, Petrosillo N, Tumietto F, Viale P, et al. Screening for carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:136.
77. Hagiya H, Yamamoto N, Kawahara R, Akeda Y, Shanmugakani RK, Ueda A, et al. Risk factors for fecal carriage of IMP-6-producing Enterobacteriaceae at a long-term care hospital in Japan: A follow-up report from the northern Osaka multicentre study group. *J Infect Chemother Off J Japan Soc Chemother*. septiembre de 2018;24(9):769-72.
78. Lee C-M, Lai C-C, Chiang H-T, Lu M-C, Wang L-F, Tsai T-L, et al. Presence of multidrug-resistant organisms in the residents and environments of long-term care facilities in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. abril de 2017;50(2):133-44.
79. Hwang J-H, Park JS, Lee E, Bae JY, Song K-H, Choe PG, et al. Active surveillance for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant enterococci and toxigenic *Clostridium difficile* among patients transferred from long-term

- care facilities in Korea. *J Hosp Infect.* agosto de 2018;99(4):487-91.
80. Chen H, Au KM, Hsu KE, Lai CK, Myint J, Mak YF, et al. Multidrug-resistant organism carriage among residents from residential care homes for the elderly in Hong Kong: a prevalence survey with stratified cluster sampling. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi.* agosto de 2018;24(4):350-60.
81. Hayakawa K, Nakano R, Hase R, Shimatani M, Kato H, Hasumi J, et al. Comparison between IMP carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multicentre prospective study of the clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(3):697-708.
82. Kluytmans J, Price L, Grayson L, Gottlieb T, Mehtar S, Andremont A, et al. Enterobacteria: Ban resistant strains from food chain. *Nature.* 2013;501(7467):316.
83. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Vet Microbiol.* 2014;171(3-4):290-7.
84. Köck R, Daniels-Haardt I, Becker K, Mellmann A, Friedrich AW, Mevius D, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(12):1241-50.

85. Feng J, Xiang Q, Ma J, Zhang P, Li K, Wu K, et al. Characterization of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Cultured From Retail Meat Products, Patients, and Porcine Excrement in China. *Front Microbiol.* 2021;12:1-17.
86. Wang W, Baloch Z, Peng Z, Hu Y, Xu J, Fanning S, et al. Genomic characterization of a large plasmid containing a bla (NDM-1) gene carried on Salmonella enterica serovar Indiana C629 isolate from China. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):479.
87. Ahlstrom CA, Ramey AM, Woksepp H, Bonnedahl J. Repeated detection of carbapenemase-producing Escherichia coli in gulls inhabiting Alaska. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(8):e758-19.
88. Wang J, Yao X, Luo J, Lv L, Zeng Z, Liu J-H. Emergence of Escherichia coli co-producing NDM-1 and KPC-2 carbapenemases from a retail vegetable, China. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):252-4.
89. Touati A, Mairi A, Baloul Y, Lalaoui R, Bakour S, Thighilt L, et al. First detection of Klebsiella pneumoniae producing OXA-48 in fresh vegetables from Béjaïa city, Algeria. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;9:17-8.
90. Hsu L-Y, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwantararat N, Ghafur A, Tambyah PA. Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):1-22.
91. Mills MC, Lee J. The threat of carbapenem-resistant bacteria in the environment: Evidence of widespread contamination of reservoirs at a global scale. *Environ*

- Pollut. 2019;255:1131-43.
92. Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Meitus I, Navon-Venezia S, Carmeli Y. Environmental contamination by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2013;51(1):177-81.
93. Weingarten RA, Johnson RC, Conlan S, Ramsburg AM, Dekker JP, Lau AF, et al. Genomic Analysis of Hospital Plumbing Reveals Diverse Reservoir of Bacterial Plasmids Conferring Carbapenem Resistance. MBio. 2018;9(1):2011-7.
94. Kizny Gordon AE, Mathers AJ, Cheong EYL, Gottlieb T, Kotay S, Walker AS, et al. The Hospital Water Environment as a Reservoir for Carbapenem-Resistant Organisms Causing Hospital-Acquired Infections-A Systematic Review of the Literature. Clin Infect Dis. 2017;64(10):1435-44.
95. Mantilla-Calderon D, Jumat MR, Wang T, Ganesan P, Al-Jassim N, Hong P-Y. Isolation and Characterization of NDM-Positive Escherichia coli from Municipal Wastewater in Jeddah, Saudi Arabia. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(9):5223-31.
96. Jolivet S, Lolom I, Bailly S, Bouadma L, Lortat-Jacob B, Montravers P, et al. Impact of colonization pressure on acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales and meticillin-resistant Staphylococcus aureus in two intensive care units: a 19-year retrospective surveillance. J Hosp Infect. 2020;105(1):10-6.

97. Carmeli Y, Castro J, Eliopoulos GM, Samore MH. Clinical isolation and resistance patterns of and superinfection with 10 nosocomial pathogens after treatment with ceftriaxone versus ampicillin-sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(1):275-9.
98. Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(4):346-51.
99. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: A systematic review. *Clin Infect Dis.* 2001;32(7):1055-61.
100. Gutiérrez-Gutiérrez B, Sojo-Dorado J, Bravo-Ferrer J, Cuperus N, De Kraker M, Kostyanev T, et al. European prospective cohort study on Enterobacteriaceae showing RESistance to CARbapenems (EURECA): A protocol of a European multicentre observational study. *BMJ Open.* 2017;7(4):e015365.
101. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):228-35.
102. Chen X, Zhou M, Yan Q, Jian Z, Liu W, Li H. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriales infection among hospitalized patients with previous colonization. *J Clin Lab Anal.* 2022;(9):1-7.

103. Nicolas-Chanoine MH, Vigan M, Laouénan C, Robert J, Laurans C, Vachée A, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(2):383-93.
104. Poll T van der, Wiersinga WJ. Sepsis y shock séptico. En: Mandell, Douglas, Bennett Enfermedades infecciosas Principios y práctica. Elsevier España, S.L.U.; 2021. p. 990-1008.
105. Almirante B, Vila J. Infecciones causadas por enterobacterias. En: von Domarus A, editor. Farreras Rozman Medicina Interna. Decimonove. Elsevier España, S.L.U.; 2020. p. 2110-7.
106. Hu Q, Chen J, Sun S. Mortality-Related Risk Factors and Novel Antimicrobial Regimens for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections : A Systematic Review. *Infect Drug Resist*. 2022;28(15):6907-26.
107. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1170-5.
108. Falcone M, Tiseo G, Antonelli A, Giordano C, Di Pilato V, Bertolucci P, et al. Clinical features and outcomes of bloodstream infections caused by New Delhi metallo- β -lactamase-producing enterobacteriales during a regional outbreak. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(2):1-5.
109. Soontaros S, Leelakanok N. Association between carbapenem-resistant

- Enterobacteriaceae and death: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2019;47(10):1200-12.
110. Trecarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Virulence*. 2017;8(4):470-84.
111. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16(1):18.
112. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(10):1362-71.
113. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Georgakopoulou A, Kolonitsiou F, Mplani V, Spiliopoulou I, et al. External validation of INCREMENT-CPE score in a retrospective cohort of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(6):915.e1-915.e3.
114. Giannella M, Trecarichi 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(12):1357-62.

115. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of Infection and Mortality among Patients Colonized with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1204-10.
116. Cano Á, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Torre-Giménez J, Gracia-Ahufinger I, Natera AM, et al. Association between Timing of Colonization and Risk of Developing *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infection in Hospitalized Patients. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):1-11.
117. Dautzenberg MJD, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikos GL, et al. The association between colonization with carbapenemase-producing enterobacteriaceae and overall ICU mortality: an observational cohort study. *Crit Care Med*. junio de 2015;43(6):1170-7.
118. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez Cortés S, Gracia-Ahufinger I, Serrano J, Madrigal MD, et al. Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(11):3242-9.
119. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7.

120. Tumbarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2133-43.
121. van Duin D, Arias CA, Komarow L, Chen L, Hanson BM, Weston G, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):731-41.
122. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
123. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128-40.
124. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10):791-7.
125. Pang D. A relative power table for nested matched case-control studies. *Occup Environ Med.* 1999;56(1):67-9.
126. Pérez-Galera S, Bravo-Ferrer JM, Paniagua M, Kostyanov T, de Kraker MEA, Feifel J, et al. Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant

- Enterobacterales: an international matched case-control-control study (EURECA).
EClinicalMedicine. 2023;57:101871.
127. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*. Clin Infect Dis. 2002;34(12):1558-63.
128. Kelly AM, Mathema B, Larson EL. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. Int J Antimicrob Agents. 2017;50(2):127-34.
129. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;77(2):169-73.
130. Cano Á, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Torre-Giménez J, Frutos-Adame A, García-Gutiérrez M, et al. Association between rectal colonisation by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* and mortality: a prospective, observational study. J Glob Antimicrob Resist. 2022;29:476-82.
131. Zhang AR, Wang Q, Zhou CE, Zhang JG, Wang XJ, Zhao JK, et al. [Risk factors and clinical prognosis analysis of carbapenem-resistant Enterobacterales bacteria nosocomial infection]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2021;101(21):1572-82.

