



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXIA

TRABALLO DE FIN DE GRAO MEDICINA

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIAIS ENTRE PACIENTES CON INFECCIÓN VS COLONIZACIÓN POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA TIPO OXA-48

TÍTULO: Características diferenciais entre pacientes con infección vs colonización por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo OXA-48.

AUTORA: Emma Morán Fernández

COTIRORA: Dolores Sousa Regueiro

TITORA: Ana María Bermejo Barrera

Departamento: Ciencias Forenses, Anatomía Patolóxica, Xinecoloxía e Obstetricia e Pediatría

Curso académico: 2019-2020

Convocatoria: xuño 2020

Características diferenciáis entre pacientes con infección vs. colonización por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo OXA-48

ÍNDICE

1. Resumo	4
2. Introducción	7
3. Material e métodos	10
3.1.Ámbito e período de estudo	10
3.2.Pacientes	10
3.3.Variables	10
3.4.Definicións	11
3.5.Estudos microbiolóxicos	11
3.6.Análise estatístico	12
4. Resultados	13
4.1.Características dos pacientes con colonización/infección por KP _{oxa48}	13
4.2.Características microbiolóxicas	18
4.3.Características diferenciais clínicas e epidemiolóxicas de pacientes con infección vs. colonización	19
4.4.Mortalidade e diferenzas prognósticas en función da presenza de infección ou colonización	20
5. Discusión	22
6. Conclusións	28
7. Agradecementos	29
8. Bibliografía	30

1. RESUMO

Introducción/obxectivos: A detección de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemasas tipo OXA-48 (KP_{OXA48}) é cada vez máis frecuente no noso medio e supón un grave problema pola ausencia dun tratamento óptimo. Proponémosos revisar as características de pacientes con afectación por KP_{OXA48} e os factores asociados á presenza de infección. **Material e métodos:** estudo observacional retrospectivo de pacientes con colonización ou infección por KP_{OXA48} nun hospital terciario dende o brote en febreiro de 2013 ata xaneiro de 2018. **Resultados:** rexistráronse un total de 405 pacientes (54% mulleres, idade media de 75.1 ± 15.5 anos), 264 pacientes sufriron polo menos un episodio de infección e en 141 só se detectou colonización. As comorbilidades máis frecuentes foron a demencia (44%) e a diabetes mellitus (30%), sendo a media do índice de Charlson de 2.7 ± 2.2 . O 48% presentaban unha dependencia funcional total e o 32% estaban institucionalizadas. Realizáronse procedementos invasores no 71% (media de 3.4 ± 2.3), o 25% sufrira polo menos unha intervención cirúrxica (media de 1.7 ± 1.2) e o 80% recibira antimicrobianos nos tres meses previos. As infeccións máis frecuentes foron: urinaria (74%), respiratoria (13%) e abdominal (5%). Ao comparar pacientes que sufriron unha infección fronte aos que non, obxectivamos que presentaban un maior estado de desnutrición (58% vs 43%, $p < 0.05$), maior grao de inmunosupresión (22% vs 13.6%, $p < 0.05$) e maior proporción de enfermidade renal crónica (38% vs 28%, $p < 0.05$) no momento do primeiro illamento. O longo do ingreso presentaron deterioro agudo da función renal o 30% de pacientes con infección vs 14% colonizados ($p < 0.01$). A mortalidade aos 30 días foi significativamente maior en pacientes con infección (33% vs 20%, $p < 0.05$). O tempo medio de seguimento foi de 23.7 ± 11.13 (1-59) meses. O 17% dos pacientes presentaron >1 episodio de infección. a media de re-infeccións foi de 1.2 ± 0.6 (1 - 4). Durante o seguimento, observouse un aumento na CMI de antibióticos inicialmente sensibles no 96% de pacientes con infección vs 4% con colonización ($p < 0.01$). O 7% conseguiron descolonizarse ao longo do seguimento. **Conclusiones:** a colonización por *K. pneumoniae* produtora de OXA-48 prodúcese en pacientes anciás con importantes comorbilidades e alto grao de dependencia funcional, que foron sometidos a múltiples procedementos invasores e antibioterapia previa. A presenza de infección asóciase a desnutrición, inmunosupresión e insuficiencia renal. Os pacientes con infección teñen unha maior mortalidade. No seguimento a longo prazo, son frecuentes as reinfeccións e o deterioro na sensibilidade a antibióticos inicialmente eficaces. Poucos pacientes conseguen descolonizarse.

PALABRAS CLAVE: *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemasas tipo OXA48, factores de risco, colonización, infección.

RESUMEN

Introducción/Objetivos: la detección de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemasa tipo OXA-48 es cada vez más frecuente en nuestro medio, suponiendo un grave problema dada la ausencia de un régimen de tratamiento óptimo. Nos proponemos revisar las características de los pacientes afectados por *K. pneumoniae* produtora de OXA-48 y los factores asociados a la presencia de infección. **Material y métodos:** estudio observacional retrospectivo de los pacientes en los que se detectó colonización y/o infección por *K. pneumoniae* produtora de OXA-48 en un hospital terciario desde el inicio del brote en febrero de 2013 hasta enero de 2018. **Resultados:** se registraron un total de 405 pacientes (54% mujeres, edad media de 75.1 ± 15.5 años); de los cuales, 264 pacientes sufrieron al menos un episodio de infección y en 141

sólo se detectó colonización. Las comorbilidades más frecuentes fueron la demencia (44%) y la diabetes mellitus (30%), siendo la media del índice de Charlson de 2.7 ± 2.2 . El 48% presentaban una dependencia funcional total y el 32% estaban institucionalizados. Se realizaron procedimientos invasivos en el 71% (media de 3.4 ± 2.3), el 25% había sufrido al menos una intervención quirúrgica (media de 1.7 ± 1.2) y el 80% había recibido antimicrobianos en los tres meses previos. Las infecciones más frecuentes fueron: urinaria (74%), respiratoria (13%) y abdominal (5%). Al comparar los pacientes que sufrieron una infección frente a los que no, objetivamos que presentaban un mayor estado de desnutrición (58% vs 43%, $p < 0.05$), mayor grado de inmunosupresión (22% vs 13.6%, $p < 0.05$) y mayor proporción de enfermedad renal crónica (38% vs 28%, $p < 0.05$) en el momento del primer aislamiento. A lo largo del ingreso presentaron deterioro agudo de la función renal el 30% de los pacientes infectados vs 14% colonizados ($p < 0.01$). La mortalidad a los 30 días fue significativamente mayor en los pacientes infectados (33% vs 20%, $p < 0.05$). El tiempo medio de seguimiento fue de 23.7 ± 11.13 (1-59) meses. El 17% de los pacientes presentaron >1 episodio de infección. La media de reinfecciones fue de 1.2 ± 0.6 (1 - 4). Durante el seguimiento, se observó un aumento en la CMI de antibióticos inicialmente sensibles en el 96% pacientes infectados vs 4% colonizados ($p < 0.01$). El 7% consiguieron descolonizarse a lo largo del seguimiento. **Conclusiones:** la colonización por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 se produce en pacientes ancianos con importante comorbilidad y alto grado de dependencia funcional, que han sido sometidos a múltiples procedimientos invasivos y antibioterapia previa. La presencia de infección se asocia a desnutrición, inmunosupresión e insuficiencia renal. Los pacientes con infección tienen una mayor mortalidad. En el seguimiento a largo plazo, son frecuentes las reinfecciones y el deterioro en la sensibilidad a antibióticos inicialmente eficaces. Pocos pacientes consiguen descolonizarse.

PALABRAS CLAVE: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo OXA48, factores de riesgo, colonización, infección.

ABSTRACT

Introduction / Objectives: the detection of carbapenemase-producing *K. pneumoniae* type OXA-48 is increasingly frequent in our setting, representing a serious problem given the absence of an optimal treatment regimen. We intend to review the characteristics of patients affected by OXA-48-producing *K. pneumoniae* and the factors associated with the presence of infection. **Material and methods:** retrospective observational study of patients in whom colonization and / or infection by OXA-48-producing *K. pneumoniae* was detected in a tertiary hospital from the start of the outbreak in February 2013 to January 2018. **Results:** a total of 405 patients were registered (54% women, mean age 75.1 ± 15.5 years); of which, 264 patients suffered at least one episode of infection and in 141 only colonization was detected. The most frequent comorbidities were dementia (44%) and diabetes mellitus (30%), the mean Charlson index being 2.7 ± 2.2 . 48% had total functional dependency and 32% were institutionalized. Invasive procedures were performed in 71% (mean of 3.4 ± 2.3), 25% had undergone at least one surgical intervention (mean of 1.7 ± 1.2) and 80% had received antimicrobials in the previous three months. The most frequent infections were: urinary (74%), respiratory (13%) and abdominal (5%). When comparing patients who suffered an infection versus those who did not, we found that they had a higher state of malnutrition (58% vs. 43%, $p < 0.05$), a higher degree of immunosuppression (22% vs. 13.6%, $p < 0.05$) and higher proportion of chronic kidney disease (38% vs. 28%, $p < 0.05$) at the time of the first

Características diferenciáis entre pacientes con infección vs. colonización por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo OXA-48

isolation. Throughout admission, 30% of infected patients vs 14% colonized presented acute deterioration in renal function ($p < 0.01$). 30-day mortality was significantly higher in infected patients (33% vs. 20%, $p < 0.05$). The mean follow-up time was 23.7 ± 11.13 (1-59) months. 17% of the patients presented > 1 episode of infection. The mean of re-infections was 1.2 ± 0.6 (1 - 4). During follow-up, an increase in MIC of initially sensitive antibiotics was observed in 96% infected patients vs. 4% colonized ($p < 0.01$). 7% managed to decolonize throughout the follow-up. **Conclusions:** OXA-48 producing *K. pneumoniae* colonization occurs in elderly patients with significant comorbidity and a high degree of functional dependence, who have undergone multiple invasive procedures and previous antibiotherapy. The presence of infection is associated with malnutrition, immunosuppression and kidney failure. Patients with infection have a higher mortality. In long-term follow-up, reinfections and deterioration in sensitivity to initially effective antibiotics are common. Few patients manage to decolonize.

KEY WORDS: carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* type OXA-48, risk factors, colonization, infection.

2. INTRODUCCIÓN

A *Klebsiella pneumoniae* é un dos patóxenos colonizadores da pel e mucosas máis frecuentemente illado como responsable de infeccións nosocomiais⁽¹⁾. É un bacilo Gram negativo anaerobio facultativo non móbil da familia Enterobacteriaceae. A súa virulencia vén determinada pola presenza da cápsula, que protexe a bacteria da fagocitose inhibindo a activación do complexo C3b do complemento⁽²⁾.

Klebsiella spp atópase na superficie das augas, terra e plantas. No ser humano atópase especificamente na mucosa nasofarínxea e intestinal. No medio hospitalario o tracto gastrointestinal das persoas ingresadas e as mans do persoal sanitario son os principais reservorios para a transmisión da bacteria.

