



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA

ENTEROBACTERIAS *PRODUCTORAS DE* *CARBAPENEMASAS*

INCIDENCIA DE INFECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LAS DETECTADAS EN EL
COMPLEJO HOSPITALARIO DE VIGO EN EL AÑO 2018

AUTOR: CLARA CHAPELA VILLA - 6º MEDICINA

COTUTOR: VÍCTOR DEL CAMPO PÉREZ

TUTOR: VÍCTOR MANUEL ARCE VÁZQUEZ

DEPARTAMENTO: SERVICIO DE PREVENTIVA - HOSPITAL ÁLVARO CUNQUEIRO

CURSO ACADÉMICO: 2019/2020

CONVOCATORIA: JUNIO 2020

RESUMEN

HIPÓTESIS

La incidencia de infección y colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI) es importante, correspondiendo al nivel de endemia de nuestro país.

OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la frecuencia de las infecciones y colonizaciones por EPC detectadas en pacientes hospitalizados en el CHUVI durante el año 2018 y sus características clínicas y microbiológicas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar las distintas localizaciones de infección nosocomial y comunitaria detectadas en pacientes y sus diferencias etiológicas y características basales de los pacientes.
- Verificar la evolución de los pacientes y su resultado al alta, analizando la mortalidad y el estado de portador crónico.
- Comprobar la adopción de medidas preventivas para evitar la transmisión de estos microorganismos y el tiempo transcurrido desde el ingreso.
- Analizar separadamente la infección del lugar quirúrgico y las variables asociadas de los pacientes y estancias hospitalarias
- Determinar el número medio de cultivos microbiológicos realizados en el control de los pacientes y sus resultados según germen y localización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo de los casos de infección/colonización detectados en una cohorte de pacientes ingresados en el CHUVI en el año 2018. El número de casos incluidos es de unos 300 pacientes.

La Unidad de Epidemiología hospitalaria del Servicio de Medicina Preventiva de la EOXI de Vigo ha volcado los datos correspondientes a las identificaciones microbiológicas de EPC entre el 01/01/2018 y el 31/12/2018, así como los datos correspondientes al seguimiento del estado de portador, para los pacientes que permanecieron en dicho registro, realizando un único fichero, con datos anonimizados.

Dicho registro incluye información sobre edad, sexo, características clínicas de presentación del episodio de infección (localización, infección/colonización, origen probable), del microorganismo (género y especie, tipo de carbapenemasa, polimicrobiana) manejo hospitalario (hospitalización convencional o crítica, días de estancia, días de aislamiento), intervención quirúrgica (número y tipo), tratamiento específico y evolución (alta hospitalaria, exitus, estado de portador).

RESULTADOS

La muestra de 234 pacientes a analizar cuenta con un total de 635 muestras realizadas a los distintos ingresos, donde se demuestra una clara predominancia del germen *Klebsiella pneumoniae* como principal patógeno y de la forma comunitaria como principal vía de adquisición de la infección.

La causa más frecuente de esta infección fue la bacteriemia, seguida muy de cerca por la causa urinaria. El servicio que aventaja al resto en el número de ingresados es sin duda el de Medicina Interna y en cuanto al diagnóstico de dicho ingreso se encuentran tanto infecciones comunes como ITU, IRA y neumonía como otras tales como shock séptico, mediastinitis u oclusión intestinal.

Todas estas muestras se recogieron mediante diversos métodos entre los que predominan los exudados rectales por encima del resto como por ejemplo orina o sangre.

También se constató la presencia de la cepa OXA-48 en pacientes infectados mayoritariamente de nuevo por *Klebsiella pneumoniae*, coincidiendo este dato con la epidemiología de nuestro país.

CONCLUSIONES

La diseminación mundial de EPC y las crecientes tasas de resistencia supone un problema de salud pública a nivel mundial y el reto de adentrarnos en una era en la que no contemos con antibióticos ni siquiera para contraatacar infecciones consideradas banales en algún momento.

A esto tenemos que añadirle la desventaja de contar con escasa información sobre este tema más que con algunos estudios en modelos animales, in vitro o cohortes retrospectivos.

El problema principal se basa en el uso inapropiado continuado de los antimicrobianos por lo que atajar esta situación alarmante engloba dos pilares fundamentales: la sociedad y los profesionales de la salud.

RESUMO

HIPÓTESIS

A incidencia de infección e colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) no Complexo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI) é importante, correspondendo ao nivel de endemia do noso país.

OBXECTIVO PRINCIPAL

Coñecer a frecuencia das infeccións e colonizacións por EPC detectadas en pacientes hospitalizados no CHUVI durante o ano 2018 e as súas características clínicas e microbiolóxicas.

OBXECTIVOS SECUNDARIOS

- Analizar as distintas localizacións de infección nosocomial e comunitaria detectadas en pacientes e as súas diferenzas etiolóxicas e características basales dos pacientes.
- Verificar a evolución dos pacientes e o seu resultado ao alta, analizando a mortalidade e o estado de portador crónico.
- Comprobar a adopción de medidas preventivas para evitar a transmisión destes microorganismos e o tempo transcorrido dende o ingreso.
- Analizar separadamente a infección do lugar cirúrxico e as variables asociadas dos pacientes e estancias hospitalarias.
- Determinar o número medio de cultivos microbiolóxicos realizados no control dos pacientes e os seus resultados segundo xerme e localización.

MATERIAL E MÉTODOS

Trátase dun estudo descritivo dos casos de infección/colonización detectados nunha cohorte de pacientes ingresados no CHUVI no ano 2018. O número de casos incluídos é duns 300 pacientes.

A Unidade de Epidemioloxía hospitalaria do Servizo de Medicina Preventiva da EOXI de Vigo volcou os datos correspondentes ás identificacións microbiolóxicas de EPC entre o 01/01/2018 e o 31/12/2018, así como os datos correspondentes ao seguimento do estado de portador, para os pacientes que permaneceron no devandito rexistro, realizando un único ficheiro, con datos anonimizados.

Devandito rexistro inclúe información sobre idade, sexo, características clínicas de presentación do episodio de infección (localización, infección/colonización, orixe probable), do microorganismo (xénero e especie, tipo de carbapenemasa, polimicrobiana) manexo hospitalario (hospitalización convencional ou crítica, días de estancia, días de illamento), intervención cirúrxica (número e tipo), tratamento específico e evolución (alta hospitalaria, exitus, estado de portador).