132. Weiss E, Zahar J-R, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(7):e1-10.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

1. PRESENTACIONES A CONGRESOS

- **S. Pérez Galera**, M. Paniagua García, B. Gutiérrez Gutiérrez, J. Bravo-Ferrer, Acosta, J. Sojo Dorado, I. Morales Barroso, ZR. Palacios Baena, V. Palomo Jiménez, J. Rodríguez-Baño. Cohorte europea de bacteriemias producidas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemasas. Resultados preliminares del estudio EURECA. Comunicación aceptada como poster con defensa en XX Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas celebrada en Jerez de la Frontera, Cádiz, 29/11/18 – 1/12/18.
- M. Paniagua García, **S. Pérez Galera**, J. Bravo-Ferrer Acosta, B. Gutiérrez Gutiérrez, J. Sojo Dorado, A. García de la Serna, M. del Barrio Aranda, V. Palomo Jiménez, J. Rodríguez Baño. Infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenemas. Resultados preliminares del estudio EURECA. Comunicación aceptada como poster con defensa en XX Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas celebrada en Jerez de la Frontera, Cádiz, 29/11/18 – 1/12/18.
- **S. Pérez Galera**, JM. Bravo-Ferrer, M. Paniagua, T. Kostyanev, M. De Kraker, J. Feifel, J. Beyersmann, J. Schotsman, R. Canton, G. L. Daikos, B. Carevic, G. Dragovac, L. Tan, L. Raka, A. Hristea, J. Sojo-Dorado, P. Viale, M. Akova, H. Goossens, M. J. Bonten, B. Gutierrez-Gutierrez, J. Rodríguez-Baño. Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales: a multinational case-control-control study (EURECA). Comunicación aceptada como

comunicación oral en el 31th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, celebrado en formato ON-LINE, los días 9 - 12 de julio 2021.

- **S. Pérez Galera**, J. Bravo-Ferrer Acosta, M. Paniagua García, J. Sojo Dorado, J.M Reguera, J. De La Torre Cisneros, B. Gutiérrez Gutiérrez, J. Rodríguez Baño. Factores de riesgo para infecciones causadas por CRE: estudio internacional de casos y doble controles. Comunicación aceptada como comunicación oral en el I Congreso de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, celebrado en Málaga del 16 al 18 de noviembre de 2022.

2. PUBLICACIONES EN REVISTA

- **Artículo directamente relacionado con la tesis doctoral: S. Pérez-Galera**, JM Bravo-Ferrer, M. Paniagua, T Kostyanev, M de Kraker, J Feifel, et al. Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales: an international matched case-control-control study (EURECA). EClinicalMedicine. 2023; 57:101871. (Anexo 4).
- **Artículo no directamente relacionado con la tesis doctoral:** M. Paniagua-García, JM. Bravo-Ferrer, **S. Pérez-Galera**, T. Kostyanev, M. de Kraker, J. Feifel, Z Palacios-Baena et al. Attributable mortality of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales: results from a prospective, multinational case-control-control matched cohorts study. (EURECA). (Remitido a revista para su publicación).

3. PREMIOS

- VIII Premio para Médicos Jóvenes Investigadores del RICOMS.



REAL COLEGIO OFICIAL DE MEDICOS
DE LA
PROVINCIA DE SEVILLA

Dirección General de Docencia
y Formación Continuada

Dr. D.
Salvador Ignacio Pérez Galera

Sevilla, 22 de septiembre de 2023

Estimado compañero:

Como Secretario del Jurado evaluador del VIII Premio para Médicos Jóvenes Investigadores del RICOMS, y en nombre de la Junta Directiva de ésta Institución, tengo el placer de comunicarle que el Jurado decidió otorgar dicho premio al trabajo titulado: "**Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales: an international matched case-control-control study (EURECA)**" del cual es usted el primer firmante.

La entrega del mismo se hará durante el **Acto de Conmemoración San Lucas 2023**, que tendrá lugar en la Sede Colegial el próximo domingo 15 de octubre de 2023.

Aprovecho la oportunidad para transmitirle nuestra más sincera felicitación y enhorabuena a usted y a todos los restantes co-autores.

Le rogamos nos confirme su asistencia al teléfono: 954231990/955011963 ó a la dirección electrónica: docencia@comsevilla.es

Sin otro particular y reiterándole mi felicitación, le saluda atentamente.

ANEXOS

1. ANEXO 1. DECLARACIÓN STROBE: LISTA DE VERIFICACIÓN DE ELEMENTOS QUE DEBEN INCLUIRSE EN LOS INFORMES DE ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES.

	Recomendación	Evaluación en el trabajo
Título y resumen		
	<p>a) Indicar el diseño del estudio con un término de uso común en el título o el resumen.</p> <p>b) Proporcionar un resumen informativo y equilibrado en el resumen de lo que se hizo y lo que se encontró.</p>	<p>a) Diseño del estudio especificado en el título y el resumen</p> <p>b) Resumen equilibrado incluido en el resumen</p>
Introducción		
Antecedentes	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación de la que se informa.	Los antecedentes científicos y la justificación se incluyen en la introducción
Objetivos	Indicar los objetivos específicos, incluidas las hipótesis preestablecidas.	Las hipótesis y los objetivos preestablecidos figuran en Métodos
Métodos		
Diseño del estudio	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del documento	Diseño del estudio descrito en la primera parte de Métodos
Desarrollo	Describir el entorno, los lugares y las fechas pertinentes, incluidos los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.	Descrito en métodos
Participantes	<p>(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes. Describa los métodos de seguimiento.</p> <p>(b) Para los estudios emparejados, indique los criterios de emparejamiento y el número de expuestos y no expuestos.</p>	<p>a) Descrito en Métodos</p> <p>b) Criterios de emparejamiento descritos en el apartado de Métodos.</p>
VARIABLES	Definir claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores del efecto. Indicar los criterios diagnósticos, si procede.	Descrito en Métodos
Fuentes de datos/medición	Para cada variable de interés, indique las fuentes de datos y los detalles de los métodos de evaluación (medición). Describa la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.	Especificado en Métodos. En los grupos se utilizaron los mismos métodos de recogida de datos.
Sesgos	Describa los esfuerzos realizados para abordar las posibles fuentes de sesgo	Descrito en Métodos, diseño apareado del estudio con el fin de controlar sesgos

Tamaño muestral	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio	Explicado en Métodos
Variables cuantitativas	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en los análisis. Si procede, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué.	Explicado en el apartado análisis estadístico del en los métodos.
Análisis estadísticos	<p>(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión</p> <p>b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones</p> <p>c) Explique cómo se trataron los datos que faltan</p> <p>d) Si procede, explique cómo se trataron las pérdidas durante el seguimiento</p> <p>e) Describa cualquier análisis de sensibilidad</p>	<p>a) Descrito en Métodos.</p> <p>b) Descrito en Métodos.</p> <p>c) Descrito en Métodos.</p> <p>d) No procede.</p> <p>e) No procede.</p>
Resultados		
Participantes	<p>(a) Indique el número de personas en cada fase del estudio: número de personas potencialmente elegibles, número de personas examinadas para determinar su elegibilidad, número de personas confirmadas elegibles.</p> <p>(b) Explique los motivos de la no participación en cada fase.</p> <p>(c) Considere el uso de un diagrama de flujo.</p>	<p>(a) Incluido en Resultados.</p> <p>(b) Incluido en Resultados.</p> <p>(c) Incluido en Resultados.</p>
Datos descriptivos	<p>a) Indicar las características de los participantes en el estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.</p> <p>b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés</p> <p>c) Resuma el tiempo de seguimiento (p. ej., media y cantidad total)</p>	<p>a) Incluido en Resultados.</p> <p>b) No procede.</p> <p>c) Incluido en Resultados.</p>
Datos de resultados	Informar sobre el número de resultados o medidas de resumen a lo largo del tiempo	Incluido en Resultados.
Principales resultados	<p>a) Indique las estimaciones no ajustadas y, si procede, las estimaciones ajustadas en función de los factores de confusión y su precisión (p. ej., intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron.</p> <p>b) Indique los límites de las categorías cuando se categorizaron variables continuas.</p> <p>c) Si procede, considere la posibilidad de traducir las estimaciones del riesgo relativo</p>	<p>a) Incluido en Resultados.</p> <p>b) Incluido en Resultados.</p> <p>c) No procede.</p>

	en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo	
Otros análisis	Informe de otros análisis realizados (por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones y análisis de sensibilidad).	Incluido en Resultados.
Discusión		
Resultados clave	Resuma los principales resultados en relación con los objetivos del estudio	Incluido en Discusión
Limitaciones	Discutir las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posible sesgo o imprecisión. Discutir tanto la dirección como la magnitud de cualquier sesgo potencial.	Incluido en Discusión
Interpretación	Ofrecer una interpretación general prudente de los resultados teniendo en cuenta los objetivos, las limitaciones, la multiplicidad de análisis, los resultados de estudios similares y otras pruebas pertinentes.	Incluido en Discusión
Generalizabilidad	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.	Incluido en Discusión
Financiación	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, si procede, del estudio original en el que se basa el presente artículo.	Incluido en Métodos.