As carbapenemasas son betalactamasas que no espazo periplásmico hidrolizan os carbapenems impedíndolles fixar as proteínas fixadoras de penicilina. Os xenes que codifican estas enzimas son móbiles e frecuentemente acompañanse de outros xenes de resistencia, dando lugar a unha rápida evolución cara a multiresistencia. Este é o mecanismo de resistencia máis relevante para a saúde pois xeran limitacións graves nas opcións terapéuticas dispoñibles, dado que os carbapenems son antibióticos considerados de última liña⁽³⁾.

Ata o ano 2000 a presenza de enterobacterias produtoras de carbapenemasas (EPC) era desprezable, sendo as betalactamasas de espectro estendido (BLEE) o tipo de betalactamasas máis frecuente illadas. A finais da década de 1990 identificouse a primeira *K. pneumoniae* produtora de carbapenemasas (KPC), dando nome a un tipo específico de carbapenemasas, as KPC. Estas carbapenemasas difundíronse por todo o mundo durante a década seguinte⁽⁴⁾.

En 2003 describíronse os primeiros casos de KPC en España, limitouse a casos esporádicos ata o 2009-2010, que foi cando se detectaron as primeiras cepas produtoras de carbapenemasas tipo OXA-48. No ano 2012 España situábase nunha situación epidemiolóxica de abrochos ocasionais hospitalarios, e actualmente é de distribución inter-rexional⁽⁵⁾. Dende entón a incidencia aumentou notablemente e segue en ascenso⁽⁶⁾.

As EPC asócianse a unha maior morbi-mortalidade e provocan un aumento da estancia hospitalaria.

A mortalidade por infeccións producidas por EPC é moi variable (10%-72%), reflectindo así a heteroxeneidade dos casos. A mortalidade é menor entre as infeccións do tracto urinario (ITU), é maior no caso de infeccións respiratorias e en casos de adquisición nosocomial⁽⁵⁾. Existen varios factores que determinan unha prolongación da estancia hospitalaria e unha maior mortalidade, entre os que se atopan: a presenza de bacteriemia, pneumonía, shock séptico, gravidade da infección, comorbilidades previas, resistencia a outros antibióticos, emprego inapropiado de antibióticos, retraso no inicio da antibioterapia correcta, emprego de monoterapia fronte a terapia combinada e falta de control do foco⁽³⁾.

Nun estudo recente suxeriuse que a ventilación mecánica, a infección ou colonización concomitante por outro microorganismo multiresistente, e un contacto mínimo de 3 días cun caso de infección son factores de risco de adquisición de EPC⁽⁷⁾. Un equipo de investigación francés propuxo como outro factor de risco a proximidade xeográfica dos casos de infección,

Características diferenciáis entre pacientes con infección vs. colonización por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemasas tipo OXA-48

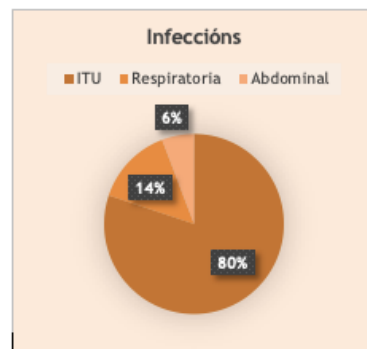
podendo ser explicado por causa do persoal de coidados común, por ocorrencia de recontaminación ou de transmisión mediante un reservorio medioambiental⁽⁸⁾.

O illamento dun microorganismo nunha mostra non implica necesariamente a presenza de infección, sendo difícil de valorar o significado do illamento de EPC en certas mostras (por exemplo en ouriños ou secrecións respiratorias) e de distinguir así a poboación colonizada da poboación infectada. O risco de colonización / infección por EPC varía en función da idade. Pacientes de idade avanzada, con múltiples comorbilidades, cun Índice Charlson elevado e con antecedentes de infección do tracto urinario en relación con sondaxe vesical, teñen máis risco de presentar unha infección. Entre as comorbilidades máis frecuentes descritas na literatura relacionadas ca presenza de infección, atópanse a demencia, enfermidade tumoral e a diabetes mellitus, entre outras.

Por outra banda, estudos recentes describen que entre a poboación máis xove, frecuentemente homes, habitualmente xa colonizados, os factores de risco relacionadas ca presenza de infección son o ingreso prolongado na UCI, o transplante de órganos (no período inmediato postransplante), a antibioterapia previa e a realización de procedementos invasores⁽⁵⁾.

A sospeita das infeccións causadas por EPC é fundamental para a realización dun diagnóstico temperá, así coma a instauración dun tratamento empírico eficaz o máis precozmente posible e contribuír así a mellorar o pronóstico dos pacientes. A elección do tratamento antibiótico fronte as EPC é controvertida, porque grande parte dos estudos publicados ata agora son retrospectivos. Segundo os datos revisados, a antibioterapia combinada móstrase superior fronte á monoterapia en canto a supervivencia⁽⁹⁾.

Nunha análise preliminar previa feita no noso centro sobre unha cohorte de pacientes con infección / colonización por *KP_{OXA48}*, cuxos resultados provisionais foron previamente presentados no Congreso Nacional da Sociedade Española de Enfermidades Infecciosas e Microbioloxía Clínica (SEIMC)⁽¹⁰⁾, observamos que a infección máis frecuente foi a urinaria (80%), seguida da do tracto respiratorio (14%). No seguimento a longo prazo, foron frecuentes as reinfeccións, constatándose unha diminución na sensibilidade a antibióticos inicialmente eficaces nas cepa de *KP_{OXA48}* causante da reinfección. En só un pequeno porcentaxe de casos foi posible conseguir a descolonización do paciente.



É importante establecer un plan previo para previr a diseminación das enterobacterias produtoras de carbapenemasas a nivel hospitalario. Para o trato ao paciente, deberíase incluír a aparición de novos casos, os cultivos de vixilancia activa e a definición dos grupos de alto risco, facendo especial fincapé nas institucións de enfermidades crónicas. A saúde pública debe deseñar un plan para identificar a transmisión rexional e entre institucións co obxectivo de previr a diseminación⁽¹¹⁾.

O obxectivo deste estudo é revisar as características clínicas, epidemiolóxicas e o pronóstico dunha cohorte máis ampla de pacientes con afectación por KP_{OXA-48} e comparar as características de pacientes con colonización cas daqueles nos que se detectou a presenza de infección clínica, para valorar así os factores asociados o desenvolvemento de infección.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Realizouse un estudo observacional, retrospectivo, de pacientes nos que se detectara un illamento positivo de KPOXA-48, ben nunha mostra clínica ou de vixilancia epidemiolóxica.

3.1.Ámbito e período de estudo

Estudo monocéntrico realizado no Complexo Hospitalario Universitario A Coruña. O complexo serve a unha área de en torno a 450.000 habitantes e é centro de referencia para outras áreas. Dispón de programas moi activos de transplante de medula ósea e órgano sólido e conta con unha Unidade de Enfermidades Infecciosas que colabora activamente cos servizos de Microbioloxía e Medicina Preventiva no seguimento e control da infección nosocomial.

En febreiro de 2013 iniciouse no complexo un abrocho nosocomial de *Klebsiella pneumoniae* OXA-48 que continuou expandíndose ata afectar a máis de 500 pacientes a pesar da rápida instauración de medidas de control. Ante un paciente con sospeita o confirmación de ser portador ou de colonización por un microorganismo multirresistente aplicáronse as recomendacións de illamento de contacto en habitación individuais. As medidas de procura activa de pacientes colonizados só se levou a cabo de forma sistemática nas unidades de pacientes críticos, en Urxencias a todas as pacientes procedentes doutros centros hospitalarios e aos contactos de persoas colonizadas coñecidas. Aínda que ao comezo do abrocho intentouse a realización rutineira de tratamentos de descolonización urinario e/ou rectal, así como o aseo corporal diario con xabón antiséptico de digluconato de clorhexidina o 4% (Hibiscrub) en pacientes portadoras de OXA-48 durante 15 días, posteriormente abandonouse o emprego de tratamentos de descolonización a todos os pacientes ante a evidencia da indispoñibilidade dunha terapia efectiva. As medidas de vixilancia e illamento realizáronse baixo a supervisión do Servizo de Medicina Preventiva e Saúde Pública. A guía de illamentos, así como o resto de medidas adoptadas durante o abrocho foron aprobadas pola Comisión de Infeccións e Política Antimicrobiana do centro.

O estudo abarca retrospectivamente dende o comezo do abrocho no ano 2013 ata o ano 2014.

3.2.Pacientes

Incluíronse todos os pacientes, en idade adulta e infantil, nos que se detectou a presenza de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemasas tipo OXA-48 a través de o cultivo positivo, ben de unha mostra clínica ou de unha mostra de vixilancia epidemiolóxica.

3.3.Variables

Recolléronse os seguintes grupos de variables: datos demográficos, comorbilidades, gravidade das enfermidades subxacentes acordo ca clasificación de McCabe, (12) e o índice de Charlson (13), tipos de adquisición (comunitaria estrita, comunitaria relacionada cos coidados sanitarios, nosocomial), procedementos invasores durante o mes previo (catéter vascular, ventilación mecánica, sonda vesical, endoscopia), cirurxía e tipo da mesma nos 3 meses previos, antibioterapia e a súa duración nos 6 meses previos, viaxes recentes, motivo de ingreso, servizo de ingreso o diagnóstico e traslados entre unidades, presenza e tipo de infección.

Para as persoas infectadas: presentación con sepse grave, shock séptico, gravidade segundo APACHE II ⁽¹⁴⁾, estudos microbiolóxicos, tratamento antimicrobiano, consideración de tratamento adecuado o inadecuado, mortalidade global e mortalidade relacionada.

3.4. Definicións

As definicións dos diferentes tipos de infección consideráronse acordo os criterios do CDC (15). Os pacientes sen criterios de infección, consideráronse sómente colonizados (mesmo se se trataba dunha mostra clínica). A bacteriuria asintomática considerouse como colonización sen infección.

A adquisición considerouse nosocomial se o illamento foi obtido pasadas 72 horas da hospitalización e se non houbo signos ou síntomas de infección relacionada co microorganismo no momento do ingreso. Do contrario, a adquisición considerouse comunitaria. A adquisición considerouse relacionada cos coidados sanitarios se: paciente procedente de residencia da terceira idade, ingreso nos últimos 90 días, recibiu tratamento mediante HADO no último mes, acode o hospital de día ou hemodiálise, foi sometido a un procedemento invasor (incluída cateterización venosa ou urinaria, procedemento endoscópico ou cirurxía) durante os 3 meses previos.

Definición de sepse grave ou shock séptico: acordo cos criterios previamente descritos na literatura ⁽¹⁶⁾.