RESULTADOS

A mostra de 234 pacientes a analizar conta cun total de 635 mostras realizadas aos distintos ingresos, onde se demostra unha clara predominancia do xerme *Klebsiella pneumoniae* como principal patóxeno e da forma comunitaria como principal vía de adquisición da infección.

A causa máis frecuente desta infección foi a bacteriemia, seguida moi de preto pola causa urinaria. O servizo que avanta ao resto no número de ingresados é sen dúbida o de Medicina Interna e en canto ao diagnóstico do devandito ingreso atópanse tanto infeccións comúns como ITU, IRA e neumonía como outras tales como shock séptico, mediastinitis ou oclusión intestinal.

Todas estas mostras recolléronse mediante diversos métodos entre os que predominan os exudados rectales por encima do resto como por exemplo ouriña ou sangue.

Tamén se constatou a presenza da cepa OXA-48 en pacientes infectados maioritariamente de novo por *Klebsiella pneumoniae*, coincidindo este dato coa epidemioloxía do noso país.

CONCLUSIÓNS

A diseminación mundial de EPC e as crecentes taxas de resistencia supón un problema de saúde pública a nivel mundial e o reto de penetrarnos nunha era na que non contemos con antibióticos nin sequera para contraatacar infeccións consideradas banais nalgún momento.

A isto temos que engadirlle a desvantaxe de contar con escasa información sobre este tema máis que con algúns estudos en modelos animais, in vitro ou cohortes retrospectivos.

O problema principal baséase no uso inapropiado continuado dos antimicrobianos polo que atallar esta situación alarmante engloba dous alicerces fundamentais: a sociedade e os profesionais da saúde.

ABSTRACT

HYPOTHESIS

The incidence of infection and colonization by carbapenemase-producing enterobacteria (EPC) in the Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI) is important, corresponding to the level of endemia in our country.

PRINCIPAL AIM

To know the frequency of EPC infections and colonizations detected in patients hospitalized at the CHUVI during 2018 and their clinical and microbiological characteristics.

SECONDARY AIMS

- To analyze the different locations of nosocomial and community infection detected in patients and their etiological differences and basal characteristics of the patients.
- To verify the evolution of patients and their outcome at discharge, analyzing mortality and chronic carrier status.
- To check the adoption of preventive measures to avoid the transmission of these microorganisms and the time elapsed since admission.
- Analyze separately the infection of the surgical site and the associated variables of the patients and hospital stays
- To determine the average number of microbiological cultures carried out in the control of patients and their results according to germ and location.

MATERIALS AND METHODS

This is a descriptive study of the cases of infection/colonization detected in a cohort of patients admitted to the CHUVI in 2018. The number of cases included is about 300 patients. The Hospital Epidemiology Unit of the Preventive Medicine Service of the EOXI in Vigo download the data corresponding to the microbiological identification of EPC between 01/01/2018 and 31/12/2018, as well as the data corresponding to the monitoring of the carrier status, for the patients who remain in the register, making a single file, with anonymized data. This record include information on age, sex, clinical characteristics of presentation of the infection episode (location, infection/colonization, probable origin), of the microorganism (genus and species, type of carbapenemase, polymicrobial), hospital management (conventional or critical hospitalization, days of stay, days of isolation), surgical intervention (number and type), specific treatment and evolution (hospital discharge, exitus, carrier status).

RESULTS AND FINDINGS

The sample of 234 patients to be analyzed has a total of 635 samples made at different admissions, where a clear predominance of the *Klebsiella pneumoniae* germ as the main pathogen and the community form as the main way of acquiring the infection is demonstrated. The most frequent cause of this infection was bacteremia, closely followed by the urinary cause. The service that surpasses the rest in the number of admissions is undoubtedly that of Internal Medicine, and as regards the diagnosis of this admission, there are both common infections such as UTI, ARI and pneumonia and others such as septic shock, mediastinitis and intestinal occlusion.

All these samples were collected by various methods among which rectal exudates dominate over the rest such as urine or blood.

The presence of the OXA-48 strain was also found in patients who were mainly re-infected with *Klebsiella pneumoniae*, coinciding with the epidemiology of our country.

CONCLUSIONS

The global spread of EPC and the increasing rates of resistance pose a global public health problem and the challenge of moving into an era where we do not have antibiotics to even counter infections that are considered banal at some point.

To this we have to add the disadvantage of having little information on this topic other than some studies in animal models, in vitro or retrospective cohorts.

The main problem is based on the continued inappropriate use of antimicrobials, so tackling this alarming situation involves two fundamental pillars: society and health professionals.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA.....	10
1.2. ENTEROBACTERIAS.....	11
1.3. RESISTENCIA BACTERIANA.....	13
2. CARBAPENÉMICOS.....	14
3. ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS.....	16
3.1. CARBAPENEMASAS.....	17
3.1.1. TIPOS DE CARBAPENEMASAS.....	18
3.1.1.1. CLASE A.....	19
3.1.1.2. CLASE D.....	19
3.1.1.3. CLASE B.....	20
3.2. PRINCIPALES CARBAPENEMASAS.....	21
3.2.1. KPC.....	21
3.2.2. NDM.....	22
3.2.3. OXA-48.....	22
3.3. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ESPAÑA.....	23
4. MÉTODOS DE DETECCIÓN DE CARBAPENEMASAS.....	24
4.1. FENOTÍPICOS.....	24
4.2. PROTEÓMICOS.....	25
4.3. INMUNOCROMATOGRAFÍA.....	25
4.4. MOLECULARES.....	25

5. OPCIONES DE TRATAMIENTO EN EPC.....	26
5.1. POLIXIMINAS.....	26
5.2. TIGECICLINA.....	26
5.3. AMINOGLUCÓSIDOS.....	26
5.4. CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM.....	27
5.5. FÁRMACOS EN DESARROLLO.....	27
6. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE CARBAPENEMASAS EN EL HOSPITAL ÁLVARO CUNQUEIRO DE VIGO.....	28
6.1. MATERIALES Y MÉTODOS.....	28
6.2. RESULTADOS.....	29
6.3. DISCUSIÓN.....	35
7. CONCLUSIONES.....	36
8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	37
9. BIBLIOGRAFÍA / REFERENCIAS.....	39