2. ANEXO 2. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Puntuación	Patología
(x 1)	Infarto de miocardio
	Insuficiencia cardiaca congestiva
	Enfermedad vascular periférica (Incluido el aneurisma de aorta \geq 6cm)
	Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular con secuelas leves o sin secuelas, o accidente isquémico transitorio.
	Demencia
	Enfermedad pulmonar crónica
	Enfermedad del tejido conectivo
	Úlcera péptica
	Enfermedad hepática leve (sin hipertensión portal, incluida la hepatitis crónica)
	Diabetes sin afección de órgano diana (se excluye los tratamientos higiénico-dietéticos)
(x 2)	Hemiplejia
	Enfermedad renal crónica moderada o grave
	Diabetes con lesión de órgano diana (retinopatía, neuropatía, nefropatía)
	Neoplasia maligna sin metástasis (se excluyen aquellos con más de 5 años del diagnóstico)
	Leucemia (aguda o crónica)
	Linfoma
(x 3)	Enfermedad hepática moderada o grave
(x 6)	Neoplasia sólida metastásica
	SIDA (no solo VIH positivo)

3. ANEXO 3. APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA.

JUNTA DE ANDALUCÍA

64115
CONSEJERÍA DE SALUD

Dirección General de Investigación y Gestión del Conocimiento
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

Fecha: 11 de Febrero de 2016
Protocolo: FIS-ATB-2015-01
Promotor: FISEVI
Asunto: Comunicación de Resolución definitiva de estudios postautorización (EPA-SP)

Adjunto se remite Resolución de fecha 11 de Febrero de 2016, del Presidente del Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, del estudio titulado: "*Prospective observational study to assess the risk factors, clinical Management and outcomes of hospitalized patients with serious infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and Acinetobacter baumannii (Cobacte-Care-Eureca)*", por la que se autoriza la realización de dicho estudio en los centros sanitarios de Andalucía, previa firma de contrato, o en su caso visto bueno de la Dirección Gerencia de cada centro

EL SECRETARIO ACCIDENTAL DEL COMITÉ
COORDINADOR DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA.



4. ANEXO 4. ARTÍCULO REVISTA ECLINICALMEDICINE

Articles

Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales: an international matched case-control-control study (EURECA)



Salvador Pérez-Galera,^{a,h,oa} Jose M. Bravo-Ferrer,^{a,oa} María Paniagua,^{a,z} Tomislav Kostyanev,^{c,d} Marlieke E. A. de Kraker,^e Jan Feijzel,^f Jesús Sojo-Dorado,^a Joost Schotsman,^g Rafael Cantón,^{h,i} George L. Daikos,^j Biljana Carevic,^k Gorana Dragovac,^l Lionel K. Tan,^m Lul Raka,ⁿ Adriana Hristea,^o Pierluigi Viale,^p Murat Akova,^q Jose María Reguera,^r Lucía Valiente de Santis,^r Julián Torre-Cisneros,^{l,s} Ángela Cano,^s Emmanuel Roilides,^t Lili Radulovic,^u Cenk Kirakli,^v Evelyn Shaw,^{i,w} Matthew E. Falagas,^{x,y} Vicente Pintado,^{h,i} Herman Goossens,^c Marc J. Bonten,^f Belén Gutiérrez-Gutiérrez,^{a,i,ab} and Jesús Rodríguez-Baño,^{a,i,ab,*} the COMBACTE-CARE-EURECA Team^{ac}



^aUnidad de Enfermedades y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena and Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla/Instituto de Biomedicina de Sevilla/CSIC, Seville, Spain

^bServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain

^cVaccine & Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

^dLaboratoire National de Santé, Luxembourg, Luxembourg

^eInfection Control Program, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

^fInstitute of Statistics, Ulm University, Ulm, Germany

^gDepartment of Medical Microbiology and Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

^hServicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain

ⁱCIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^jLaiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

^kDepartment of Hospital Epidemiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

^lFaculty of Medicine and Institute of Public Health of Vojvodina, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

^mGSK, Brentford, UK

ⁿUniversity of Prishtina "Hasan Prishtina" and National Institute of Public Health of Kosovo, Prishtina, Kosovo

^oUniversity of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania

^pMalattie Infettive, Policlinico Sant'Orsola, Bologna, Italy

^qDepartment of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Sıhhiye, Ankara, Turkey

^rServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Regional Universitario de Málaga, IbiMa, Málaga, Spain

^sServicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Reina Sofía/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Universidad de Córdoba (Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas), Córdoba, Spain

^tHippokratation General Hospital of Thessaloniki, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

^uZvezdara University Medical Center, Belgrade, Serbia

^vDr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training Hospital, Izmir, Turkey

^wDepartment of Infectious Diseases, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Bellvitge/IDIBELL, Barcelona, Spain

^xHenry Dunant Hospital Center, Athens, Greece

^yMetropolitan General Hospital, Athens, Greece

Summary

Background Data on risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE) with wider applicability are needed to inform preventive measures and efficient design of randomised trials.

Methods An international matched case-control-control study was performed in 50 hospitals with high CRE incidence from March 2016 to November 2018 to investigate different aspects of infections caused by CRE (NCT02709408).

eClinicalMedicine
2023;57: 101871
Published Online xxx
<https://doi.org/10.1016/j.edim.2023.101871>

*Corresponding author. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Avda Dr Fedriani 3, Seville 41009, Spain.

E-mail address: jesusrb@us.es (J. Rodríguez-Baño).

^zPresent affiliation: Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

^{oa}Salvador Pérez-Galera and Jose M. Bravo-Ferrer contributed equally as first authors.

^{ab}Belén Gutiérrez-Gutiérrez and Jesús Rodríguez-Baño contributed equally as senior authors.

^{ac}Members of the COMBACTE-CARE-EURECA team are listed in a [Supplementary Annex](#).

Articles

Cases were patients with complicated urinary tract infection (cUTI), complicated intraabdominal (cIAI), pneumonia or bacteraemia from other sources (BSI-OS) due to CRE; control groups were patients with infection caused by carbapenem-susceptible Enterobacterales (CSE), and by non-infected patients, respectively. Matching criteria included type of infection for CSE group, ward and duration of hospital admission. Conditional logistic regression was used to identify risk factors.

Findings Overall, 235 CRE case patients, 235 CSE controls and 705 non-infected controls were included. The CRE infections were cUTI (133, 56.7%), pneumonia (44, 18.7%), cIAI and BSI-OS (29, 12.3% each). Carbapenemase genes were found in 228 isolates: OXA-48/like, 112 (47.6%), KPC, 84 (35.7%), and metallo- β -lactamases, 44 (18.7%); 13 produced two. The risk factors for CRE infection in both type of controls were (adjusted OR for CSE controls; 95% CI; p value) previous colonisation/infection by CRE (6.94; 2.74–15.53; <0.001), urinary catheter (1.78; 1.03–3.07; 0.038) and exposure to broad spectrum antibiotics, as categorical (2.20; 1.25–3.88; 0.006) and time-dependent (1.04 per day; 1.00–1.07; 0.014); chronic renal failure (2.81; 1.40–5.64; 0.004) and admission from home (0.44; 0.23–0.85; 0.014) were significant only for CSE controls. Subgroup analyses provided similar results.

Interpretation The main risk factors for CRE infections in hospitals with high incidence included previous colonization, urinary catheter and exposure to broad spectrum antibiotics.

Funding The study was funded by the Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking (<https://www.imi.europa.eu/>) under Grant Agreement No. 115620 (COMBACTE-CARE).

Copyright © 2023 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords: Antimicrobial resistance; Carbapenem-resistant Enterobacterales; Risk factors; KPC; OXA; Metallo-beta-lactamases

Research in context

Evidence before this study

We search PubMed and Scopus until June 2022 combining the terms carbapenem-resistant or carbapenemase-producing, enterobacteriaceae or enterobacterales *Klebsiella*, and risk factors or predisposing factors, and used systematic reviews and meta-analysis as filters. We found 4 systematic reviews of risk factors, and reviewed the primary articles included in them. The literature review of studies investigating the risk factors for carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) provided results for which their extrapolation is limited because they were performed mostly in one or few sites or wards, included only *Klebsiella pneumoniae* infections, and/or used patients with susceptible organisms as the only control group.