A inmunosupresión foi considerada cando un o máis das seguintes condicións foran documentadas: tumor maligno sólido ou hematolóxico, transplante de órgano sólido ou de células nai, seropositividade para VIH, esplenectomía, radioterapia, administración de corticosteroides (≥ 20 mg/dl durante dúas semanas no último mes) e outros medicamentos inmunodepresores, así coma inmunodeficiencias conxénitas e adquiridas.

A antibioterapia considerouse efectiva si incluía polo menos un fármaco activo ou sensible fronte o microorganismo illado, acordo cos puntos de corte de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Mortalidade relacionada: pacientes que faleceron no curso da infección ou durante o tratamento, con signos e síntomas persistentes de infección e como consecuencia directa da mesma, sen ningunha outra causa de morte razoábel en opinión do persoal de investigación.

3.5. Estudo microbiolóxico

Os microorganismos foron estudados na sangue e noutras mostras usando procedementos microbiolóxicos estándar. A identificación final foi feita por MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Alemaña). As mostras de sangue foron inoculadas en vias de cultivo BacT/Alert (BacT Alert, Biomerieux; Durham)

Os test de susceptibilidade antimicrobiana realizáronse co sistema MicroScan automático (Beckman Coulter, USA) e co método de disco difusión. En varios casos, as concentracións mínimas inhibitorias (CMI) foron confirmadas usando E-test (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). As CMI foron clasificadas segundo o establecido polo CLSI e polo EUCAST.

Características diferenciáis entre pacientes con infección vs. colonización por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemasas tipo OXA-48

A presenza de xenes que codifican carbapenemasas (blaKPC, blaVIM, blaNDM, blaIMP e blaOXA-48) en cultivos positivos foron confirmados por PCR. Os análises de secuenciación xenómica revelaron que o xén que contribuíu os casos nosocomiais fora o clon blaOXA-48 positivo ST15. A cadea dominante do xén blaOXA48 foi previamente caracterizado polo Servizo de Microbioloxía do Hospital Universitario de A Coruña.

3.6. Análise estadístico

As variables cuantitativas expresáronse como media e desviación típica (D.T). As variables cualitativas expresáronse como valor absoluto (n) e porcentaxe con estimación do seu intervalo de confianza o 95% (I.C.). As variables continuas comparáronse utilizando o test U de Mann-Whitney e as variables categóricas co chi-square ou o test exacto de Fisher, segundo corresponda.

A regresión loxística binaria foi usada para identificar as variables máis significativas para cada variable dependente. O análise foi feito usando o SPSS versión 25.

3.7. Aprobación polo Comité Ético

Este estudo foi aprobado polo Comité Autonómico de Ética da Investigación Clínica de Galicia (CAEI de Galicia), con número de rexistro 2016/164. Para a realización deste estudo, todos os datos dos pacientes foron anonimizados.

4. RESULTADOS

4.1. Características dos pacientes con colonización / infección por KP_{OXA48}

Rexistráronse un total de 405 pacientes cunha idade media de 75.1 ± 15.5 anos, dos cales un 54% foron mulleres. Do número total, 264 pacientes presentaron polo menos un episodio de infección e en 141 pacientes só se detectou colonización. Entre os pacientes con infección, unicamente 67/264 (25.4%) tiñan unha historia previa de colonización coñecida (Figura 1). Neste grupo, a mediana de tempo transcorrido entre a o primeiro illamento de KPOXA-48 e o primeiro episodio de infección foi de 25 (1-606) días.

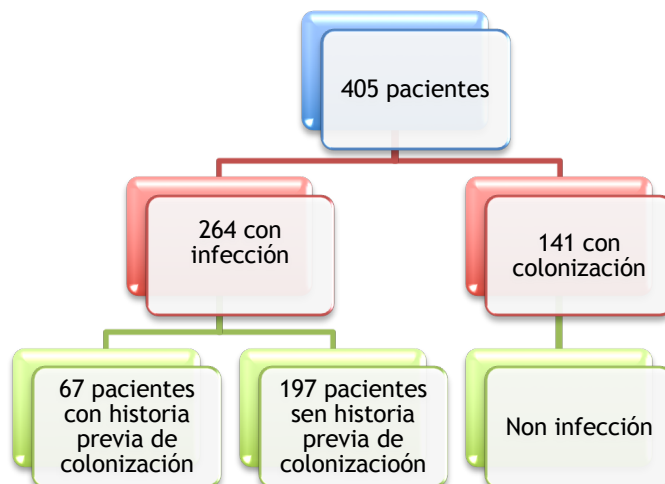


Figura 1. Distribución dos pacientes incluídos no estudo

A adquisición foi nosocomial ou relacionada con coidados sanitarios nun 93%. En 12 (3%) casos a adquisición foi nosocomial importada e en 16 (4%) comunitaria. Aproximadamente unha terceira parte dos pacientes (130, 32.1%) estaban institucionalizados nunha residencia de anciáns. A medida do índice de funcionalidade de Barthel foi de $47,59 \pm 40,83$ (Md 30).

A maioría dos pacientes presentaron un pobre estado funcional no momento do diagnóstico: un 38.1% das persoas tiña unha vida limitada a cama-sofá, e un 12.9% estaban encamadas. En canto a funcionalidade para as actividades básicas da vida diaria (ABVD), un 47.6% presentaba unha dependencia total, un 18.4% era parcialmente-dependente e o 34% era totalmente independente.

No momento do diagnóstico de colonización/infección por KP_{OXA-48}, a maioría dos pacientes encontrábanse hospitalizados nunha planta médica (221, 72,9%), seguido dos pacientes de Coidados Intensivos e nunha planta cirúrxica: 42 (13,9%) e 40 (13,2%) respectivamente. Cento vinte (39,6%) trasladáronse entre diferentes unidades hospitalarias antes do primeiro illamento de KPOXA-48 e 139 (34,3%) estiveran ingresados nalgún momento do ano previo nunha Unidade de Coidados Intensivos (UCI/Reanimación). As características clínicas e epidemiolóxicas das pacientes portadoras de KPOXA58 detállanse na táboa 1.

Características diferenciáis entre pacientes con infección vs. colonización por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemasas tipo OXA-48

Táboa 1. Comparación das características clínicas e epidemiolóxicas dos pacientes con infección vs. colonización por KP_{OXA48}.

Variable	Total (N=405)	Infección (N=264)	Colonización (N=141)	P
Sexo:				0.105
- Homes	186 (45,9)	129 (48.9%)	57 (40.4)	
- Mulleres	219 (54,1)	135 (51.1)	84 (59.6)	
Idade o diagnóstico (anos)	75.11 ± 15.52 (0.36 - 101)	75.92±14.32	73.60±17.51	0.371
Duración do ingreso (días) (N=303)	73.81 ± 105.90 (Md 35.0;1-909)	64.61±79.95	98.59±153.61	0.333
Servizo de ingreso inicial (n=302)		N=219	N=83	0.042
	Medicina Interna 163 (54%)			
	UCI (16.9%)			
	Cirurgía Xeral 13 (4,3%)			
	Infecciosas 11 (3,6%)			
	Uroloxía 9 (3%)			
	Dixestivo 8 (2,6%)			
	Neurocirurxía 6 (2%)			
	Neuroloxía 5 (1,7%)			
	Cirurgía Vascular 5 (1,7%)			
	Nefroloxía 5 (1,75)			
	Hematoloxía 4 (1,3%)			
	HADO 4 (1,3%)			
	Neumoloxía 3 (1%)			
	Traumatoloxía 3 (1%)			
	Cardioloxía 3 (1%)			
	Cirurgía cardíaca 2 (0,7%)			
	Cirurgía plástica 2 (0,7%)			
	Cirurgía Torácica 2 (0,7%)			
	REA 2 (0,7%)			
	Oncoloxía 1 (0,3%)			
Servizo de ingreso ó diagnóstico de KP_{OXA48} (N=303)		220	83	0.003
	U. Críticos	22 (10.0)	20 (24.1)	
	Planta médica 221 (72.9%)	171 (77.7)	50 (60.2)	
	Planta cirúrxica 40 (13.2%)	27 (12.3)	13 (15.7)	
Traslado entre unidades previo ó diagnóstico (n=305) * Número medio de traslados	120 (39.3%) 1,59 ± 0,924 (Md 1 de 1 a 5)	82 (37.1)	38 (45.2)	0.194
Ingresos previos en UCI/REA no último ano	139 (34.3%)	89 (33.7)	50 (35.5)	0.724
Media de ingresos previos ao diagnóstico	1.21 ± 1.66 (Md 1; 0-10)	1.43±1.81	0.79±1.23	<0.001
Estado de mobilidade (n=402)				0.219
	Encamado 52 (12.9%)	27 (10.2)	25 (18.1)	
	Cama-sofá 153 (38.1%)	102 (38.6)	51 (37.0)	
	Mobilidade con andador 36 (9%)	25 (9.5)	11 (8.0)	
	Mobilidade con bastón 31 (7.7%)	23 (8.7)	8 (5.8)	
	Mobilidade normal 130 (32.3)	87 (33.0)	43 (31.2)	
Funcionalidade (ABVD) (n=403)				0.857
	Independente 137(34%)	92 (34.8)	45(32.4)	
	Parcialmente independente 74 (18.4%)	47 (17.8)	27(19.4)	
	Totalmente dependente 192 (47.6%)	125 (47.3)	67(48.2)	
Índice de Barthel	47.59 ± 40.83 Md 30	47.95±41.19	46.88±40.26	0.959
Comorbilidades: (N=404)				
Cardiopatía isquémica	40 (9.9%)	29(11.0)	11 (7.9)	0.317
ICC	73 (18.1%)	45(17.0)	28(20.0)	0.463
Arterioopatía periférica	43 (10.6%)	30(11.4)	13(9.3)	0.519
Enfermidade cerebrovascular	89 (22%)	56(21.2)	33(23.6)	0.586
Demencia	176 (43.6%)	115(43.6)	61(43.6)	0.998
EPOC	60 (14.9%)	45(17.0)	15(10.7)	0.089
Conectivopatía	11 (2.7%)	7(2.7)	4(2.9)	0.904
Úlcera péptica	20 (5%)	15(5.7)	5(3.6)	0.352
Diabetes	112 (27.7%)	81(30.7)	31(22.1)	0.068
- Sen LOD	75 (18.6%)	51(19.3)	24(17.1)	0.593
- Con LOD	42 (10.4%)	30(11.4)	12(8.6)	0.382
Hemiplejía	38 (9.4%)	27(10.2)	11(7.9)	0.437