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA

Se entiende por infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS, también llamadas IACS: infecciones asociadas a cuidados sanitarios), aquellas infecciones que adquieren o se desarrollan como consecuencia de la atención sanitaria. (1) A diferencia de la antigua denominación “infección nosocomial” (del latín nosocomium: hospital), también se incluye la asistencia sanitaria recibida en un ambiente no hospitalario, como los tratamientos ambulatorios y los cuidados en centros sociosanitarios. (2) Los Centers for Disease Control (CDC) americanos definen las IRAS en el contexto de la vigilancia como “una condición localizada o sistémica, que es el resultado de una reacción adversa a la presencia de uno o varios agentes infecciosos o sus toxinas y que aún no estaba presente en el momento de admisión en el centro”. (3) A esta definición se añade que para considerar una infección una IRAS, sus criterios de infección no pueden estar conjuntamente presentes antes del tercer día de ingreso. Si ese fuera el caso, la infección sería considerada comunitaria.



Figura 1. Paciente ingresado con un acceso vascular.

Las IRAS hoy en día siguen siendo una complicación muy frecuente en pacientes hospitalizados. Se estima que entre un 5 -10% de los pacientes ingresados en un hospital desarrollará una o más infecciones asociadas a la atención sanitaria. El Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España (EPINE), que se lleva a cabo anualmente desde hace más de dos décadas, situó la prevalencia de las IRAS en nuestro país en un 9.87% en el año 1990 y en un 7,97% en el año 2018.(4) Esta última cifra coincide con la prevalencia encontrada en el estudio piloto europeo de prevalencia de las IRAS, donde se encontró que un 7.1% de los pacientes sufría alguna IRAS.(5) Las IRAS más frecuentes son las infecciones del lugar quirúrgico, la infección respiratoria, la infección urinaria y la bacteriemia. (4)(5)

Las IRAS constituyen un importante problema de salud pública por la elevada mortalidad, la prolongación de la estancia hospitalaria y el aumento de los costes sanitarios que ocasionan. Estos costes varían en función de la gravedad y la localización de la infección. En una revisión bibliográfica sobre los costes de la “no seguridad del paciente”, publicado por el Ministerio de Sanidad y Consumo (6), se estiman los costes directos de las IRAS entre unos 558 euros para la infección local del catéter venoso y unos 37.398 euros que para una infección por SARM. Teniendo en cuenta los costes indirectos, estas cifras serían incluso más elevadas.

Estimar la mortalidad causada por las IRAS resulta difícil. Según los datos recogidos por los CDC en el año 2002,⁽⁷⁾ en los Estados Unidos durante ese año se produjeron 1.7 millones de IRAS con aproximadamente 99.000 muertes causadas por, o asociadas con, esas IRAS. En otro artículo estadounidense, se estima que el riesgo de morir durante un ingreso es 6 veces mayor en pacientes con una o más IRAS que en pacientes que no sufran de ninguna IRAS.⁽⁸⁾ En ese mismo artículo, se describe que las IRAS conllevan una prolongación de la estancia hospitalaria de unos 19 días. Sin embargo, en otros estudios se habla de una media de 7 a 10 días,⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ y en un estudio australiano se encontró una prolongación de la estancia hospitalaria de 2,6 días como consecuencia de alguna infección relacionada con la asistencia sanitaria. ⁽¹¹⁾



Figura 2. Pasillo de urgencias hospitalarias.

Las infecciones por bacterias multirresistentes son un problema emergente en nuestro entorno. Dentro de este grupo de microorganismos es especialmente destacable en los últimos años la irrupción de las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), portadoras de mecanismos que confieren resistencia a los carbapenémicos y que frecuentemente llevan asociados mecanismos que confieren resistencia a un gran número de antimicrobianos, lo que limita enormemente el arsenal terapéutico utilizable para tratar las infecciones que producen.

1.2. ENTEROBACTERIAS

La familia *Enterobacteriaceae* forma el grupo más grande y heterogéneo de bacilos gramnegativos con importancia clínica.⁽²⁶⁾ Se han determinado 47 géneros junto con enterobacterias no clasificadas aunque la realidad es que menos de 20 especies son las verdaderas responsables de casi un 95% de las infecciones.⁽²⁷⁾

Las podemos clasificar en dos grandes grupos:

-Enterobacterias patógenas primarias: se han adaptado al ser humano y producen en su mayoría cuadros gastrointestinales como por ejemplo: *Salmonella enterica*, *Shigella* spp., *Yersinia* spp. y algunas cepas de *Escherichia coli*.⁽¹⁶⁾

-Enterobacterias oportunistas: forman parte de la microbiota normal y producen la infección cuando existen factores predisponentes, destacando las infecciones de tracto urinario, respiratorio y de heridas, como por ejemplo: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*.⁽¹⁶⁾

Las enterobacterias son una familia de bacterias que viven en el intestino de las personas sin producir daño, dando lugar a una situación que se denomina colonización. Las especies más importantes para la salud humana son *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* y *Citrobacter spp.*



Figura 3. Imagen de *Escherichia Coli*.

Con todo, cuando las enterobacterias acceden a otros lugares del cuerpo humano, producen una infección que puede ocasionar enfermedad. Las más frecuentes son las infecciones urinarias (que están muy relacionadas con el uso de dispositivos urinarios, principalmente el sondaje vesical) y las infecciones respiratorias, en general debidas a microaspiraciones.⁽¹³⁾

Con menor frecuencia se producen infecciones de localización quirúrgica (superficiales o profundas), así como infecciones de catéteres o de otros dispositivos intravasculares. En cualquiera de las infecciones previas se puede detectar la enterobacteria en sangre (bacteriemia).

Las enterobacterias se transmiten por contacto directo con la piel y las mucosas de la persona afectada, con sus fluidos (heces, orina) o con heridas contaminadas; o por contacto indirecto, a través de objetos, materiales y superficies ambientales contaminadas, que estuvieron en contacto reciente con la persona afectada.