Added value of this study

The design of EURECA allows a better generalizability of its results as it was performed in 50 hospitals from 10 countries in Southern Europe and included two control groups (patients

with carbapenem-susceptible Enterobacterales [CSE] and patients without infection), which were matched according to site of infection (for CSE), ward and previous hospital stay. This design controlled the confounding effect of the local epidemiology situation at each site and the time-dependent bias for the exposures. Also, the use of two control groups allowed to identify the variables increasing the probability of CRE infection, and to quantify their relative impact among patients with Enterobacterales infection and admitted patients, respectively.

Implications of all the available evidence

The risk factors found can be easily collected and be considered for deciding empirical treatment according to the local epidemiology and for the efficient design of future randomised trials in order to maximise the population at risk of CRE. Also, the results may help in designing preventive measures focused on patients at high risk.

Introduction

Antimicrobial resistance is recognised as one of the most important public health problems.¹ Among resistant bacteria, the dramatic increase in the rate of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) during the last decade is among the most worrisome phenomena

because the alternatives available for their treatment are extremely limited; in fact, CRE are considered a priority for research in drug development by the World Health Organisation (WHO).² Infections caused by these bacteria are associated with worse outcomes, longer hospitalizations and higher costs compared to their

susceptible counterparts.^{2,3} The most frequent mechanism of resistance to carbapenems in Enterobacterales are production of class A (e.g., KPC enzymes), B (metallo- β -lactamases such as NDM or VIM, among others) and D carbapenemases (OXA-48 and OXA-48-like).⁴

Most previous studies investigating the risk factors for infections caused by CRE included limited number of patients, were performed in individual hospitals and some lack adequate control for key confounders,⁵⁻⁸ therefore jeopardizing the generalizability of their results. When trying to identify risk factors for infections caused by resistant bacteria, several aspects need to be considered, including the population under consideration, the group of patients used as reference, the variables investigated and how confounding is controlled both in the design and in the analysis.

The objective of this study was to investigate the risk factors for and profile of patients with infections caused by CRE in a case-control-control multinational study in countries with a high incidence of CRE, which can be useful for the selection of high risk populations for more efficient design of randomized trials, for developing preventive strategies and for considering empirical therapy. The study targeted the most frequent infections caused by CRE, and the design was based on specified epidemiological assumptions related to CRE epidemiology and pathways for the development of infection.

Methods

Study design, participants, sites and study period
The European Prospective Cohort Study on Enterobacteriaceae Showing Resistance to Carbapenems (EURECA) is a multinational study performed in 50 European hospitals from March 2016 to November 2018

to investigate different aspects of infections caused by CRE (NCT02709408).⁹ The 50 participating hospitals were located in ten European countries: Albania, Croatia, Greece, Italy, Kosovo, Montenegro, Romania, Serbia, Spain and Turkey. These sites were selected based on their rate of CRE infection, experience in clinical studies and laboratory capabilities. Participating sites included consecutive cases diagnosed with the target infections (complicated urinary tract infections [cUTI], complicated intraabdominal infections [cIAI], pneumonia and bloodstream infections from other sources [BSI-OS]) caused by CRE. The study protocol is available as [Supplementary Annex A](#).

For this analysis, a nested matched case-control study design was used, based on several predefined hypotheses and assumptions (Table 1). Patients included in the EURECA prospective CRE cohort were eligible as cases, and two control groups representing two different populations were chosen. The first control group included patients with infections caused by carbapenem-susceptible Enterobacteriaceae (CSE control group; one control per case); the comparison of CRE cases and CRE control represented the population of patients with infections due to Enterobacterales. The second control group included patients hospitalized without CRE infection (non-infected control group; three controls per case), and the comparison of CRE and non-infected patients represented the population of patients admitted to the hospitals. Patients in both control groups were matched to CRE cases for hospital ward and previous length of hospital stay, with an accepted difference of -3 days in the control groups (-7 days if previous stay for the case was >14 days to avoid time-dependent bias)¹⁰; CSE controls were also matched by type of infection (Table 1). CRE cases were prospectively

1. Time at risk (i.e., previous duration of hospitalization) and the colonization pressure (i.e., ward of admission) were considered obvious risk factors, which effect might cause an underestimation of the impact of other variables. Therefore, the study was designed using them as matching variables, and were planned to be described for the CRE cases in order to provide the information needed to understand the data. For the comparison between CRE and CSE controls, the type of infection (cUTI, cIAI, pneumonia or BSI-OS) were also to be used as matching variables.
2. The study was intended to be applicable to hospital with endemic transmission of CRE; therefore, it was to be performed in hospitals reporting a minimum number of CRE cases during the previous year.
3. The pathogenic relation between variables were not hypothesised as the intention was not to develop a pathogenic model. However, the exposure to variables was analysed in hierarchical models by grouping the variables by their hypothetical pathogenic action, including: variables associated with risk of CRE acquisition ("epidemiological variables"), variables associated with intrinsic features of the patients ("intrinsic variables"), variables associated with invasive procedures ("invasive procedures"; these might be associated with risk of acquisition but also with risk of developing a procedure-associated infection), and exposure to antibiotics.
4. Infection due to CRE is considered to happen after acquisition of CRE colonisation in most of the cases; therefore, epidemiological variables potentially associated with acquisition of CRE colonisation beyond time at risk and ward are considered, including: previous hospitalisation; being admitted from home as potentially protective, as opposed to being admitted from a long term-care facility or being transferred from another hospital; being an ambulatory or nosocomial contact of a patient colonised or infected with CRE; having travelled abroad; having had contact with pets or farm animals before admission; and having been detected previously as colonised or infected with CRE or other multidrug-resistant bacteria.
5. Intrinsic variables were considered constant throughout the exposure time; these included age, sex, ethnicity, and chronic underlying conditions.
6. Exposure to invasive procedures included central venous catheter, bladder catheter, mechanical ventilation, surgery, endoscopic procedures and renal replacement procedures; these were considered only until the day of infection by CRE or CSE, or the matched duration of admission in admitted controls.
7. Previous exposure to antibiotics during the previous 3 months was exploratory. Therefore, it was considered both as dichotomous variables (i.e., yes/no) and time-dependent variables (i.e., time of exposure to each antibiotic); the antibiotics were analysed independently and in groups according to families and spectrum of activity (see Table 2).
8. The microorganisms of interest for the study were carbapenem-resistant (regardless the mechanism of resistance) and carbapenemase-producing (regardless the MIC to carbapenems) Enterobacterales (this match the Center for Disease Control definition for CRE).

Table 1: Predefined hypothesis and assumptions for the design of the risk factors study.

Articles

detected in all sites by daily review of the microbiology reports. Once a CRE case was included, control patients fulfilling the above mentioned matching criteria were “prospectively” recruited at the same site, until the estimated sample size was reached.

STROBE recommendations for reporting results of observational studies were followed.¹¹

Variables, data collection and quality control

The variables collected are listed and defined in [Table 2](#); a full definition is provided in the study protocol ([Annex A](#)). The definition of timing for exposures was decided according to previous publications or the expected timeframe for their potential effect. The data were collected by local investigators in real time (i.e., while patients were admitted at hospital); all local teams at each participating site were trained remotely before the site was opened for recruitment for the study design, criteria, variables and data collection. The data were monitored remotely for missing information (i.e., any missing data prompted a query to local investigators to check if the data could be completed; unanswered queries were sent up to 3 times) and coherence by the central coordinating team at Hospital Universitario Virgen Macarena in Seville and country or region coordinators. All exposures were considered until “day 0”, which was the day when the first sample yielding CRE or CSE was obtained for the diagnosis of the infection of interest; for non-infected patients, it was the day from admission equivalent to day 0 for the correspondent CRE case.

Microbiological definitions and studies

The microorganisms of interest were carbapenem-resistant (according to EUCAST breakpoints)¹² and/or carbapenemase-producing (regardless of the minimum inhibitory concentration [MIC] to carbapenems) Enterobacterales ([Table 1](#)). For ease of understanding, we will refer to them as CRE. In order to detect most carbapenemase-producers, all Enterobacterales with MIC ≥ 1 mg/L (dilution methods) or ≤ 22 mm (disc-diffusion, 10 μ g disks) for meropenem or imipenem were considered as putative CRE. Identification and susceptibility testing were performed by local laboratories using standard microbiological techniques after training for procedures homogeneity; putative CRE isolates were also studied locally using the CARBA NP test. All CRE isolates were preserved at -20 °C and sent to central laboratories where identification and susceptibility confirmation (Ramón y Cajal University Hospital, Madrid, Spain), and characterisation of carbapenemase genes by whole genome sequencing (Antwerp University, Belgium) were performed.