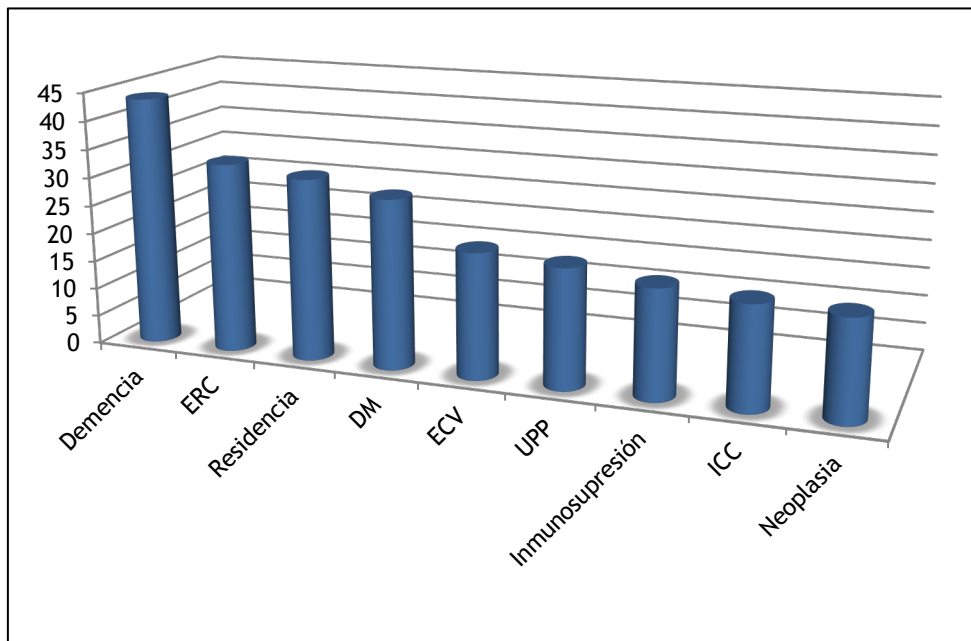
ERC	25 (6.2%)	19(7.2)	6(4.3)	0.248
Neoplasia	70 (17.3%)	49(18.6)	21(15)	0.368
- Localizada	55 (13.6%)	38(14.4)	17(12.1)	0.530
- Metastásica	21 (5.2%)	12(4.5)	9(6.4)	0.417
Leucemia	4 (1.0%)	4(1.5)	0(0.0)	0.303
Linfoma	9 (2.2%)	7(2.7)	2(1.4)	0.725
Hepatopatía crónica	23 (5.7%)	19(7.2)	4(2.9)	0.073
- Leve	16 (4%)	13(4.9)	3(2.2)	0.176
- Grave	10 (2.5%)	8(3.0)	2(1.4)	0.505
SIDA	0 (0%)			
Charlson	2.73 ± 2.20 (Md 2 de 0 a 13)	2.84 ±2.10	2.52 ±2.38	0.027
Charlson corregido por idade	6.53 ± 2.78 (Md 7 de 0 a 15)	6.70±2.60	6.20±3.08	0.043
Índice de McCabe e Jackson				0.204
	No fatal 175 (43.2%)	106(40.2)	69(48.9)	
	Ultimamente fatal 214 (52.8%)	148(56.1)	66(46.8)	
	Rapidamente fatal 16 (4%)	10(3.8)	6(4.3)	
Alcoholismo crónico	32 (7.9%)	23(8.7)	9(6.4)	0.419
Malnutrición	113 (28.1%)	65(24.7)	48(34.5)	0.037
Nutrición enteral	88 (21.9%)	64(24.2)	24(17.4)	0.115
Hiperglicemia en ingreso (N=365)	94 (25.8%)	65(26.6)	29(24.0)	0.583
ERC (Crp > 1,2 mg/dl o FGE < 60 ml/min/1,73 m ²)	141 (34.8%)	101(38.3)	40(28.4)	0.047
Diálises:	7 (1.7%)	6(2.3)	1(0.7)	0.430
- Hemodiálises	6 (85.7%)	6	0	
- Peritoneal	1 (14.3%)	0	1	
ADVP	0 (0.0%)			
VIH	3 (0.7%)	3(1.1)	0(0.0)	0.554
Esplenectomía	2 (0.5%)	2(0.8)	0(0.0)	0.546
Inmunosupresión	77 (19.1%)	58(22.0)	19(13.6)	0.041
- Tx	22 (5.4%)	16(6.1)	6(4.3)	0.454
- TOS	20 (5%)	14(5.3)	6(4.3)	0.654
- TMO	2 (0.5%)	2(0.8)	0	0.546
- Neutropenia	7 (1.7%)	6(2.3)	1(0.7)	0.430
- RT	6 (1.5%)	5(1.9)	1(0.7)	0.669
- QT (<=3 m)	14 (3.5%)	10(3.8)	4(2.9)	0.779
- Corticoides (prednisona o prednisona maior o igual a 10 md/d < 30 d, de 20 mg/d < 14d o 30 md/d < 7 d)	58 (14.4%)	45(17.0)	13(9.4)	0.036
Úlceras de decúbito	84 (20.9%)	61(23.2)	23(16.5)	0.119
Feridas penetrantes/queimaduras	19 (4.7%)	11(4.2)	8(5.8)	0.474
Institucionalizado en residencia	130 (32.1%)	78(29.5)	52(36.9)	0.132
Tipo de adquisición:				
Comunitario (domiciliario)	16 (4.0%)			
Asociado a cuidados sanitarios				
- Residencia	171 (42.2%)			
- Ingreso 3 meses previos	112 (27.7%)			
- HADO	52 (12.8%)			
- Hospital de día	2 (0.5%)			
- Procedemento invasor	1 (0.2%)			
	3 (0.7%)			
Nosocomial	207 (51.1%)			
Nosocomial importada	12 (3%)			
Procedimientos invasores previos (N=377)	285 (70.5%) 3.39 ±2.27 (Md 3 de 1 a 11)	194(73.5)	91(65.0)	0.075
EDA sen intervencionismo	29 (7.2%)	19(7.2)	10(7.1)	0.969
EDA con intervencionismo	16 (4%)	15(5.7)	1(0.7)	0.014
CPRE	7 (1.7%)	5(1.9)	2(1.4)	1.000

Características diferenciáis entre pacientes con infección vs. colonización por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemasas tipo OXA-48

Bx hepática	3 (0.7%)	2(0.8)	1(0.7)	1.000
Paracenteses	4 (1%)	3(1.1)	1(0.7)	1.000
Broncoscopia	16 (4%)	11(4.2)	5(3.5)	0.760
Toracocentesis/bx pleural/DET	17 (4.2%)	10(3.8)	7(5.0)	0.608
Traqueoscopia	38 (9.4%)	25(9.5)	13(9.2)	0.935
Cate	11 (2.7%)	7(2.7)	4(2.8)	1.000
Implante marcapasos	7 (1.7%)	6(2.3)	1(0.7)	0.430
Inxección im	11 (2.7%)	8(3.0)	3(2.1)	0.754
Artrocentese	2 (0.5%)	1(0.4)	1(0.7)	1.000
PIC	24 (5.9%)	11(4.2)	13(9.2)	0.040
Catéter vascular	243 (60%)	154(58.3)	89(63.1)	0.349
Catéter urinario	198 (48.9%)	143(54.2)	55(39.0)	0.004
Causa colocación				
- RAO	28 (27.5%)			0.520
- Incontinencia	5 (4.9%)	23(30.3)	5(19.2)	
- Confort	2 (2%)	3(3.9)	2(7.7)	
- Lesiones pel	3 (2.9%)	2(2.6)	0	
- NC	4 (3.9%)	2(2.6)	1(3.8)	
- Outros	60 (58.8%)	4(5.3)	0	
Catéter urinario longa duración	40 (38.1%)			
Catéter urinario temporal	65 (61.9%)	42(55.3)	18(69.2)	
Sonda urinaria	197 (48.6%)	142(53.8)	55(39.0)	0.005
Cistoscopia	5 (1.2%)	4(1.5)	1(0.7)	0.662
Nefrostomía	6 (1.5%)	5(1.9)	1(0.7)	0.669
Catéter uretral	9 (2.2%)	8(3.0)	1(0.7)	0.171
Hemofiltración	18 (4.4%)	14(5.3)	4(2.8)	0.251
VMI (N=378)	99 (24.4%)	60(22.7)	39(27.7)	0.271
Rx intervencionista (N=378)	32 (7.9%)	24(9.1)	8(5.7)	0.225
PEG (N=377)	9 (2.2%)	6(2.3)	3(2.1)	1.000
SNG (N=378)	103 (25.4%)	68(25.8)	35(24.8)	0.837
Cirurxías nos 3 meses previos (N=405)	102 (25.2%)	66(25.0)	36(25.5)	0.906
• Emerxente (N=101)	46 (45.5%)			
• Electiva (N=101)	55 (54.5%)			
• Número	1.7 ± 1.20 (Md 1 de 1 a 7)	21(8.0)	9(6.4)	0.565
• Abdominal	30 (7.4%)	4(1.5)	3(2.1)	0.698
• Cardíaca	7 (1.7%)	2(0.8)	2(1.4)	0.613
• Torácica	4 (1.0%)	6(2.3)	3(2.1)	1.000
• Vascular	9 (2.2%)	9(3.4)	7(5.0)	0.444
• Neurocirurxía	16 (4.0%)	3(1.1)	6(4.3)	0.071
• C. Plástica	9(2.2)	12(4.5)	8(5.7)	0.618
• COT	20 (4.9%)	15(5.7)	2(1.4)	0.042
• Urolóxica	17 (4.2%)	0(0.0)	1(0.7)	0.348
• ORL	1 (0.2%)	1(0.4)	0(0.0)	1.000
• Maxilofacial	1 (0.2%)	10(3.8)	4(2.8)	0.779
• Tx	14 (3.5%)			

As comorbilidades máis frecuentes foron a demencia (176, 43,6%), enfermidade renal crónica (141, 35%), a diabetes mellitus (112, 27,7%), a cardiopatía isquémica (40, 9,9%) e enfermidade cerebrovascular (89, 22%), sendo a media do Índice de Charlson de 2.7 ± 2.2 e o corrixido pola idade de 6.53 ± 2.78 . as comorbilidades máis frecuentes dos pacientes encóntrase reflexadas na figura 2. Un total de 131 (28.1%) pacientes presentaron malnutrición ao diagnóstico e 77 (19.1%) presentaba algún grao de inmunosupresión, sendo o maior porcentaxe debido o tratamento crónico con corticoides (14.4%), seguido de transplantes de órgano sólido (5%) e por quimioterapia activa (3.5%). Tres persoas eran portadoras de VIH.

Figura 2. Principais comorbilidades



Realizáronse procedementos invasores nos 3 meses previos o primeiro illamento de KP_{OXA48} no 70.5% dos pacientes, cunha mediana de 3 procedementos realizados por persoa. O 60% e 49% dos pacientes eran portadores de catéters vasculares e urinarios, respectivamente. A sonda urinaria e a retención aguda de ouriños, foron as causas de cateterismo urinario de maior relevancia. Un 25% dos pacientes foron sometidas a unha intervención cirúrxica nos tres meses previos.