El principal mecanismo de transmisión tiene lugar a través de las manos del personal sanitario, que se coloniza cuando entra en contacto con pacientes que a su vez están colonizados.⁽¹⁶⁾

Son microorganismos ubicuos, ya que los podemos encontrar tanto en agua, suelo y vegetación, como formando parte de la microbiota intestinal de los seres humanos y animales. Esta ubicuidad junto con su habitual adquisición de elementos genéticos móviles hace que sus hospedadores estén frecuentemente expuestos a nuevas cepas con nuevo material genético a través de diversas fuentes cotidianas, lo cual influye en la aparición de la denominada resistencia antibiótica.⁽²⁷⁾

1.3. RESISTENCIA BACTERIANA

En el momento en el que Fleming descubrió la penicilina, empezó la época de los antibióticos, incrementándose desde esa fecha exponencialmente nuevas clases de estos agentes.⁽²³⁾

En los últimos tiempos, este aumento de nuevos antibióticos ha disminuido a causa fundamentalmente de la aparición de la llamada resistencia por parte de bacterias que han desarrollado mecanismos defensivos para evadir la acción destructiva de los agentes antimicrobianos. De hecho en los años 50, se descubrieron cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina.

Se considera que una bacteria es sensible cuando la concentración de un antibacteriano en el lugar de la infección es por lo menos cuatro veces superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM) y por tanto podemos esperar la curación de la infección.

Una concentración por debajo de la CIM adjetiva a la bacteria de resistente y los valores intermedios como de moderadamente sensibles. Estos conceptos son relativos y dependen de la dosis, las vías de administración y la localización de la infección.⁽²³⁾

- Existe una **resistencia natural o intrínseca** que es específica de las bacterias como es la carencia de diana para un antibiótico, por ejemplo la falta de pared en el *Mycoplasma* para los betalactámicos. Esta resistencia permite a bacterias de la misma especie ser resistentes a algunas familias de antibióticos, lo cual le confieren ventajas competitivas respecto a otras cepas.
- La **resistencia adquirida** constituye realmente un problema en la clínica, ya que se debe a la modificación de la carga genética y puede aparecer o bien por mecanismos de transferencia genética o por mutación cromosómica. Esta resistencia transmisible es la preocupante, ya que puede pasar de una bacteria a otra a través plásmidos o transposones. Mediante esta manera una bacteria puede adquirir resistencia a un antibiótico sin haber estado en contacto necesario con él. Los primeros casos de resistencia adquirida surgieron al iniciarse el empleo con sulfamidas y a partir de ahí, la entrada de nuevos antibióticos obedece a la aparición de bacterias capaces de resistir a ese antibiótico.⁽²³⁾

Algunos mecanismos de resistencia a la acción de antibióticos son:⁽¹⁸⁾

- Poseen un sistema activo de expulsión similar a una bomba que utilizan para excretarlos.
- Disminuyen la permeabilidad de la pared bacteriana mediante la modificación o pérdida de canales de entrada.
- Producen enzimas inactivantes. El ejemplo más típico son las betalactamasas.
- Algunas modifican la proteína diana que usa el antibiótico para atacarlas, ya que esta proteína es esencial para su supervivencia.

La aparición de resistencias bacterianas es un proceso natural que se ocasiona por la selección de mutantes, es decir, cepas que, dentro de la población de bacterias, presentan alguna ventaja que favorece su supervivencia y adaptación al medio en el que habitan. Esto puede suceder en una determinada especie y situación geográfica pero debido a la capacidad bacteriana para compartir su información genética y a la movilidad actual de la población, se acaba diseminando tanto a otros géneros como a otras partes del mundo.

En los últimos años, la incidencia de estas cepas resistentes de algunas especies bacterianas es tan alta que pone en peligro la apropiada cobertura antibiótica de los pacientes en nuestro medio, añadido a que estos microorganismos suelen estar implicados en infecciones de carácter grave.⁽¹⁶⁾

Si buscamos la principal causa de esta realidad la encontraremos en el abuso continuado a lo largo del tiempo de antibióticos tanto en la materia médica como en otros sectores.

El incremento de las infecciones hospitalarias por estas bacterias ha llevado a identificar también diferentes factores de riesgo como son técnicas diagnósticas invasivas, tratamientos agresivos, estancias prolongadas, comorbilidades, etc.⁽¹⁴⁾

Es preciso conocer la epidemiología local para poder hacer una adecuada selección de antibióticos en el control de las infecciones, previniendo así la diseminación de las distintas formas de resistencia bacteriana.⁽¹³⁾

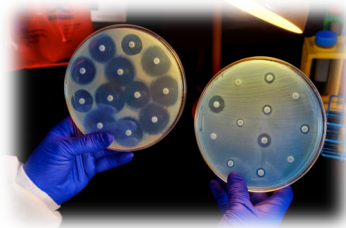


Figura 4. Resistencia antibiótica en la placa de Petri derecha.

✚ España cuenta con una alta prevalencia en cuanto a esta resistencia, destacando en especies que causan infecciones principalmente extrahospitalarias: *neumococo*, *meningococo*, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter sp*, *Salmonella sp* o *E. coli*. También somos uno de los países con mayor consumo de antibióticos por habitante, lo cual influye no solo en la resistencia de las bacterias patógenas, sino en las saprófitas y oportunistas.

2. CARBAPENÉMICOS

Los antibióticos betalactámicos, derivados del género *Streptomyces*, conforman el grupo más utilizado en la práctica clínica y la clase más numerosa de antimicrobianos.⁽¹⁵⁾

Son los antibióticos de más amplio espectro y los más potentes. Estos β -lactámicos poseen excelente actividad *in vitro* contra patógenos bacterianos grampositivos, gramnegativos y anaerobios, con una concentración mínima bactericida (CMB) en torno a dos veces la concentración mínima inhibitoria (CMI). Además el efecto postantibiótico es de hasta dos horas contra gramnegativos y aún mayor para grampositivos.⁽²⁴⁾

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacteriana, bloqueando la actividad transpeptidasa y transglucosidasa de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP). Son antibióticos de acción bactericida lenta cuya actividad depende del tiempo y en general cuentan con escasa toxicidad y buena distribución.⁽¹⁵⁾

Estos fármacos se deben administrar parenteralmente, ya que son fármacos que no son absorbidos por vía oral y para mejorar su eficacia a menudo se combina con aminoglucósidos para tratar algunas infecciones.