Statistical analyses

We targeted the inclusion of 248 CRE cases, distributed by type of infection according to previous studies^{13,14} as

follows: cUTI, $\approx 50\%$; pneumonia, $\approx 30\%$; and cIAI and BSI-OS, $\approx 10\%$ each, to be able to include at least 20 risk factors in a multivariate model. For each CRE case patient, one CSE and three admitted control patients were planned, in order to approximate the statistical power of full cohort data.¹⁵

Missing data were quantified ([Supplementary Annex B, Table S1](#)); the Little MCAR test was used to verify that missing data were at random, and multiple imputation was performed using the Markov chain Monte Carlo method. In order to characterize the impact of previous antibiotic use, we tested the effect of exposure to individual drugs or groups (both as dichotomous variables and as days of exposure), to drugs active only against gram positive bacteria, against anaerobic bacteria and to broad-spectrum anti-gram negative bacteria (including carbapenems, fluoroquinolones, piperacillin-tazobactam and oxyimino- β -lactams). For duration of exposure to antibiotics, in addition to being considered as continuous variables, we used classification and regression tree (CART) analyses in order to identify thresholds for duration associated with increased risk.

For the analysis of risk factors, exposure to potential risk factors among CRE and CSE patients, and among CRE and non-infected controls was performed by hierarchical conditional logistic regression for matched data. To do so, the variables were classified into hierarchical groups ([Table 1](#)). A manual backward selection method of variables was used; the variables were kept in the models if their p value was < 0.1 . Despite being used as a matching variable and because a rank of days was tolerated (see above), previous hospital stay was included in all models. The predictive capacity of the multivariate models was evaluated by calculating the area under the receiver operating characteristics curve (AUROC) with 95% confidence interval (CI). The analyses were performed using IBM SPSS (version 26.0) and CART software 8.0 (Salford Systems).

Ethical approval

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario Virgen Macarena (FIS-ATB-2015-01). The need to obtain written informed consent was waived due to the observational and epidemiological nature of the study. Approval was also gained at the participating centres according to local requirements.

Role of funding

The funders had no role in the design, conduction of the study, decision to publish or writing of the article.

Results

During the study period, 732 patients with infection caused by CRE were included; of these, the first 235

	CRE group (n = 235) n (%)	CSE group (n = 235) n (%)	p	Non-infected group (n = 705) n (%)	p
Demographics and epidemiological context					
Age (years), median (IQR)	73 (62-82)	70 (59-79)	0.081	67 (53-77)	<0.001
Male sex	134 (57.0)	126 (53.6)	0.42	412 (58.4)	0.69
Caucasian ethnicity	231 (98.3)	229 (97.4)	0.42	690 (97.9)	0.63
Present admission from:					
Home	174 (74.0)	203 (86.4)	0.001	637 (90.4)	<0.001
Nursing home	9 (3.8)	9 (3.8)	1.0	9 (1.3)	0.015
Other long term-care facility	19 (8.1)	7 (3.0)	0.01	10 (1.4)	<0.001
Another acute care hospital	32 (13.6)	16 (6.8)	0.01	49 (7)	0.001
Previous acute care hospitalization (last 6 months)	150 (63.8)	104 (44.3)	<0.001	224 (31.8)	<0.001
Travel abroad (last 6 months)	4 (1.7)	3 (1.7)	0.56	35 (5.0)	0.037
Household/residency mates colonized/infected by CRE	15 (6.4)	11 (4.7)	0.46	6 (0.9)	<0.001
Other patient(s) colonized/infected by CRE in the same ward during admission	77 (32.8)	66 (28.1)	0.22	248 (35.2)	0.35
Healthcare worker or caregiver of dependant person	1 (0.4)	4 (1.7)	0.21	7 (1.0)	0.42
Usual contact with pets, last 6 months	33 (14.0)	32 (13.6)	0.88	110 (15.6)	0.42
Any contact with farm animals, last 6 months	1 (0.4)	5 (2.1)	0.14	16 (2.3)	0.092
Mean days of previous stay (SD)	9.2 (15.1)	7.4 (13.7)	<0.001	7.7 (10.4)	<0.001
Previous colonisation/infection by CRE ^a	50 (21.3)	8 (3.4)	<0.001	6 (0.9)	<0.001
Previous colonization/infection by other MDRO ^b	25 (10.6)	18 (7.7)	0.18	24 (3.4)	<0.001
Type of acquisition of infection^c					
Nosocomial	138 (58.7)	138 (58.7)	1.00	-	-
Community-onset, healthcare-associated	79 (33.6)	51 (21.7)	<0.001	-	-
Community-acquired	18 (7.7)	46 (19.6)	<0.001	-	-
Chronic comorbidities and conditions					
Charlson index, median (IQR)	3 (2-4)	2 (1-4)	0.008	2 (0-3.5)	<0.001
Obesity (Body mass index >30)	35 (15.2)	39 (16.7)	0.61	106 (15.1)	0.98
Diabetes mellitus	70 (29.8)	66 (28.1)	0.66	170 (24.1)	0.083
Chronic pulmonary disease	44 (18.7)	36 (15.3)	0.31	109 (15.5)	0.22
Chronic heart failure (NYHA ≥ 2)	44 (18.7)	28 (11.9)	0.038	84 (11.9)	0.005
Dementia	37 (15.7)	22 (9.4)	0.025	34 (4.8)	<0.001
Hemiplegia	15 (6.4)	9 (3.8)	0.22	14 (2.0)	0.002
Chronic liver disease	15 (6.4)	14 (6.0)	0.83	64 (9.1)	0.63
Chronic renal failure (moderate or severe)	65 (27.7)	33 (14)	<0.001	88 (12.5)	<0.001
Structural disease of the urinary tract	48 (20.4)	40 (17)	0.21	0 (0)	0.001
Connective tissue disease	8 (3.4)	7 (3.0)	0.79	26 (3.7)	0.83
Solid organ cancer	64 (27.2)	57 (24.3)	0.41	143 (20.3)	0.014
Hematologic cancer	12 (5.1)	12 (5.1)	1.00	35 (5.0)	0.90
Bone marrow/stem cell transplantation	1 (0.4)	1 (0.4)	1.00	10 (1.4)	0.17
Neutropenia (<500 cels/μL)	13 (5.8)	8 (3.4)	0.23	27 (3.8)	0.13
Solid organ transplantation	16 (6.8)	13 (5.5)	0.53	28 (4)	0.028
HIV infection	1 (0.4)	2 (0.9)	0.57	14 (2)	0.14
Invasive procedures or therapies					
Central venous catheter (last week)	78 (33.2)	60 (25.5)	0.020	152 (21.6)	<0.001
Urinary catheter (last week)	153 (65.1)	120 (51.1)	0.001	216 (30.6)	<0.001
Mechanical ventilation (last week)	42 (17.9)	45 (19.1)	0.58	96 (13.6)	0.013
Major surgery last month (needing hospital admission)	71 (30.2)	65 (27.7)	0.41	133 (18.9)	<0.001
Endoscopic procedure (last week)	16 (6.8)	18 (7.7)	0.72	30 (4.3)	0.087
Chronic dialysis	23 (9.8)	8 (3.4)	0.008	34 (4.8)	0.001
Immunosuppressive drugs (last 3 months)	59 (25.1)	52 (22.1)	0.40	121 (17.2)	0.002
Exposure to antibacterial agents (last 3 months)					
Any antibiotic received	186 (79.1)	150 (63.8)	<0.001	370 (52.5)	<0.001
Median no. of antibiotics received (IQR)	2 (1-3)	1 (0-2)	<0.001	1 (0-2)	<0.001
Mean days of antibiotics (SD)	18.3 (21.6)	11.2 (17.1)	<0.001	11.0 (23.4)	<0.001

(Table 2 continues on next page)