Un total de 229 (56.5%) pacientes recibiran antibioterapia previa, sendo as porcentaxes máis altas por categoría de antimicrobianos, a terapia combinada de penicilina e inhibidor de betalactamasa (25.9%) e o uso de quinolonas (24.4%). No referente o uso de Carbapenems, empleárase Imipinem/Meropenem ou Ertapenem 56 (13,8%) e en 29 (7,2%) pacientes, respectivamente.

O primeiro illamento de KP_{OXA48} realizouse con maior frecuencia en unha mostra de ouriños (60.3%), seguido de o frotas rectal (13.2%). Entre os pacientes que desenvolveron infección (n=264), a infección máis frecuente foi a ITU (73.5%), seguida da respiratoria (12.9%) e a infección intra-abdominal (5.3%). Un total de 44 persoas desenvolveron unha bacteriemia e en 33 persoas a infección presentouse como shock séptico. A puntuación da escala APACHE II foi calculado en 68 pacientes con un score medio de 14.76 ± 6.83 . (Táboa 2).

Táboa 2. Características específicas de pacientes con infección KP_{OXA48}

Infección (1ª)	N=264 (65.2%)
Tipo Infección	
ITU	194 (73.5%)
Pel e partes brandas	5 (1.9%)
Infección sitio qx	5 (1.9%)
Infección respiratoria	34 (12.9%)
Infección intraabdominal	14 (5.3%)
Infección osteoarticular	1 (0.4%)

Características diferenciáis entre pacientes con infección vs. colonización por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemasas tipo OXA-48

Outras	11 (4.2%)
Orixe da bacteriemia (N = 44)	BRC = 2 Sen foco = 5 2ª = 37
Presentación da Infección como choque séptico	33
APACHE II o día do dx de infección (N=68)	14.76±6.83 (4-32)
Tto AB eficaz	160
Nº AB eficaces usados:	
1	46(28.8)
2	88(55)
3	21(13.1)
4	3(1.9)
5	1(0.6)
CB a doses altas (N=165)	97 (58.8)
Control do foco (N=246)	57 (23.2)
Desenvolvemento de:	
- Sepsis grave	55
- Insuficiencia renal	94
- Reacciones medicamentosas	8

O control do foco de infección conseguiuase en 57 pacientes dos 246 nos que foi estudada esta variable (23,2%).

Tan só un 60.6% de pacientes con infección recibiron tratamento con ≥ 1 antibiótico eficaz: en monoterapia o 28.8%, biterapia con dúas drogas activas o 55% e o uso de 3 antibióticos activos o 13,1%.

Faleceron 115 (28,4%) pacientes, dos cales en 33 casos o falecemento foi relacionado coa infección. A estancia media foi de 73.8±105.9 días. O tempo medio de seguimento foi de 23.7±11.1 meses. A descolonización conseguiuase só en 26 (7.3%) persoas.

4.2. Características microbiolóxicas

O primeiro illamento de KP_{OXA48} realizouse con maior frecuencia nunha mostra de ouriños (243, 60,3%), seguido de frotas rectal (53, 13,2%) e frotas perineal (26, 6,5%). Globalmente detectouse colonización anal/rectal no 75% (263/353) dos pacientes testados, perineal no 67% (215/322) e en exudado farínxeo no 33% (105/319). Dentro das mostras clínicas, observouse KP_{OXA48} con maior frecuencia foron os ouriños (302 casos), seguido de mostras respiratorias (69 casos).

Táboa 3. Características microbiolóxicas

Primeiro illamento positivo (N=403)				<0.001
• Frote nasofarínxeo	4(1.0)	0 (0.0)	4(2.9)	
• Frote perineal	26 (6.5)	6(2.3)	20(14.3)	
• Frote rectal	53(13.2)	17(6.5)	36(25.7)	
• Mostras respiratorias	29(7.2)	24(9.1)	5(3.6)	
• Ouriños	243(60.3)	175(66.5)	68(48.6)	
• Sangue	23(5.7)	23(8.7)	0	
• Úlcera por presión	8(2.0)	4(1.5)	4(2.9)	
• Ferida cirúrxica	1(0.2)	1(1.5)	0	
• Outros	16(4.0)	13(4.9)	3(2.1)	
Aumento CMI en AB previo (N=169)	47/169 (27.8)	45/139 (32.4)	2/30 (6.7)	0.004

Todas as cepas incluídas no estudo pertencían o clon ST-15. A caracterización xenómica de dita cepa foi publicada ⁽¹⁷⁾. Na maioría de pacientes recuperouse un illamento de KP_{OXA48} considerando como sensible á carbapenems segundo os criterios CLSI e EUCAST. Unha grande proporción de microorganismos foron sensibles a imipenem, cunha CMI ≤ 1 mg/L en

139 (4,3%) casos e unha CMI = 2 mg/L en 115 (43,1%) casos. Nos 83 casos restantes o illamento expresou unha CMI a imipenem \geq 4 mg/L, observándose unha CMI a imipenem \geq 8 mg/L no 17,2% (58/337) dos casos. En canto a sensibilidade de KP_{OXA48} a meropenem: o 43,3% (78/180) dos illamentos expresou unha CMI \leq 1mg/l, mentres que o 23,9% (43/180) presentaran unha CMI \geq 8mg/L.

4.3. Características diferencias clínicas e epidemiolóxicas dos pacientes con infección vs. colonización

Ao comparar as características dos episodios de infección vs. colonización, non observamos diferencias significativas en canto a media de idade (75.92 \pm 14.32 vs. 73.60 \pm 17.51; p=0.371) e no sexo (mulleres: 51.1% vs. 59.6%; p=0.105) dos pacientes. O grado basal de funcionalidade tamén foi similar en ambos grupos; é dicir, o estado previo de mobilidade (p=0.219), a funcionalidade para ABVD (p=0.857) e o índice medio de Barthel (47.95 \pm 41.19 vs. 46.88 \pm 40.26; p=0.959) non supuxeron factores de diferenciación para o desenvolvemento de infección.

A media de ingresos previos ao diagnóstico foi maior nas persoas infectadas (1,43 \pm 1,81 vs. 0,79 \pm 1,23, p<0.001). O índice medio de Charlson tamén foi significativamente mais alto en caso de infección (2,84 \pm 2,10 vs. 2,52 \pm 2,38, p=0.027). As principais comorbidades asociadas o desenvolvemento de infección foron a enfermidade renal crónica (38% vs. 28%, p=0.047), a diabetes mellitus (30,7% vs. 22,1%; p=0.068) e a hepatopatía crónica (7,2% vs. 2,9%; p=0.073). A inmunosupresión (22% vs. 13,6%; p=0.041) asociouse con infección, sobre todo no caso de uso previo de corticosteroides (17% vs. 9,4%; p=0.036).

Entre os procedementos previos invasores realizados nos 3 meses previos, destacan as diferencias en canto a cateterización urinaria: 143 (54.2%) de pacientes con infección foran sometidos a algún tipo de sondaxe/catéter urinario, fronte o 55 (39%) dos casos sen infección (p=0.004)

Un maior porcentaxe de pacientes que sufriron infección fronte os que non, recibiran un tratamento recente con antibióticos (72.3% vs. 27%; p<0.001). A distribución dos distintos tipos de antibióticos entre os episodios de infección e colonización especificase na táboa 3.

Táboa 4. Distribución distinta antibioterapia entre os episodios de infección e colonización

	Total	Infección	Colonización	P
Antibioterapia nos 3 meses previo	229 (56.5%)	191(72.3)	38(27.0)	<0.001
- Penicilina	24(5.9)	21(8.0)	3(2.1)	0.018
- Penicilina +inhibidores de betalactamasas	105(25.9)	93(35.2)	12(8.5)	<0.001
- Cefalosporinas	73(18)	64(24.2)	9(6.4)	<0.001
- Ertapenem	29(7.2)	27(10.2)	2(1.4)	0.001
- Imipenem/MP	56(13.8)	50(18.9)	6(4.3)	<0.001
- Quinolonas	99(24.4)	87(33.0)	12(8.5)	<0.001
- TMP-SX	11(2.7)	9(3.4)	2(1.4)	0.343
- Fosfomicina	18(4.4)	16(6.1)	2(1.4)	0.031
- AGs	21(5.2)	19(7.2)	2(1.4)	0.012
- Colistina	5(1.2)	4(1.5)	1(0.7)	0.662
- Linezolid	38(9.4)	32(12.1)	6(4.3)	0.010
- Glucopéptidos	25(6.2)	19(7.2)	6(4.3)	0.241
- Daptomicina	13(3.2)	11(4.2)	2(1.4)	0.235

4.4. Mortalidade e diferencias prognosticas en función da presenza de infección ou colonización

Faleceron 115 (28,4%) pacientes, dos cales 33 foi relacionado coa infección. O tempo medio transcorrido ata a morte foi de 64.9 ± 109.6 días (mediana: 30; RIQ [25-75]: 14-59). En total, 60 pacientes faleceron nos primeiros 30 días tras a detección de infección ou colonización. A mortalidade global foi do 32.7% nos pacientes con infección fronte o 20.9% en non-infección ($p=0.013$). A mortalidade nos primeiros 30 días foi similar en ambos grupos (42,15.9% en infección vs. 18, 12.8% en colonizados; $p=0.396$).

A estancia media foi de 73.8 ± 105.9 días. Unha maior porcentaxe de persoas infectadas desenvolveron insuficiencia renal durante o ingreso: 79/262 (30.2%) fronte a 15/107 (14%); $p=0.001$. Pola contra, a estancia media ($p=0.333$) e o grado de deterioro funcional á alta ($p=0.948$) foi similar en ambos grupos.

O tempo medio de seguimento foi de 23.7 ± 11.1 meses. Corenta e seis persoas (17.4%) presentaron máis dunha infección por *KP_{OXA48}* durante o período de seguimento: 38 presentaron 1 episodio de re-infección, 7 presentaron 2 episodios e 1 presentou 4 episodios de re-infección por *KP_{OXA48}*. a mediana de tempo dende a primeira á segunda infección foi de 57.5 días (6-753). Os tipos de infección máis frecuente no caso de re-infeccións foron novamente a infección urinaria (73.9%), seguido da infección do tracto respiratorio (8.7%).