Se emplean en nuestro medio para infecciones intrahospitalarias y adquiridas en UCI. Algunos ejemplos de uso son la neumonía nosocomial, meningitis, infecciones del tracto urinario complicadas, neutropenia febril, infecciones de partes blandas y piel o sepsis obstétricas y ginecológicas complicadas. Muchas de las bacterias multirresistentes que se transmiten en el ámbito hospitalario son sensibles solo a los carbapenémicos.⁽²¹⁾

Los carbapenems tienen un perfil de seguridad parecido al resto de β -lactámicos. Como efectos adversos más frecuentes destacan las complicaciones del sitio de infusión (flebitis), náuseas, prurito, cefaleas, vómitos y diarrea. La toxicidad neurológica es rara, pero ocurre más frecuentemente tras la administración de Imipenem/Cilastatina.⁽²²⁾

En ocasiones, los productos del metabolismo de los carbapenems pueden provocar reacciones mediadas por IgE.

En relación al embarazo, no se han realizado estudios por lo que no se recomienda su uso durante este período, salvo que no exista otra alternativa terapéutica o el beneficio supere a los riesgos. Se aconseja suspender la lactancia durante su uso ya que se ha demostrado que se excretan por la leche materna.⁽²²⁾

El primer carbapenémico fue la tienamicina, desarrollada a partir de *Streptomyces cattleya*, y más tarde aparecería su derivado el imipenem, que fue el primer carbapenémico de uso clínico en el mercado, seguido del meropenem y posteriormente del ertapenem.⁽¹⁵⁾

Los carbapenémicos que más se conocen son el imipenem y el meropenem, aunque hoy en día se encuentran en fase experimental algunos derivados de este grupo, como el panipenem y el biapenem.

En la actualidad, se está asistiendo a la aparición de brotes de infección nosocomial por bacterias productoras de carbapenemasas (β -lactamasas capaces de hidrolizar carbapenémicos). Las limitadas opciones terapéuticas frente a estas bacterias incluyen ceftazidina-avibactam, tigeciclina, colistina y aminoglucósidos. Este desarrollo es preocupante porque los carbapenémicos son a menudo el último recurso para el tratamiento de microorganismos gramnegativos multirresistentes.⁽²²⁾

3. ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

En los últimos tiempos, hablar de resistencia antibiótica se ha convertido en un fenómeno global. Las predicciones aseguran que para el 2050 cerca de 10 millones de personas morirán anualmente a causa de esta resistencia.

La adquisición de multirresistencia por parte de las enterobacterias se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública y la causada por producción de carbapenemasas se ha convertido en la más importante en nuestro medio.⁽¹⁹⁾

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (en abreviatura, EPC) son un subtipo de enterobacterias que son capaces de producir carbapenemasas, unos enzimas que en la mayor parte de los casos hacen que la enterobacteria sea resistente a los carbapenems, que son un grupo de antibióticos betalactámicos de última línea terapéutica; es decir, que se reservan para tratar infecciones que no son sensibles a otros antibióticos.

Estas EPC han sido aisladas tanto dentro del ambiente hospitalario como del ambiente extrahospitalario. Esta presencia en el ambiente lleva al potencial riesgo de diseminación de genes de resistencia.⁽¹⁴⁾

Las infecciones creadas por EPC se asocian a una elevada mortalidad, siendo la bacteriemia y la neumonía las más comunes.⁽¹⁸⁾ Se han informado valores del 25-75% en el caso de infecciones y de hasta un 50% en pacientes con bacteriemias.⁽¹⁴⁾ Toda esta problemática es debida a las escasas opciones terapéuticas con las que contamos, como el colistín y la tigeciclina y ha llevado a la necesidad de combinar antibióticos con distintos mecanismos de acción. Es de vital importancia estudiar los mecanismos involucrados moleculares de estas cepas para mejorar los métodos de detección y prevenir futuros fracasos terapéuticos.

Las enterobacterias, principalmente *E. coli* y *K. pneumoniae*, forman parte de la microbiota humana normal, lo que contribuye a que la colonización por EPC no sea infrecuente. La presencia de pacientes colonizados es una de las principales vías de diseminación de las EPC. Por tanto, la detección precoz de portadores tiene una doble utilidad: epidemiológica, para instaurar medidas que limiten una rápida propagación, y clínica, para prevenir y controlar una posible mala evolución del paciente.

Algunos factores que influyen en la adquisición de este tipo concreto de infecciones por organismos multirresistentes son: ⁽¹⁸⁾

- ✓ **Una larga estancia hospitalaria.**
- ✓ Estancias en **UCI (60%)**: supone un sumatorio de pacientes críticos, riesgo aumentado de transmisión entre pacientes y mayor presión selectiva de antibióticos.
- ✓ **Tratamientos antibióticos previos** (fundamentalmente cefalosporinas de amplio espectro, carbapenémicos y fluoroquinolonas).

- ✓ Haber estado expuesto a **procedimientos invasivos**: se ha descrito (aunque carece todavía de evidencia de calidad) una relación entre duodenoscopias e infecciones por EPC. Estos brotes asociados a su uso pueden deberse a diversos factores, como una desinfección ineficiente o una falta de seguimiento de las recomendaciones de los fabricantes en cuanto a su uso.
- ✓ Factores relacionados con el **huésped y la infección** (edad, enfermedades subyacentes o inmunodepresión).

Conocer la frecuencia real de estas infecciones, los mecanismos de resistencia de las bacterias y su impacto en el manejo de los pacientes (mortalidad, estado de portación crónica que condiciona la atención prestada con posterioridad) es importante para el personal sanitario. La prestación de asistencia se ve también condicionada por la necesidad de implantar medidas preventivas eficaces que limiten la transmisión de estas infecciones por gérmenes multirresistentes (precauciones de contacto).⁽¹⁷⁾



Figura 5. Desinfectante antiséptico para manos.

3.1 CARBAPENEMASAS

Las carbapenemasas figuran como la familia de β -lactamasas con un mayor espectro y versatilidad. ⁽²⁷⁾ Estas enzimas se caracterizan por reconocer e hidrolizar a la mayoría de los β -lactámicos y por resistir la acción de los inhibidores de estos. No obstante, esta resistencia al carbapenem también está mediada por otros mecanismos como la alteración o pérdida de los canales de la porina, la expresión de bombas o la modificación de la proteína de unión a penicilina (PBP).