Articles

	CRE group (n = 235) n (%)	CSE group (n = 235) n (%)	p	Non-infected group (n = 705) n (%)	p
(Continued from previous page)					
Carbapenems ^d	33 (14.0)	14 (6.0)	0.010	57 (8.1)	0.004
Mean days of carbapenems ^d (SD)	1.2 (3.5)	0.4 (2.2)	0.011	0.7 (3.3)	0.027
Piperacillin-tazobactam	45 (19.1)	22 (9.4)	<0.001	64 (9.1)	<0.001
Mean days of piperacillin-tazobactam (SD)	1.5 (4.0)	0.7 (2.6)	0.05	0.7 (2.6)	<0.001
Fluoroquinolones ^e	87 (37.0)	56 (23.8)	0.003	146 (20.7)	<0.001
Mean days of fluoroquinolones ^e (SD)	3.2 (5.0)	2.3 (5.4)	0.007	1.9 (5.4)	0.003
Oxymino β-lactams ^f	83 (35.3)	57 (24.3)	0.011	143 (20.3)	<0.001
Mean days of oxymino β-lactams ^f (SD)	3.5 (7.3)	2.0 (4.4)	0.015	1.5 (4.1)	<0.001
Amoxicillin-clavulanic acid or ampicillin-sulbactam	38 (16.2)	36 (15.3)	0.80	65 (9.2)	0.003
Mean days of amoxicillin-clavulanic acid or ampicillin-sulbactam (SD)	1.0 (2.8)	1.4 (4.6)	0.89	0.6 (2.3)	0.024
Aminoglycosides ^g	18 (7.7)	10 (4.2)	0.003	24 (3.4)	0.009
Mean days of aminoglycosides ^g (SD)	0.5 (2.0)	0.2 (1.2)	0.079	0.1 (1.2)	0.023
Broad-spectrum anti-gram negative drugs ^h	164 (69.8)	115 (48.9)	<0.001	277 (39.3)	<0.001
Mean days of broad-spectrum anti-gram negative drugs ^h (SD)	9.4 (10.0)	5.5 (8.2)	<0.001	5.0 (8.8)	<0.001
Antianaerobic drugs ⁱ	106 (45.1)	73 (31.1)	0.001	201 (28.5)	<0.001
Mean days of antianaerobic drugs ⁱ (SD)	5.4 (8.4)	3.4 (6.8)	0.003	3.5 (6.9)	<0.001
Anti-gram positive drugs ^j	39 (16.6)	17 (7.2)	0.001	52 (7.4)	<0.001
Mean days of anti-gram positive drugs ^j (SD)	1.6 (4.6)	0.5 (2.8)	0.008	0.5 (2.6)	<0.001
Time of exposure to broad-spectrum drugs			<0.001		<0.001
No broad spectrum anti-gram negative drugs ^h	70 (29.8)	119 (50.6)		427 (60.6)	
Broad spectrum anti-gram negative drugs ^h <6 days	24 (10.2)	32 (13.6)		52 (7.4)	
Broad spectrum anti-gram negative drugs ^h ≥6 days	141 (60.0)	84 (35.7)		226 (32.1)	
Number of broad-spectrum anti-gram negative drugs			<0.001		<0.001
None	50 (21.3)	96 (40.9)		351 (49.8)	
One	121 (51.5)	112 (47.6)		259 (36.7)	
≥2	64 (27.2)	27 (11.5)		95 (13.5)	

Data are number of patients (percentage) except where specified. CRE: carbapenem-resistant Enterobacterales. CSE: carbapenem-susceptible Enterobacterales. SD: standard deviation. ^aEvidence of any previous positive culture (screening or clinical samples) with isolation of CRE; if no evidence was available (e.g., no previous culture results with CRE), it was considered as no exposure. ^bAs above, for ESBL- or AmpC producing Enterobacterales, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, or vancomycin-resistant enterococci. ^cNosocomial: infection occurring after 48 h of hospital admission or in <7 days after a previous hospital discharge; community-onset, healthcare-associated infection: those not nosocomially-acquired, in patients with any of the following in the last 3 months: admission to acute or long term-care facility, intravenous therapy, major surgery, specialised home care, renal replacement therapy; community-acquired: all others. ^dErtapenem, meropenem, imipenem. ^eCiprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin. ^f2nd, 3rd and 4th generation cephalosporins (except cephamycins), and aztreonam. ^gAmikacin, gentamicin, tobramycin. ^hCarbapenems, fluoroquinolones, piperacillin-tazobactam and oxymino-β-lactams. ⁱCarbapenems, β-lactam-β-lactam inhibitors, cephamycins, moxifloxacin, metronidazol, tigecycline, clindamycin. ^jVancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin. Definitions for other variables are in the study protocol (Annex A).

Table 2: Exposure to the different variables in the three patient-groups

CRE case patients for whom matching controls were found were included in the cases-control study. These were matched to 235 CSE controls and 705 non-infected controls. The CRE case patients were recruited in Spain (104), Greece (53), Serbia (36), Turkey (16), Italy (15), Romania (9) and Montenegro (2). The median age of CRE cases was 74 years (IQR, 63–83); 135 (57.4%) were males; 174 (74%) were admitted from home, 148 (63%) were admitted to medical wards, 45 (19.1%) to surgical wards, and 42 (17.9%) to intensive care units (ICU). Their median length of previous stay in hospital was 3 days (IQR 0–14); previous stay was 0–2 days in 113 (48.1%), 3–7 days in 26 (11.1%), 8–14 days in 42 (17.9%), and >14 days in 54 (23.0%).

The type of CRE infection was cUTI in 133 (56.7%), pneumonia in 44 (18.7%), and cIAI and BSI-OR in 29 (12.3%), respectively. *Klebsiella pneumoniae* was the

most frequent pathogen in CRE infections (206; 87.6%), followed by *Enterobacter cloacae* complex (11; 4.6%) and *Escherichia coli* (7; 2.9%); In 7 isolates (2.9%), no carbapenemase genes were found; while in the other 228, carbapenemase genes were codifying for either OXA-48 or OXA-48-like enzymes (112 isolates [47.6%]), KPC (84 [35.7%]) or metallo-β-lactamases (MBL) (44 [18.7%]) were found. Interestingly, 13 isolates produced 2 carbapenemases (10 an OXA-48 plus an MBL, and 3 a KPC plus an MBL). Overall, 191 isolates (81.2%) were carbapenem-resistant according to EUCAST breakpoints.

Risk factors for CRE infection in Enterobacterales infection population

The distribution of Enterobacterales isolates was more heterogeneous among patients with CSE infection, with

a predominance of *E. coli* (48.5%), followed by *K. pneumoniae* (27.5%). When exposures were compared between patients with CRE and CSE infection, the following exposures were significantly more frequent among CRE patients in univariable comparison: hospitalisation in the last three months, previous colonisation/infection by CRE, chronic heart failure, dementia, chronic renal failure, central venous and urinary catheters, dialysis, and previous use of antibiotics. Furthermore, CRE patients were less frequently admitted from home and less frequently had community-acquired infections (Table 2). The association of the populations with the key variables is shown in Fig. 1.

In adjusted analysis, the final multivariate model best fitting to the data selected the following variables as independently associated with CRE infection: being admitted from home (protective), previous colonization or infection by CRE, chronic renal failure, urinary catheter, and exposure to broad-spectrum anti-gram negative antibiotics (model A; Table 3). When previous antibiotics were included as days of exposure, days of exposure to broad-spectrum anti-gram negative drugs was also associated with increased risk (model B, Table 3). CART selected 6 days of exposure to these drugs as a breakpoint for risk association, and therefore

a risk category variable including no exposure, <6 days and ≥6 days of exposure was also studied; in this model, a significant association was found for the strata of >6 days of exposure to broad-spectrum anti-gram negative drugs (model C, Table 3). Finally, exposure to ≥2 broad-spectrum anti-gram negative drugs was associated with higher risk than exposure to one of these drugs. The AUROC of the three models for observed data were very similar with high predictive ability (Table 3).

Risk factors for CRE in hospital-admitted patients population

All risk factors for CRE infection in the Enterobacterales infection population also applied when patients with CRE infection were compared to non-infected control patients (hospital-admitted population) in univariable analysis. Moreover, in this comparison, patients with CRE infection were older, had more frequently ambulatory contact with persons with CRE colonization or infection, more frequently had hemiplegia, solid cancer and solid organ transplantation, and exposure to mechanical ventilation, recent surgery, endoscopic procedures, dialysis and immunosuppressive drugs (Table 2).

In multivariate analysis the following variables were independently associated with CRE infection (Table 3):



Fig. 1: Chord diagram for the distribution of exposure to key variables in the CRE (green), CSE (blue) and non-infected (pink) groups. The width of the ribbons correlates with the proportion of patients exposed to each variable in the respective group.