No seguimento a longo prazo, en 169 pacientes solicitáronse novas mostras para estudo microbiolóxico, nas que se illou outra vez *KPOXA-48*. Ao comparar a evolución da sensibilidade de *KPOXA-48*, obsérvase un aumento nas concentracións mínimas inhibitorias (CMI) respecto ao primeiro illamento nun 30,2% dos casos de infección vs. 14% dos casos de colonización ($p=0.001$). (Táboa 4)

Táboa 5. Mortalidade e prognóstico

Variable	Total	Infección	Colonización	P
Mortalidade 30 días	114/402 (28.4%)	86/263 (32.7)	28/139 (20.1)	0.008
Mortalidade relacionada	33	33	0	<0.001
Deterioro funcional ao alta	76/251 (30.3%)	52/171 (30.4)	24/80 (30.0)	0.948
Ingreso en residencia ao alta	65 (26.7%)			
Descolonización	26/358 (7.3%)	14/234 (6.0)	12/124 (9.7)	0.043
Tempo de seguimento (meses)	23.65 ± 11.13 (Md 22 de 1 a 59)			
Estancia media (meses)	2.42 ± 3.47 (Md 1.15 de 0.3 a 29.80)			
- Estancia media colonizados (m)	82p: 3.23 ± 5.04 (Md 1.16 de 0.1 a 29.80)			
- Estancia media infectados (meses)	197p: 2.26 ± 2.73 (Md 1.25 de 0.03 a 20.26)			
Desenvolvemento insuficiencia renal		15 (14%)	79 (30%)	0.001
Mortalidade 30 días		28 (20.1%)	86 (32.7%)	0.008
Déficit funcional o alta		24 (30%)	52 (30.4%)	1.000
ERC		40 (28.4%)	101 (38.3%)	0.049
Malnutrición		48 (42.5%)	65 (57.5%)	0.047
Inmunosupresión		19 (13.6%)	58 (22%)	0.046
Atb previa		38 (69.1%)	191 (90.5%)	0.001
Seguimento a longo prazo: Número de reinfeksi3ns	1.22 ± 0.554 (Md 1 de 1 a 4)			
¿Desenvolveu sepsis grave/shock	55/371 (14.8)	50/262 (19.1)	5/109 (4.6)	<0.001

séptico dende o primeiro illamento e durante el ingreso?				
Desenvolvemento de IR en ingreso	94/369 (25.5)	79/262 (30.2)	15/107 (14.0)	0.001
Desenvolvemento de Resistencias antimicrobianas	8/371 (2.2)	6/261 (2.3)	2/110 (1.8)	1.000

5. DISCUSIÓN

O presente estudo reflexa as características clínicas e epidemiolóxicas dunha ampla cohorte de pacientes portadoras de *K. pneumoniae* produtora de carbapenemasas tipo OXA-48. As principais conclusións foron:

- a) A adquisición de KP_{OXA-48} prodúcese principalmente nunha poboación de pacientes anciás, con múltiples comorbilidades e un alto grao de dependencia funcional
- b) A presenza de infección asóciase a inmunosupresión e insuficiencia renal; así como a procedementos invasores e o uso previo de antimicrobianos
- c) Os pacientes con infección teñen un peor pronóstico
- d) No seguimento a longo prazo, son frecuentes as reinfeccións e o deterioro na sensibilidade a antibióticos inicialmente eficaces
- e) Poucos pacientes conseguen descolonizarse.

Segundo as nosas observacións, a adquisición de $KPOXA48$ produciuse fundamentalmente en pacientes con determinadas características: anciás, con comorbilidades importantes, alto grao de dependencia funcional, que foron sometidos a múltiples procedementos invasores e que recibiron antibioterapia previa.

Similar a outros estudos da literatura, a poboación deste estudo está composta por suxeitos portadores de KP_{OXA48} inclúe unha maioría de pacientes cunha idade media avanzada. A maior idade é una variable que xeralmente se asocia a adquisición de bacterias resistentes. López Dosil et al.⁽⁶⁾ compararon o desenvolvemento de infección ou colonización por EPC en dous hospitais de diferentes características en España. Incluíron un número significativo de pacientes anciás e procedentes de residencias xeriátricas e observaron que neste tipo de pacientes era máis frecuente presentar unha infección que a colonización sen infección.

A infección por KP_{OXA48} está frecuentemente precedida de colonización gastrointestinal, respiratoria ou urinaria. A colonización persiste unha media de 3 meses, pero en moitos casos pode ser maior⁽¹⁸⁾. Como a maior parte dos estudos da literatura foron realizados no contexto de abrocho ou en áreas endémicas, o risco de colonización e infección pola bacteria esta ás veces aumentada. Nun traballo feito nas UCIs de dous hospitais de Nova York⁽¹⁹⁾ a porcentaxe de colonización estivo entorno o 5% e noutro de Israel⁽²⁰⁾ o risco foi similar (5,4%). Un estudo publicado por Debby et al.⁽²¹⁾ suxeriu que este risco aumenta canto maior é o tempo de hospitalización mentres que a adquisición comunitaria e depreciable⁽²²⁾.

O noso estudo coincide ca literatura previa no feito de que o principal ámbito de adquisición de KP_{OXA48} é o nosocomial, seguido da derivada de coidados sanitarios (principalmente en residencias) e poucos casos de adquisición estritamente comunitaria. Pintos-Pascual et al.⁽⁵⁾ nun estudo publicado moi recentemente, acharon que os pacientes que adquiriran unha EPC nunha residencia de coidados socio-sanitarios tiñan con frecuencia unha infección; mentres que no caso de adquisición nosocomial, os pacientes adquiriran a EPC na UCI en relación con procedementos invasores e transplantes⁽⁵⁾.

Unha grande proporción de pacientes presentaron algún episodio de infección clínica no presente traballo (65%). A porcentaxe de pacientes con infección fronte a colonización varia na literatura entre o 30-60%, dependendo do tipo de hospital; de modo que estudos baseados en hospitais de media estancia e complexidade menor presentan unha maior porcentaxe de colonización^(6, 23), e pola contra en hospitais de maior complexidade a porcentaxe de infección respecto a colonización ascende, como e o caso do noso estudo e outros achados na literatura⁽²³⁻²⁵⁾. Outra posible explicación da grande proporción de infeccións que nós observamos, é que na nosa institución non se fixo un tamizaxe exhaustivo para detectar colonización a todo o conxunto de pacientes. Aínda que a vixilancia epidemiolóxica de microorganismos multi-resistentes sí foi levada a cabo de forma sistemática nas Unidades de Críticos, non se realizou un tamizaxe a pacientes no servizo de Urgencias no momento de ingreso, nin nas salas de hospitalización medicas ou cirúrxicas, salvo no caso de contactos dunha colonización coñecida.

Dende un punto de vista microbiolóxico, o primeiro illamento positivo de KP_{OXA48} observouse con maior frecuencia nunha mostra de ouriños (nunha porcentaxe maior en pacientes con infección que naqueles con colonización). O illamento de KP_{OXA48} nunha mostra clínica no implica necesariamente a presenza de infección. Con frecuencia é difícil distinguir entre infección ou colonización cando se trata por exemplo dunha mostra de esputo ou ouriños e sobre todo no caso de estas últimas, se proceden de pacientes con sondaxe urinaria, nos que o cultivo positivo pode producirse no contexto de unha bacteriuria asintomática. Neste sentido, un estudo publicado polo Hospital San Carlos de Madrid⁽²⁴⁾, conclúe que algúns dos factores de risco que poderían ser útiles para diferenciar a infección urinaria da bacteriuria asintomática serían ser portador dun catéter urinario permanente, a enfermidade vascular periférica e a duración do ingreso.

As infeccións do tracto urinario (ITU) son no noso estudo, ao igual que na maioría de estudos publicados, as formas clínicas máis frecuentes de infección por KP_{OXA48}, seguidas das respiratorias. Tamén son frecuentes as infeccións de pel e partes brandas, bacteriemia e infeccións intraabdominais^(5, 6, 25). Pintos-Pascual et al.⁽⁵⁾ suxeriron que as ITU por KP_{OXA48} prodúcense principalmente en relación a coidados sanitarios e, ademais, que este tipo de infección relaciónanse co desenvolvemento de seps e a posibilidade de reinfección.

Segundo os nosos resultados, o estado de inmunosupresión de base e a enfermidade renal crónica asócianse o desenvolvemento de infección. Sen embargo, o transplante en concreto, tanto de órgano sólido como de medula ósea, non supuxo un maior risco, probablemente pola alta taxa de colonización post-transplante que fai que as diferenzas non sexan significativas. Pola contra, na literatura áchanse varios traballos que sí o definen como factor de risco, especialmente no período inmediato postransplante, que é o período de máxima inmunosupresión^(26, 27).

En relación con outro tipo de factores de risco, un recente meta-análise conclúe que pacientes con enfermidades neurolóxicas, traqueostomía previa, con catéter venoso central e con sonda nasogástrica teñen maior risco de infección por EPC⁽²⁸⁾. A nutrición enteral tamén se inclúe entre os factores de risco, posiblemente pola fragilidade das membranas mucosas do tubo dixestivo, a modificación ou translocación bacteriana da flora intestinal e á circulación xeral que este tipo de nutrición provoca no tracto gastrointestinal⁽²⁹⁾.

Características diferenciáis entre pacientes con infección vs. colonización por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemasas tipo OXA-48

No noso traballo estudouse o impacto de diferentes cirurxías nos 3 meses previos ao diagnóstico na hora de desenvolver colonización ou infección por KP_{OXA48} . Resultou ser só a cirurxía ortopédica e traumatolóxica a estatisticamente significativa para a infección, e non a cirurxía en xeral. Pola contra, na literatura encóntrase varios estudos nos que a cirurxía resultou ser factor de risco de infección no análise multivariado e univariado^(21, 30, 31).

A relación entre o consumo de antibióticos e o aumento no risco de colonización ou infección por bacterias resistentes parece claramente demostrada con anterioridade. Do total de 405 pacientes do noso traballo 229 (56,5%) recibiran antibióticos previa a adquisición de KP_{OXA48} . A terapia máis utilizada foi a combinación de penicilina e inhibidores de betalactamasas, seguida das quinolonas. A toma destes antibióticos e de cefalosporinas, carbapenems, fosfomicina, aminoglucósidos e linezolid supuxeron factores de risco no desenvolvemento de infección ($p < 0,001$). Desgraciadamente, a exposición previa a antibióticos é unha variable que se define de forma moi heteroxénea na literatura, o que dificulta a comparación de resultados. A definición do tempo de exposición pode variar entre os 14 días previos ao diagnóstico nos casos de infección⁽²⁹⁾, os 30 días ou durante a hospitalización⁽⁸⁾, ou ata considerar os 3-6 meses previos⁽³²⁾. No presente estudo considerouse a exposición durante os 3 meses previos á colonización/infección. Esta variable foi tamén categorizada en función do tipo de antibiótico e tamén se valorou o número de días de exposición por cada categoría, o que nos permitiu a súa análise dende unha perspectiva máis ampla e comparable.