La propagación de genes de resistencia entre la misma o diferentes especies bacterianas viene facilitada porque muchas de estas carbapenemasas están codificadas por plásmidos, que son estructuras de ADN de pequeño tamaño que pueden transferirse entre bacterias de la misma e incluso de especies diferentes, favoreciendo por tanto su diseminación horizontal entre especies. Además se ha descrito la transmisión de las EPC entre personas, que suelen actuar como reservorio al persistir como portadores intestinales, lugar donde habitualmente encontramos a las enterobacterias, sean o no resistentes.

Si nos centramos en las enterobacterias, estas carbapenemasas se aíslan fundamentalmente en *K. Pneumoniae* y en menor frecuencia en *E. coli* junto a otras especies, destacando una alta prevalencia en el sur de Europa y Asia frente a otros lugares del mundo.⁽²⁷⁾

Si nos fijamos en Europa y más concretamente en España, la carbapenemasa más frecuente es la **OXA-48**, relevante especialmente en *Klebsiella pneumoniae*, que ha incrementado el número de infecciones/ colonizaciones debido a la diseminación de clones epidémicos.(17)

Todo comenzó en 2003 cuando se describieron los primeros casos de cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* productoras de la carbapenemasa llamada VIM-11. A partir de este momento se sucedieron casos esporádicos hasta aproximadamente el año 2010, cuando se detectó los primeros casos de otros tipos como OXA-48, NDM2 O VIM3,4.

Si detectamos en un paciente patógenos productores de estas carbapenemasas, debemos establecer una serie de medidas y precauciones para el control de la infección y transmisión, empezando por ejemplo por una mejor limpieza ambiental.(21)

3.1.1. TIPOS DE CARBAPENEMASAS

Podemos encontrar tres tipos moleculares de carbapenemasas, que catalogamos según la clasificación de Ambler en tres: **A, B Y D**. (20)

La clase A y D son las llamadas serina-beta-lactamasas, mientras que las clase B son metalo-beta-lactamasas, lo que significa que depende de la presencia de zinc para su funcionamiento. Estas especies se diferencian en la acción inhibitoria, el modo de transferencia y su mecanismo hidrolítico. Aunque no está claro el papel del subtipo C, si que se ha demostrado que posee cierta actividad contra carbapenems.(20)

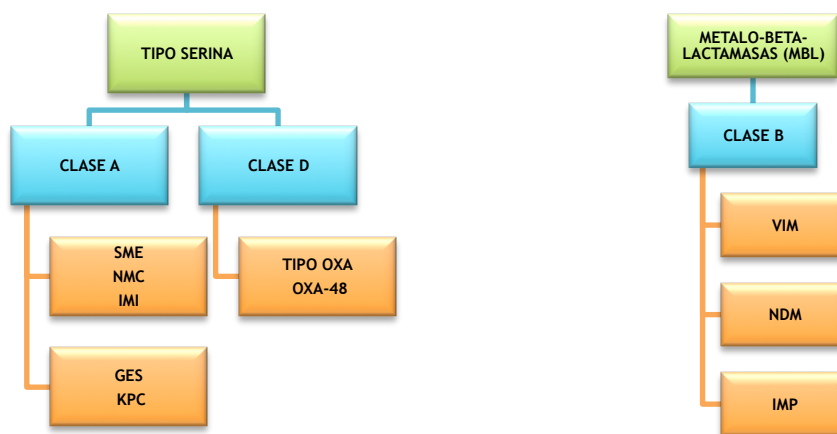


Figura 6 y 7. Resumen esquemático del tipo de carbapenemasas existentes.

3.1.1.1. CLASE A

Existen cinco agrupaciones dependiendo de si están codificadas en plásmidos (**GES, KPC**) o en cromosomas (**SME, IMI y NMC-A**). (27)

Estas enzimas requieren en su sitio activo una serina (exactamente en la posición 70) para que funcione su mecanismo hidrolítico, que afecta a una amplia variedad de β -lactámicos: aztreonam, penicilinas, carbapenémicos y cefalosporinas. En estas últimas su efecto es de menor grado en las de tercera y cuarta generación.(22)

En general, este tipo de carbapenemasa, se inhibe por el ácido clavulánico, el tazobactam y el ácido fenilborónico.(20)

Actualmente las carbapenemasas más importantes y de mayor interés clínico son las KPC (en las que se identifican 11 tipos)(20) ya que estas cepas producen también betalactamasas, lo cual complica un tratamiento efectivo.

Dependiendo de la cepa donde las podamos encontrar destacamos algunos ejemplos como:

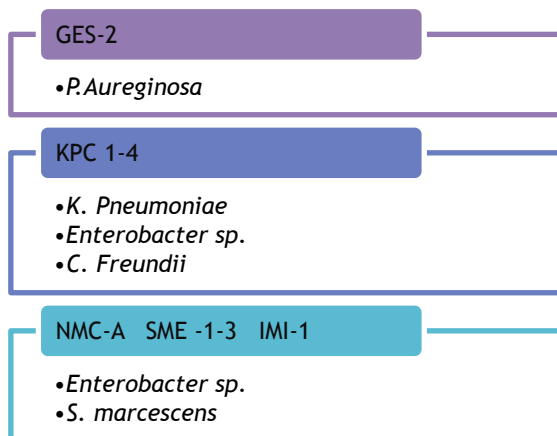


Figura 8. Gérmenes asociados a la producción de carbapenemasas clase A.

3.1.1.2. CLASE D

También llamadas oxaciclinasas (tipo OXA) se descubrieron en 1980.

Se han identificado más de 100 variantes, entre las cuales 37 eran descritas como carbapenemasas y 9 como BLEE.(27)

Estas enzimas también están codificadas tanto en cromosomas como en plásmidos. Casi la totalidad de OXA se localizan en cepas de *Acinetobacter spp.*, donde existen varios clones que facilitan su expansión, no obstante, ha aumentado la cantidad de estas en enterobacterias, destacando en *K. pneumoniae* (donde la transmisión es debida a plásmidos).

Se definen por poder hidrolizar oxacilina, cloxacilina y carbapenémicos y no tienen acción sobre cefalosporinas de espectro extendido ni sobre los monobactámicos como el aztreonam (con excepción de OXA 27).