Articles

	CRE vs CSE		CRE vs non-infected	
	Adjusted OR (95% CI)	p	Adjusted OR (95% CI)	p
Intrinsic features				
Age (per year)	-	-	1.03 (1.01-1.05)	0.001
Chronic renal failure (moderate or severe)	2.81 (1.40-5.64)	0.004	-	-
Epidemiological exposures				
Previous colonization/infection by CRE	6.94 (2.74-17.53)	<0.001	13.14 (3.98-43.43)	<0.001
Admission from home	0.44 (0.23-0.85)	0.014	-	-
Previous hospitalization (last 6 months)	-	-	1.84 (0.95-3.55)	0.068
Invasive procedures and therapies				
Urinary catheter (last week)	1.78 (1.03-3.07)	0.038	3.68 (1.86-7.28)	<0.001
Immunosuppressive drugs	-	-	3.38 (1.44-7.93)	0.005
Exposure to antibiotics				
MODEL A: Broad-spectrum anti-gram negative drugs	2.20 (1.25-3.88) ^a	0.006	2.89 (1.45-5.73) ^b	0.002
MODEL B: Days of broad-spectrum anti-gram negative drugs	1.04 (1.00-1.07) ^c	0.014	1.02 (0.99-1.04) ^d	0.081
MODEL C: Time of exposure to broad-spectrum drugs				
No broad spectrum anti-gram negative drugs	Ref ^e	Ref	Ref ^f	Ref
Broad spectrum anti-gram negative drugs, <6 days	1.25 (0.57-2.71)	0.56	3.00 (1.07-8.43)	0.037
Broad spectrum anti-gram negative drugs, ≥6 days	2.86 (1.56-5.26)	0.001	2.96 (1.44-6.06)	0.003
MODEL D: Number of broad-spectrum drugs				
None	Ref ^g		Ref ^h	
One	1.70 (1.00-2.90)	0.050	2.03 (1.23-3.36)	0.006
≥2	3.66 (1.77-7.58)	<0.001	2.95 (1.56-5.60)	<0.001

For exposures of antibiotics, different models were developed: model A included exposure to antibiotic groups as dichotomous variables; model B included duration of exposure to antibiotic groups; model C included only the risk category. Models with individual drugs did not provide significant associations and are not shown. The adjusted data for intrinsic features, epidemiological exposures, and invasive procedures and therapies were obtained for the model A, and were not significantly different for models B and C and therefore are not shown. Previous duration of hospital stay was included in all models. Broad-spectrum anti-gram negative drugs: carbapenems, piperacillin-tazobactam, oxymino-β-lactams, fluoroquinolones. Reference categories for categorical exposures were "non-exposed" except where specified; for continuous variables (age, days of broad spectrum anti-gram negative drugs), the adjusted OR is per unit. Area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) for observed data of the models: ^a0.71 (95% CI: 0.67-0.75), ^b0.81 (95% CI: 0.78-0.84), ^c0.72 (95% CI: 0.68-0.76), ^d0.81 (95% CI: 0.78-0.84), ^e0.73 (95% CI: 0.69-0.77), ^f0.81 (95% CI: 0.78-0.84), ^g0.74 (0.70-0.78), ^h0.81 (0.78-0.84).

Table 3: Multivariate hierarchical conditional logistic regression analysis of risk factors for CRE infection.

age, previous infection/colonisation by CRE, hospitalization in previous six months, use of urinary catheter in the last week, immunosuppressive drugs and use of broad-spectrum anti-gram negative antibiotics. As above, when antibiotics were included as days of exposure (model B), duration of broad-spectrum anti-gram negative drugs was also associated with increased risk, and when the time-categorised variable was included, both <6 and ≥6 days of broad-spectrum anti-gram negative antibiotics were associated with an increased risk for CRE. Also, exposure to ≥2 broad spectrum drugs was associated with higher risk than exposure to one drug. The AUROC of the models were similar with high predictive ability (Table 3).

Subgroups analyses

Subgroup analyses were performed in CRE patients and their matched controls for patients with infections caused by Enterobacterales producing the different carbapenemase-types, for patients with cUTI (as the most frequent type of infection), for community-onset acquisition and for patients without previous evidence of colonisation/infection by CRE.

The results of these subgroups were in general consistent with those of the global analyses, with few exceptions (Table 4). Of note, previous exposure to broad-spectrum anti-gram negative drugs was associated with increased risk in all subgroups but not in the comparison of OXA-producing CRE with CSE nor in patients with community-acquisition of CRE infection against non-infected patients; and surgery was associated with increased risk of CRE among patients who had no evidence of prior colonisation/infection by CRE, and among patients with community acquisition (but only against non-infected patients).

Discussion

In this multinational study, we identified risk factors and patients' profiles for CRE infections. Some specific features of this study include: (a) the multinational participation; (b) the inclusion of infections caused by different mechanisms of carbapenem-resistance; (c) the risk factors were investigated under several specified hypothetical assumptions; (d) the risk factors were

Articles

Regarding the matching variables, it was surprising to see that almost half of the CRE cases had a hospital stay of ≤ 2 days, contradicting the general impression that most of these infections occurred late during hospital admission, confirming some recent observations.¹⁷ Despite most of these patients having had a community-onset but healthcare-associated or a nosocomial infection (after transfer from another hospital), community circulation of CRE might be wider than previously recognised in these areas. However, we cannot reject the possibility that some healthcare-associated infections were misclassified as community-acquired. Also, it is worth noting that only 1/5 of patients were admitted to ICU, highlighting the frequency of infections caused by CRE in conventional wards.

The risk factors identified must be interpreted in the context of the two populations studied. The comparison with patients without infection provides risk estimates for exposures among all admitted patients and the risk factors found may, therefore, be partially generic for Enterobacterales infections and not fully specific for CRE. The comparison with CSE patients provides information useful for empirical therapeutic decisions but might overestimate the effect of some variables selecting for CRE over CSE, mainly exposure to antibiotics.¹⁸ Previous colonisation/infection by CRE, having a urinary catheter and having received broad-spectrum anti-gram negative drugs were associated with CRE in both comparisons, meaning they are truly specific risk factors for CRE infection. Interestingly, the adjusted ORs of previous CRE colonisation/infection and of exposure to broad-spectrum anti-gram negative antibiotics were not higher in the Enterobacterales infection population than in the hospital-admitted patient population, rejecting the hypothesis that their effect would be overestimated in the first population. In contrast, the association with chronic renal failure and being admitted from home (protective) were found in the Enterobacterales infection population only, suggesting that these variables increase risk of a CRE infection over a CSE infection; while older age, previous hospitalisation and immunosuppressive drugs were only found in the hospital-admitted patients-population, suggesting they might be risk factors for Enterobacterales infection in general. Therefore, a better characterization of CRE predictors is gained by comparing the results of both models.

Most previous studies investigating the risk factors for CRE included mostly infections caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae* but no other Enterobacterales species, and the vast majority of studies were performed in a single hospital. A minority of studies provided estimations for both CSE and non-infected control groups and some included matched controls, but overall the designs and methods for controlling the effect of confounders and the variables

studied were very heterogeneous.⁵⁻⁸ All these factors jeopardize any comparison of previous estimations with our data. Regarding the bacterial species, some 15% of the CRE cases in our study were caused by bacteria other than *K. pneumoniae*, but their number was insufficient to perform a specific analysis.

The strong association of CRE infection with previous CRE colonization or infection was expected but is nevertheless remarkable. In a recent study performed in high-risk patients (mostly admitted to ICU and haematological wards), all KPC-producing *K. pneumoniae* infections occurred in patients previously colonized.¹⁹ However, this variable was neglected in most previous studies on risk factors⁵⁻⁸ because screening is not universally performed and therefore the information is not available for all patients. We decided to explore whether the information regarding previous colonization or infection available in the patients' records in real life would be useful to identify patients at higher risk. Some studies have identified specific risk factors for developing a CRE infection in previously colonized, high-risk patients (again, mostly in ICU), which complement our results.^{20,21} Our study also provides information about risk factors in patients without evidence of previous colonisation.

Contrary to some previous studies,⁵⁻⁸ we failed to find associations of specific drugs with increased risk of CRE infection, which might be related to an adequate control of the confounding effect of previous length of stay in our study. Since CRE are typically resistant to most β -lactams and fluoroquinolones, it is reasonable to expect that any broad spectrum drug (and not only carbapenems) would exert a selective pressure once they become endemic in a population. In fact, the antibiotic groups usually considered as the most potent resistant selectors for multidrug-resistant gram negative bacteria (carbapenems, piperacillin-tazobactam, oxyimino- β -lactams and fluoroquinolones²²) were consistently associated with increased risk. We were able to characterise the impact of exposure to these drugs by analysing it as a dichotomous variable (yes/no), as a time-dependent variable and as exposure to one or more of these drugs. We found that >6-day duration of exposure was associated with increased risk, as was exposure to more than one broad-spectrum drug.

Our study had a number of limitations. It may be argued that our study design may have caused an underestimation of the impact of different risk factors due to a potential overmatching effect. However, not matching but adjusting for these variables in the analysis phase bears the risk of time-dependent bias and overestimation of the impact of many other variables,¹⁰ if control patients are selected among very low risk strata of the populations. As a consequence, the risk factors found in our study must be interpreted considering the wards of admission and length of stay for the CRE cases. Our objective was not investigating causal

pathways but providing pragmatic information to help identifying patients at risk and therefore, we did not develop hypothetical direct acyclic graphs for the relation between variables. However, we performed a hierarchical analysis in groups of variables that might act in the same pathway. It should be noted that some variables might act both to facilitate colonization and infection development once colonized (e.g., some comorbidities may favour colonization because of their need of healthcare contact and also infection; also antibiotics may facilitate colonization by eliminating competing flora and infection by selecting resistant bacteria). Other variables might just be proxies for unmeasured variables (e.g., previous hospitalisation and admission from long-term care facilities may be proxies for previous colonisation). The statistical power of the study may have been limited to detect some risk factors. Nevertheless, to the best of our knowledge, this is the biggest study on risk factors for CRE including tow type of control patients, and we think the matching criteria used were efficient in identifying real risk factors. As in all case-control studies, the exposures assessment was performed retrospectively. However, the fact that cases and controls were prospectively detected allowed a better identification of exposures. Finally, the results might not be extrapolated to hospitals/areas with a different epidemiology of CRE, or even to participating sites providing low number of cases.