Entre os antibióticos máis utilizados encontramos por orde de frecuencia: a combinación de penicilina-inhibidores de betalactamasas, quinolonas, cefalosporinas e carbapenems. En cada unha destas categorías observamos unha asociación estatisticamente significativa entre o uso de antibióticos e infección. Non así, entre os días de duración da exposición a antibióticos e a infección ;probablemente porque a mostra non foi suficientemente ampla para alcanzar poder estatístico. Nun estudo publicado en Colombia, o uso previo de piperacilina-tazobactam foi asociado a infección por KP_{OXA48} , mentres que as quinolonas non⁽²⁹⁾. Segundo un estudo de casos e controis de Kwak et al.⁽³³⁾, tamén o uso previo de carbapenems e de cefalosporinas foron factores de risco na adquisición de KPC, mentres que no que respecta o uso de quinolonas establece unha asociación preventiva para adquisición da mesma. Pola contra, en case toda a literatura restante, as fluoroquinolonas constitúen un claro factor de risco⁽³⁴⁾. No análise multivariado feito de Dautzenberg et al.⁽³⁵⁾, identificouse o uso de fluoroquinolonas nos 30 días previos como o único factor de risco para adquisición de KP_{OXA48} .

Moitos outros estudos da literatura reportaron que a toma de carbapenems desempeñan un papel máis importante no colonización/infección^(29, 34, 36). Os resultados de Hilliquin et al. suxiren que as cefalosporinas de terceira xeración administradas no mes previo ao ingreso parecen protexer, mentres que os betalactámicos con actividade anaeróbica durante o ingreso asociáronse con maior risco de colonización. Unha posible explicación é que preservar a microbiota anaeróbica pode ser moi importante para previr a adquisición de microorganismos multirresistentes e a consecuentemente infección⁽⁸⁾. Shimasaki et al., observan a asociación do consumo previo de carbapenems cunha relativa abundancia de KPC na microbiota intestinal e constataron que o incremento da colonización intestinal asociábase co risco de bacteriemia por este microorganismo⁽³⁷⁾.

Hussein et al. ⁽³⁸⁾, conclúen que tanto o uso previo de macrólidos coma a exposición a antibioterapia de máis de 14 días de duración supoñen un importante factor de risco no desenvolvemento de bacteriemia. Apoiando os nosos resultados, tamén os glicopéptidos resultaron ser factores de risco independentes para a aparición posterior de infección na literatura ^(29, 33, 39), mentres que nun estudo realizado en idade pediátrica non se encontrou esta relación ⁽⁴⁰⁾.

En relación cos factores prognósticos, os nosos resultados reflicten que a presenza de infección condiciona un prognóstico significativamente peor, condicionado por un maior deterioro da función renal durante o ingreso ou unha maior mortalidade, respecto as cifras obtidas en pacientes con colonización que non presentaron infección. Aínda así, as cifras de mortalidade global (28%) non son tal altas como as esperadas, considerando a vulnerabilidade da poboación estudada. A mortalidade os 30 días observada foi significativamente maior nos casos de infección que nos de colonización: 32,7% e 20,1% respectivamente. A cifra de mortalidade recollida nun estudo previo en pacientes anciás con bacteriemia por KP_{OXA48} foi do 50%, mentres que en persoas soamente colonizadas foi só do 18,8% ⁽⁴¹⁾. Outros traballos que inclúen pacientes na UCI e con infección de adquisición nosocomial, ofrecen resultados similares, cun 32-35% de falecementos e cunha mortalidade en pacientes con colonización maior que en pacientes non colonizadas ⁽²¹⁾. En contra da maior parte da literatura, Wiener-well et al. ⁽²⁰⁾, indicaron que a mortalidade non foi significativamente diferente entre colonización e infección (1/16 6%, 3/32 9%), dato probablemente explicado polo pequeno tamaño da mostra.

As infeccións por enterobacterias produtoras de carbapenemasas asóciase con resultados adversos, en gran parte, pola falta dun tratamento antibiótico eficaz das mesmas. O rango de mortalidade é amplo porque se recollen datos de poboacións heteroxéneas e de diferente severidade. De modo parecido os nosos resultados, as taxas de mortalidade en pacientes portadores de EPC (a maioría KP_{OXA48}), dun estudo levado a cabo en 34 centros en España son relativamente baixas (20%), probablemente debido a alta porcentaxe de pacientes con ITU que se inclúen ⁽²⁵⁾. No caso de infeccións respiratorias e de bacteriemia as taxas de mortalidade son maiores ⁽⁵⁾. Nun estudo tamén realizado en España en infeccións por EPC, a antibioterapia inicial eficaz resulta ser un factor protector, mentres que a idade das pacientes, os altos índices de co-morbilidade, o foco de infección, choque séptico, e a persistencia da infección durante máis de 7 días son factores de risco de maior mortalidade ⁽¹⁸⁾.

O seguimento a longo prazo realizado polo noso grupo foi de 22 meses de media en 169 pacientes, e baseouse en revisar o número de reinfeccións, eliminación ou persistencia de colonización, evolución da sensibilidade á terapia antibiótica, deterioro funcional o alta, ingresos en residencias e mortalidade. Son poucos os traballos publicados sobre vixilancia posterior o ingreso de KP_{OXA48} en España, pois son máis habituais os estudos puntuais de abrochos (como o presente estudo) e os de prevalencia.

O 17% das pacientes no noso estudo presentaron máis dun episodio de infección durante o seguimento. A porcentaxe de re-infeccións pode chegar segundo algúns traballos ata o 30%, aínda que esta cifra tan alta podería estar en relación con que só se inclúan infeccións do trato urinario, no que a probabilidade de reinfeccións acostuma a ser maior que noutros focos pola persistencia da bacteriuria ⁽⁴²⁾.

Características diferenciáis entre pacientes con infección vs. colonización por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemasas tipo OXA-48

Especialmente preocupante resulta a observación durante o seguimento dos nosos casos, do incremento progresivo da CMI a antibióticos inicialmente eficaces nos illamentos posteriores de KP_{OXA48}. Esta observación podería estar relacionada en parte ca necesidade de antibioterapia posterior en pacientes que continúan con colonización (aínda que este factor non foi directamente estudado) e que isto condicionara a adquisición de novas resistencias, empeorando aínda máis o pronóstico dos pacientes. Nunha revisión sistemática recente que analiza o efecto da CMI a carbapenems sobre a mortalidade os 30 días en pacientes con bacteriemia por enterobacterias, achouse un maior risco de morte co incremento por cada dilución da CMI a meropenem (OR = 1.51, 95% CI 1.06-2.15) e un incremento significativo na mortalidade dos pacientes infectados con microorganismos que expresaron unha CMI a meropenem $\geq 2\text{mg/L}$ ⁽⁴³⁾. De igual modo, nun estudo previo de pacientes con bacteriemia causada por microorganismos produtores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) mostrou unha correlación entre as crecentes CMI a ertapenem e un aumento no risco de mortalidade, independentemente do carbapenem utilizado para tratar a infección ⁽⁴⁴⁾.

A pesar dos intentos realizados ao inicio do abrocho con medidas de descolonización universais, poucas pacientes conseguen descolonizarse, probablemente pola persistencia de factores de risco non modificables que perpetúan o estado de portador. A persistencia prolongada do estado de portador é un feito constatado na literatura e se exploraron distintas estratexias de descolonización intestinal, como a descontaminación selectiva do tracto dixestivo, o uso de probióticos ou o transplante fecal, con diferentes resultados. As guías clínicas ⁽⁴⁵⁾ recentemente publicadas da Sociedade Europea de Enfermidades Infecciosas e Microbioloxía Clínica, ESCMID-EUCIC (European Committee on Infection Control (EUCIC)) sobre a descolonización de portadoras de bacterias multirresistentes, os expertos desaconsellan a descolonización rutineira no caso das portadoras de enterobacterias resistentes a carbapenems. Pola contra, unha revisión ⁽⁴⁶⁾ destaca a importancia de identificar e eliminar o estado de colonización para previr a infección. Un traballo ⁽⁴⁷⁾ examinou a antibioterapia combinada de gentamicina e polimixina E fronte o uso do placebo como posible tratamento para a descolonización oral de KPC. Os resultados ofreceron unha descolonización no 61,1% e un 16,1% respectivamente as 2 semanas, e se mantiveron as cifras ata as 6 semanas posteriores. Noutro estudo ⁽⁴⁸⁾, os resultados foron similares, engadindo que tamén a colistina conseguiu un 50% de descolonización.

O noso estudo presenta varias fortalezas. Aporta datos dunha área endémica sobre as características dos pacientes con infección por KP_{OXA48} que poden contribuír a diminuír o risco de desenvolvemento de infección en pacientes con colonización previa coñecida. En primeiro lugar, trátase dunha mostra homoxénea en canto o microorganismo causante. En segundo lugar, o tamaño da mostra é significativo cun amplo número de pacientes e estuda diferentes tipos de infección. Ademais, inclúe pacientes procedentes de todas as unidades hospitalarias (non só pacientes de UCI), así como unha ampla mostra de casos procedentes de residencias de anciás, o que implica que os resultados sexan máis representativos da poboación xeral.

Existen algunhas limitacións neste traballo. As propias dun estudo retrospectivo observacional. Os datos de inicio e fin dos factores de risco non estaban dispoñíbeis para toda a mostra, polo que non puidemos analizar a relación temporal entre o diagnóstico de colonización, factores de risco e infección. Asumiuse que todos os casos adquiridos foron durante a realización do estudo clínico, mentres que poderían ter adquirido a colonización ou a infección previamente a estancia hospitalaria. Microbiolóxicamente, só se estudaron os casos

de KP_{OXA-48}, e por tanto se excluíron outras carbapenemasas de menor incidencia e non se poderá xeneralizar a outras especies.

En resumo, este estudo aporta sobre as características epidemiolóxicas de pacientes con colonización por KP_{OXA48} e os factores clínicos asociados ao desenvolvemento de infección. Estes factores poderían ser considerados prospectivamente para estimar a probabilidade de infección por KP_{OXA48} en diferentes situacións clínicas. As conclusións deste estudo suxiren a posibilidade de facer un tamizaxe para identificar pacientes en alto risco de infección, que permitiría poñer en marcha medidas preventivas e iniciar unha terapia eficaz precozmente. Estes e outros aspectos poderían terse en conta no deseño de futuros estudos.

Táboa 4. Conclusións. Variábeis estatisticamente significativas.