Destacar que la acción sobre los carbapenémicos es débil comparada por ejemplo con las de clase B, pero aumenta si están presentes algunos mecanismos de resistencias como alguna alteración en las porinas o bombas de reflujo.

Esta clase de enzimas en general se inhiben por ácido clavulánico (excepto OXA 23).(20)

En este grupo se pueden clasificar en relación a la homología de la secuencia en distintos subtipos: **OXA-23 ; OXA-24 ; OXA-48 ; OXA-58 ; OXA-72 ; OXA-143.**(25)

La carbapenemasa más frecuente y de mayor actividad e importancia clínica es la OXA-48 (hidroliza a imipenem unas diez veces más que el resto)(20). Comparte menos de un 50% de homología en su secuencia de aminoácidos con el resto de carbapenemasas y se aísla principalmente en enterobacterias, sobre todo *K.pneumoniae*. (25)

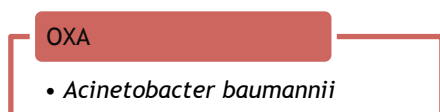


Figura 9. Gérmenes asociados a la producción de carbapenemasas clase D.

3.1.1.3. CLASE B

También denominadas metalo-beta-lactamasas (MBL). Es probablemente el grupo con mayor relevancia de carbapenemasas, debido a su diversidad molecular, su impacto en clínica y su diseminación prácticamente mundial.(22)

Aunque las primeras en descubrir fueron enzimas cromosómicas, en los últimos años se ha incrementado una propagación de MBL adquiridas y transferibles.

Como decíamos anteriormente se definen por contar en su sitio activo con uno o varios iones de zinc, que es el culpable del ataque nucleofílico al anillo betalactámico.

Se han descrito 9 tipos de esta clase B, aunque destacan por frecuencia las familias **VIM,IMP,GIM,SPM Y NDM.**(25)

La más importante y numerosa en clínica es la tipo VIM, detectada en cepas de *P. aeruginosa*, miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y *A. baumannii*.(27)

Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar a todos los β -lactámicos, exceptuando a los monobactámicos como el aztreonam, debido a su baja afinidad para su unión.(20) Aún así, como estas cepas también producen otras β -lactamasas, a veces se identifican BLEE que si poseen la capacidad de hidrolizarlo.

Su inhibición se basa en agentes quelantes del zinc, como por ejemplo el EDTA o el ácido dipicolínico.(20)

Algunos estudios recientes indican que por ejemplo en el caso de SPM-1: “hidroliza el Meropenem y el Doripenem cuatro veces más que al Imipenem. Así como el Doripenem es estable ante la hidrólisis de β -lactamasas de espectro extendido y es de 5 a 150 veces menos hidrolizado que el Imipenem por las enzimas IMP-1 y VIM-2.”(22)

La existencia de estas carbapemasas producidas por bacterias intestinales humanas (enterobacterias), ha empezado a suponer un problema mundial de salud pública y aumenta la preocupación por esta diseminación.

VIM	IMP	SPM-1	GIM-1	SIM
• <i>P. aeruginosa</i>				
• <i>A. baumannii</i>				
• <i>K. pneumoniae</i>				
• <i>E. cloacae</i>				
• <i>E. coli</i>				
• <i>S. marcescens</i>				

Figura 10. Gérmenes asociados a la producción de carbapenemasas clase B.

3.2. PRINCIPALES CARBAPENEMASAS

De todas las clases que hemos visto de carbapenemasas tres grupos se consideran actualmente las que poseen una mayor importancia clínica y epidemiológica: **KPC, NDM y OXA-48**.

3.2.1. KPC (KLEBSIELLA PNEUMONIAE CARBAPENEMASA)

De entre todas las carbapenemasas, la que se ha diseminado a nivel mundial y se ha identificado con las infecciones relacionadas a la atención de la salud es la KPC.⁽¹⁴⁾

A pesar de que *E. coli* u otras enterobacterias son productoras de KPC, la principal es sin duda *K. pneumoniae* ⁽³⁰⁾.

Estas infecciones causadas por KPC no muestran especificidad por un tejido, sin embargo los factores que han sido asociados a su adquisición son: hospitalización prolongada, inmunodepresión, unidades de cuidados intensivos, trasplantes, dispositivos invasores, ventilación mecánica o terapia antimicrobiana previa.⁽¹⁴⁾

Las cepas productoras de KPC pueden presentar un grado diverso de resistencia a carbapenémicos, dificultando su detección y tratamiento. La causa de esto son mecanismos adicionales como una expresión heterogénea de porinas y bombas de expulsión asociada a la producción de BLEE y/o AmpC.⁽¹⁴⁾

La primera cepa de *K. pneumoniae* que mostraba resistencia a iminipenem y meropenem fue aislada en 1996. A partir de ahí, bacterias productoras de KPC se diseminaron globalmente en pocos años, destacando en la costa de países como Colombia, Estados Unidos, Grecia, China e Israel.

Los productores de KPC en una misma localidad se asocian de forma exclusiva a una de las tres isoformas de un único elemento genético que es el transposón Tn4401⁽³¹⁾, aunque difieran en elementos como el tamaño, el perfil alélico o la capacidad β -lactamasa.

Se han identificado por el momento 24 variantes de enzimas KPC. ⁽³²⁾

3.2.2. NDM (NEW DELHI METALLOB-LACTAMASA)

Aunque hoy en día los lugares más frecuentes sean Gran Bretaña, Pakistán e India (34), este tipo de metalo- β -lactamasas se descubrió en un paciente sueco en 2008 que había estado en Nueva Delhi hospitalizado.(33)

Las cepas productoras de NDM-1 poseen patrones de alta resistencia en algunos microorganismos, lo cual se explica probablemente porque éstas pueden expresar otros genes de resistencia a otros antibióticos además de los carbapenems.(35)

La mayor parte de los aislamientos para estas cepas se han hallado en *K. pneumoniae* nosocomiales, aunque también se han descrito en *E. coli* adquiridos en la comunidad. (36)

Actualmente existen 16 enzimas NDM descritas.(32)

3.2.3. OXA-48 (OXACILINASA)

Una peculiaridad que encontramos en OXA-48 es que solamente ha sido encontrada en enterobacterias, lo que difiere de la mayoría de β -lactamasas de clase D.