In conclusion, previously detected colonisation/infection by CRE, having a urinary catheter and receiving broad-spectrum anti-gram negative drugs were risk factors for CRE infection among admitted patients matched for ward of admission and length of stay. Other factors to be considered were being admitted from home (protective) and chronic renal failure for patients with Enterobacteriales infections, and older age, previous hospitalisation and use of immunosuppressive drugs for hospital-admitted patients. These results might help in endemic areas, both for decisions about using empirical drugs active against CRE in patients, particularly in the case of severe infections, and for better selecting the most patients to be recruited for randomized trials testing drugs against these pathogens.

Contributors

Conceptualisation: Jesús Rodríguez-Baño, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Jose M. Bravo-Ferrer, Tomislav Kostyanev, Marlieke E.A. de Kraker, Jan Feifel, Rafael Cantón, Herman Goossens, Marc J. Bonten. Data curation: Salvador Pérez, Galera, María Paniagua, Jose M. Bravo-Ferrer, Tomislav Kostyanev, Joost Schotsman. Formal analysis: Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Salvador Pérez-Galera, Jose M. Bravo-Ferrer, Marlieke de Kraker, Jan Feifel, Jesús Rodríguez-Baño. Funding acquisition: Jesús Rodríguez-Baño, Lionel K. Tan, Herman Goossens, Marc J., Bonten. Investigation: Salvador Pérez-Galera, Jose M. Bravo-Ferrer, María Paniagua, Tomislav Kostyanev, Jesús Sojo-Dorado, Rafael Canton, George L. Daikos, Biljana Carevic, Gorana Dragovac, Lul Raka, Adriana Hristea, Pierluigi Viale, Murat Akova, Jose Maria Reguera, Lucia Valiente de Santis, Julian Torre-Cisneros, Angela Cano, Emmanuel Roilides, Lili Radulovic, Cenk Kirakli, Evelyn Shaw, Matthew E. Falagas, Vicente

Pintado. Methodology: Jesús Rodríguez-Baño, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Jose M. Bravo-Ferrer, Tomislav Kostyanev, Marlieke E.A. de Kraker, Jan Feifel, Rafael Cantón, Herman Goossens, Marc J. Bonten. Project administration: Jose M. Bravo-Ferrer, Lionel Tam, Herman Goossens, Marc J. Bonten, Jesús Rodríguez-Baño. Resources: Rafael Canton, George L. Daikos, Biljana Carevic, Gorana Dragovac, Lul Raka, Adriana Hristea, Pierluigi Viale, Murat Akova, Jose Maria Reguera, Julian Torre-Cisneros, Emmanuel Roilides, Lili Radulovic, Cenk Kirakli, Evelyn Shaw, Matthew E. Falagas, Vicente Pintado, Herman Goossens, Marc J. Bonten, Jesús Rodríguez-Baño. Software: Jose M. Bravo-Ferrer, Joost Schotsman. Supervision: Jesús Rodríguez-Baño, Herman Goossens, Marc J. Bonten. Validation: Jose M. Bravo-Ferrer, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Jesús Rodríguez-Baño. Visualisation: Salvador Pérez-Galera, Jose M. Bravo-Ferrer, María Paniagua, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Jesús Rodríguez-Baño. Writing – original draft: Salvador Pérez-Galera, Jose M. Bravo-Ferrer, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Jesús Rodríguez-Baño. Writing – review & editing: María Paniagua, Tomislav Kostyanev, Marlieke E.A. de Kraker, Jan Feifel, Jesús Sojo-Dorado, Joost Schotsman, Rafael Canton, George L. Daikos, Biljana Carevic, Gorana Dragovac, Lionel K. Tan, Lul Raka, Adriana Hristea, Pierluigi Viale, Murat Akova, Jose Maria Reguera, Lucia Valiente de Santis, Julian Torre-Cisneros, Angela Cano, Emmanuel Roilides, Lili Radulovic, Cenk Kirakli, Evelyn Shaw, Matthew E. Falagas, Vicente Pintado, Herman Goossens, Marc J. Bonten. Salvador Pérez-Galera, Jose M. Bravo-Ferrer, María Paniagua, Marlieke E.A. de Kraker, Jan Feifel, Joost Schotsman, Belén Gutiérrez-Gutiérrez and Jesús Rodríguez-Baño had access to the data. Jose M. Bravo-Ferrer, Belén Gutiérrez-Gutiérrez and Jesús Rodríguez-Baño verified all data. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Data sharing statement

Data collected for the study, including de-identified participant data and a data dictionary defining each field in the set, will be made available to other investigators upon request to the corresponding author, after approval of a proposal by the senior authors' institution and the COMBACTE-CARE consortium.

Declaration of interests

George L. Daikos reports personal fees from Pfizer, personal fees from MSD, outside the submitted work. Lionel K. Tan is an employee of and holds stocks and shares in GlaxoSmithKline. Pierluigi Viale reports grants from Shionogi and Gilead; personal fees from Shionogi, MSD, Allianz, Nordic, InfectoPharm, MundiPharm and Angelini, outside the submitted work. Jose María Reguera reports non-financial support from Pfizer. Lucia Valiente de Santis reports non-financial support from Pfizer. Julián Torre-Cisneros reports personal fees from MSD, Pfizer, Menarini, and Shionogi; and non-financial support from Pfizer, Shionogi and Gilead, outside the submitted work. Angela Cano reports personal fees from Shionogi. Emmanuel Roilides reports personal fees from Amplyx, Astellas, Gilead, MSD, Pfizer, Scynexis, GSK and Shionogi, outside the submitted work. Marc J. Bonten reports grants paid to his institution from Janssen Vaccines, Novartis, CureVac and Merck; participation in Advisory Boards with payment to his institution from Spherycydes, Pfizer, Merck and Astra-Zeneca, and participation in Data Safety Monitoring Boards with payment to his institution from Sanofi. All other authors have no conflicts to declare.

Acknowledgement

The study was funded by the Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking (<https://www.imi.europa.eu/>) under Grant Agreement No. 115620 (COMBACTE-CARE), resources of which are composed of financial contributions from the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) and EFPIA companies' in kind contribution. S.P.-G., J.M.B.-F., M.P., R.C., J.T.-C., A.C., V.P., B.G.G. and J.R.-B. receives overarching funding for research by Plan Nacional de I+D+I, Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD16/0016/0001, RD16/0016/0008, RD16/0016/0011) and CIBERINFEC (21/13/00012, 21/13/00048, 21/13/00084) co-financed by

Articles

European Development Regional Fund 'A way to achieve Europe', Operative Program Intelligence Growth 2014–2020.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101871>.

References

- 1 WHO. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*. Geneva: World Health Organization; 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1. Accessed August 26, 2022.
- 2 Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:318–327.
- 3 Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, et al. Potential economic burden of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:48.e9–48.e16.
- 4 Wang M, Earley M, Chen L, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:401–412.
- 5 Hendrik TC, Voor In 't Holt AF, Vos MC. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp.: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0140754.
- 6 Liu P, Li X, Luo M, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. *Microb Drug Resist*. 2018;24:190–198.
- 7 Zhu WM, Yuan Z, Zhou HY. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9:23.
- 8 Li J, Li Y, Song N, Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:306–313.
- 9 Gutiérrez-Gutiérrez B, Sojo-Dorado J, Bravo-Ferrer J, et al. European prospective cohort study on Enterobacteriaceae showing RESistance to CARbapenems (EURECA): a protocol of a European multicentre observational study. *BMJ Open*. 2017;7:e015365.
- 10 Beyersmann J, Kneib T, Schumacher M, Gastmeier P. Nosocomial infection, length of stay, and time-dependent bias. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:273–276.
- 11 von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453–1457.
- 12 Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, valid from 2022-01-01. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed August 26, 2022.
- 13 Tumbarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2133–2143.
- 14 Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect*. 2016;72:152–160.
- 15 Pang D. A relative power table for nested matched case-control studies. *Occup Environ Med*. 1999;56:67–69.
- 16 Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1055–1061.
- 17 van Duin D, Arias CA, Komarow L, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:731–741.
- 18 Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1558–1563.
- 19 Cano Á, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Association between rectal colonisation by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* and mortality: a prospective, observational study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;29:476–482.
- 20 Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1357–1362.
- 21 Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Risks of infection and mortality among patients colonized with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: validation of scores and proposal for management. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1204–1210.
- 22 Weiss E, Zahar JR, Lesprit P, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:649.e1–649.e10.