	Total	Infección	Colonización	p
Servizo de ingreso inicial (n=302)	Medicina Interna 163 (54%) UCI (16,9%)	N=219	N=83	0.042
Servizo de ingreso ó diagnóstico de KPoxa-48 (N=303)	U. Críticos	220	83	0.003
	Planta médica 221 (72.9%)	22 (10.0)	20 (24.1)	
	Planta cirúrxica 40 (13.2%)	171 (77.7)	50 (60.2)	
		27 (12.3)	13 (15.7)	
Media de ingresos previos ao diagnóstico	1.21 ± 1.66 (Md 1; 0-10)	1.43±1.81	0.79±1.23	<0.001
Charlson	2.73 ± 2.20 (Md 2 de 0 a 13)	2.84 ±2.10	2.52 ±2.38	0.027
Charlson corrixido por idade	6.53 ± 2.78 (Md 7 de 0 a 15)	6.70±2.60	6.20±3.08	0.043
Malnutrición	113 (28.1%)	65(24.7)	48(34.5)	0.037
ERC (Crp > 1,2 mg/dl o FGE < 60 ml/min/1,73 m2)	141 (34.8%)	101(38.3)	40(28.4)	0.047
Inmunosupresión	77 (19.1%)	58(22.0)	19(13.6)	0.041
Tratamento crónico con corticoides	58 (14.4%)	45(17.0)	13(9.4)	0.036
EDA con intervencionismo	16 (4%)	15 (5,7)	1 (0,7)	0.014
PIC	24 (5.9%)	11(4.2)	13(9.2)	0.040
Catéter urinario	198 (48.9%)	143(54.2)	55(39.0)	0.004
Sonda urinaria	197 (48.6%)	142(53.8)	55(39.0)	0.005
Cirurxía OT	20 (4.9%)	15(5.7)	2(1.4)	0.042
Primeiro illamento positivo (N=403)				<0.001
Ouriños	243 (60,3%)	175 (66,5%)	68 (48,6%)	
Aumento CMI en AB previo (N=169)	47/169 (27.8)	45/139 (32.4)	2/30 (6.7)	0.004
¿Desenvolveu sepe grave/shock séptico?	55/371 (14.8)	50/262 (19.1)	5/109 (4.6)	<0.001
Desenvolvemento de IR en ingreso	94/369 (25.5)	79/262 (30.2)	15/107 (14.0)	0.001
Mortalidade 30 días	114/402 (28.4%)	86/263 (32.7)	28/139 (20.1)	0.008
Mortalidade relacionada	33	33	0	<0.001
Descolonización	26/358 (7.3%)	14/234 (6.0)	12/124 (9.7)	0.043
Atb previa		38 (69.1%)	191 (90.5%)	0.001

6. CONCLUSIÓNS

- A colonización por *K. pneumoniae* produtora de OXA-48 prodúcese en pacientes anciáns con importantes comorbilidades e alto grao de dependencia funcional, sometidas a múltiples procedementos invasores e antibioterapia previa.
- A presenza de infección esta asociada a desnutrición, inmunosupresión por tratamento crónico con corticoides e a enfermidade renal crónica. Tamén a cirurxía previa ortopédica e traumatolóxica, EDA con intervencionismo, PIC, catéter urinario e a sonda urinaria resultaron ser factores de risco de infección.
- A antibioterapia nos 3 meses previos con penicilina, penicilina + inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas, ertapenem, imipenem, merapenem, fosfomicina, aminoglucósidos e linezolid tamén resultaron ser factores de risco.
- Pacientes con infección presentaran unha maior mortalidade.
- No seguimento a longo prazo, foron frecuentes as reinfeccións e o deterioro na sensibilidade a antibióticos inicialmente eficaces.
- Un pequeno porcentaxe de pacientes lograran a descolonización.

As conclusións deste estudo suxiren que se podería facer un tamizaxe para identificar pacientes de alto risco, e axudar ao persoal clínico e epidemiolóxico hospitalario a estimar a probabilidade de infección por KP_{OXA48} en diferentes situacións, así como iniciar as medidas preventivas e terapéuticas precozmente. Estes e outros aspectos poderían terse en conta no deseño de futuros estudos.

7. AGRADECEMENTOS

Gustáriame agradecerlle a todas as persoas que me axudaron na elaboración deste traballo, pero especialmente:

A Lola, a miña cotitora, que me axudou en toda a elaboración do traballo sempre de unha forma moi próxima e animosa, pese as circunstancias adversas que aconteceron durante os últimos meses. Tamén agradecerlle a boísima acollida, amigábel e educativa, que tiveron por Lola e por todo o Servizo de Enfermidades Infecciosas do Hospital Clínico de A Coruña antes de ter sequera este proxecto xuntas.

A Ana Bermejo, titora do traballo e por suposto amiga. Grazas por interesarte neste traballo, sabendo que non está relacionado estreitamente co teu ámbito, e por axudarme na súa realización con ánimo e bos consellos.

A miña nai por verme axudado a escribir este traballo cunha linguaxe inclusiva e por verme animado e apoiado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Paciel D SV, Prieto J, Vignoli R, Medina J, Eduardo, et al. Enterobacterias productoras de KPC. Tendencias en Medicina 2011.
2. Williams P TJ. The pathogenicity of *Klebsiella pneumoniae*. Rev Med Microbio 1990.
3. Rojo V, Vázquez P, Reyes S, Puente Fuertes L, Cervero M. [Risk factors and clinical evolution of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in a university hospital in Spain. Case-control study]. Rev Esp Quimioter. 2018;31(5):427-34.
4. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Semin Respir Crit Care Med. 2015;36(1):74-84.
5. Pintos-Pascual I, Cantero-Caballero M, Munez Rubio E, Sanchez-Romero I, Asensio-Vegas A, Ramos-Martinez A. [Epidemiology and clinical of infections and colonizations caused by Enterobacteriales producing carbapenemasas in a tertiary hospital]. Rev Esp Quimioter. 2020.
6. Lopez-Dosil M, Bischofberge C, Saez D, Garcia-Picazo C. [Epidemiology of the carbapenemase-producing Enterobacteriaceae spread in a community acute hospital and a non-acute rehabilitation hospital in Madrid]. Rev Esp Quimioter. 2017;30(6):458-63.
7. Schwartz-Neiderman A, Braun T, Fallach N, Schwartz D, Carmeli Y, Schechner V. Risk Factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) Acquisition Among Contacts of Newly Diagnosed CP-CRE Patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(10):1219-25.
8. Hilliquin D, Le Guern R, Thepot Seegers V, Neulier C, Lomont A, Marie V, et al. Risk factors for acquisition of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* among contact patients: a multicentre study. J Hosp Infect. 2018;98(3):253-9.
9. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz, Madrid 2015.
10. Ramos Merino GV, Naveiras Díez, Gómez Longueira, Fernández Rodríguez, Castelo Corral, Sánchez Vidal, Míguez Rey, Sousa Regueiro. **Características diferenciales de los pacientes infectados versus colonizados por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo OXA-48.** *Unidad de Enfermedades Infecciosas Complejo Hospitalario Universitario A Coruña; Servicio de Microbiología Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.*
11. Asensio A, Cantero M, Shaw E, Vergara-Lopez S. Control strategies for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at different levels of the healthcare system. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32 Suppl 4:61-6.
12. McCabe WR JG. Gram-negative bacteriemia. Etiology and ecology. Arch Intern Med 1962.
13. Charlson. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. 1987.
14. Knaus. APACHE II: a severity of disease classification system. 1985
15. Horan AaD. Center for Disease Control and Prevention. 2008
16. Mervyn Singer CSD, Christopher Warren Seymour, et al. Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM⁴, Djillali Annane M, PhD⁵, Michael Bauer M, Rinaldo Bellomo M, Gordon

- R. Bernard M, Jean-Daniel Chiche M, PhD⁹, et al. The third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic shock 2016.
17. Li R, Cheng J, Dong H, Li L, Liu W, Zhang C, et al. Emergence of a novel conjugative hybrid virulence multidrug-resistant plasmid in extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST15. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105952.
 18. Pano Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32 Suppl 4:41-8.
 19. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, Patel G, Banach DB, Phillips M, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(8):809-17.
 20. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect*. 2010;74(4):344-9.
 21. Debby BD, Ganor O, Yasmin M, David L, Nathan K, Ilana T, et al. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1811-7.
 22. 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.
 23. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. No 4. Volumen 24. Abril 2018. .
 24. Lopez-Gonzalez L, Candel FJ, Vinuela-Prieto JM, Gonzalez-Del Castillo J, Garcia AB, Pena I, et al. Useful independent factors for distinguish infection and colonization in patients with urinary carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolation. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(6):450-7.
 25. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernandez-Martinez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect*. 2016;72(2):152-60.
 26. Qureshi ZA, Syed A, Clarke LG, Doi Y, Shields RK. Epidemiology and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3100-4.
 27. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(12):1099-106.
 28. 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):23.
 29. Gomez Rueda V, Zuleta Tobon JJ. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-case-control study. *Colomb Med (Cali)*. 2014;45(2):54-60.
 30. Akturk H, Sutcu M, Somer A, Aydin D, Cihan R, Ozdemir A, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(2):134-40.

31. Kofteridis DP, Valachis A, Dimopoulou D, Maraki S, Christidou A, Mantadakis E, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: a case-case-control study. *J Infect Chemother*. 2014;20(5):293-7.
32. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1383-91.
33. Kwak YG, Choi SH, Choo EJ, Chung JW, Jeong JY, Kim NJ, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microb Drug Resist*. 2005;11(2):165-9.
34. Candevir Ulu A, Kurtaran B, Inal AS, Komur S, Kibar F, Yapici Cicekdemir H, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a serious threat in ICUs. *Med Sci Monit*. 2015;21:219-24.
35. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Greeff SC, Troelstra A, Bonten MJ. Risk factors for the acquisition of OXA-48-producing Enterobacteriaceae in a hospital outbreak setting: a matched case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(8):2273-9.
36. Wang Q, Zhang Y, Yao X, Xian H, Liu Y, Li H, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(10):1679-89.
37. Shimasaki T, Seekatz A, Bassis C, Rhee Y, Yelin RD, Fogg L, et al. Increased Relative Abundance of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* Within the Gut Microbiota Is Associated With Risk of Bloodstream Infection in Long-term Acute Care Hospital Patients. *Clin Infect Dis*. 2019;68(12):2053-9.
38. Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, Neuberger A, Shachor-Meyouhas Y, Oren I, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect*. 2013;83(4):307-13.
39. Jiao Y, Qin Y, Liu J, Li Q, Dong Y, Shang Y, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study. *Pathog Glob Health*. 2015;109(2):68-74.
40. Zhang Y, Guo LY, Song WQ, Wang Y, Dong F, Liu G. Risk factors for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):248.
41. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(10):972-6.
42. Onal U, Sipahi OR, Pullukcu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S, et al. Retrospective evaluation of the patients with urinary tract infections due to carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *J Chemother*. 2020;32(1):15-20.
43. O'Donnell JN, Rhodes NJ, Biehle LR, Esterly JS, Patel TS, McLaughlin MM, et al. Assessment of mortality stratified by meropenem minimum inhibitory concentration in patients with Enterobacteriaceae bacteraemia: A patient-level analysis of published data. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(2):105849.
44. Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: implications of ertapenem susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):2888-93.

45. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, Bragantini D, Eggimann P, Huttner BD, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(7):807-17.
46. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control.* 2016;44(5):539-43.
47. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(1):14-9.
48. Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, Hadad S, Neuberger A, Hussein K, et al. Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial. *Am J Infect Control.* 2013;41(12):1167-72.