La primera cepa se encontró en 2001 en Turquía en *K. pneumoniae* resistente a β -lactámicos, incluidos carbapenems.(37)

Desde ese momento, se han descubierto cepas de OXA-48 principalmente en pacientes ingresados en cuidados intensivos y hallándose con alta frecuencia en países del sur de Europa y zona mediterránea.(38)

Actualmente existen 498 tipos de OXA descritos.(32)

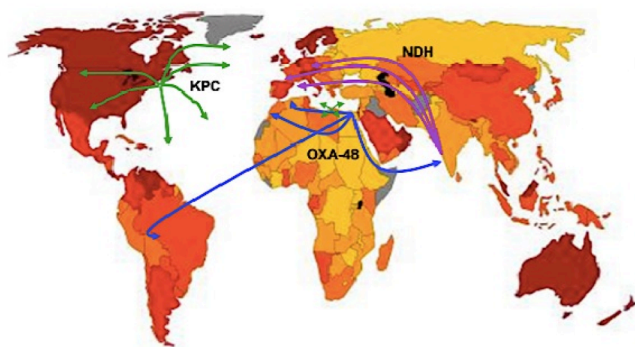


Figura 11. Mapa del origen y distribución de las carbapenemasas KPC, OXA-48 y NDM. (29)

3.3. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ESPAÑA

En España, los primeros casos de bacterias productoras de KPC datan de 2009 en *K. pneumoniae* de 8 pacientes en Madrid (49), a partir de lo cual se ha incrementado este tipo de enterobacterias en nuestro país.(39)

La Red de Investigación en Patología Infecciosa ha realizado estudios sobre EPC multicéntricos nacionales previos. Destacamos aquí uno realizado en 83 centros en 2013, donde el objetivo era conocer la diseminación, prevalencia y distribución de las EPC en nuestro país, así como su susceptibilidad a antibióticos.(40)

En resumen, los resultados de este estudio que contaba con 702 aislamientos de enterobacterias fue el hallazgo mayoritario de la especie *K. pneumoniae* con un 53,3%. De estos aislamientos, 54% se confirmaron como EPC, de los cuales 74,4% eran *K. pneumoniae* también.

El tipo de carbapenemasa más frecuente fue **OXA-48** con un 71,5% y en cuanto a la susceptibilidad a antibióticos, aquellos con mayor tasa fueron **colistina** (95,5%), amikacina (81,3%), meropenem (74,7%), tigeciclina (71%) e imipenem (67,6%).

La distribución geográfica de los centros afectados con EPC incluía 18 de las 33 provincias participantes. De igual forma, en 45 hospitales de los 83 que intervenían en el estudio describieron EPC, mostrando una distribución geográfica variable dependiendo del tipo de carbapenemasa. (40)

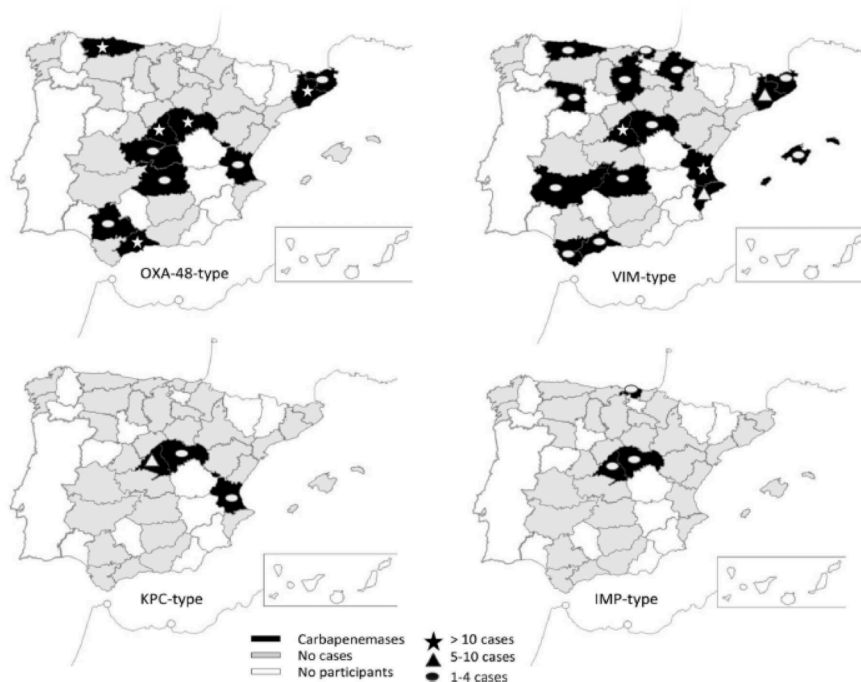


Figura 12. Distribución geográfica de los tipos de carbapenemasas detectados durante un estudio prospectivo multicéntrico en España (febrero a mayo de 2013).

4. MÉTODOS DE DETECCIÓN DE CARBAPENEMASAS

La detección de EPC supone un gran desafío en los en los laboratorios de microbiología clínica. Para poder asignar un tratamiento eficaz necesitamos una detección de estas cepas productoras de carbapenemasas precisa y rápida.

En primer lugar se realiza un **cribado o screening** y después una **confirmación** que puede ser **fenotípica y/o genotípica**.

El screening se lleva a cabo a través de sistemas automatizados que mediante la lectura de suspensiones bacterianas en paneles comercializados, interpretan sensibilidades a distintos antibióticos.

Una vez se sospecha la existencia de una resistencia a carbapenémicos es cuando se procede a los métodos de confirmación fenotípicos.

4.1. FENOTÍPICOS

Este tipo de metodología detecta la producción de una carbapenemasa sea tanto conocida como nueva. La principal desventaja es que no es capaz de identificar de forma precisa esa carbapenemasa producida. Son generalmente fáciles de interpretar y ejecutar en el laboratorio.

- ❖ **E-test** : es un método en tiras de plástico no porosas de gradientes del antibiótico, frecuentemente usado en los laboratorios de microbiología clínica. Mide la sinergia entre carbapenémicos y sus inhibidores para interpretar las diferencias de CMI's entre las dos partes de la tira.(25)

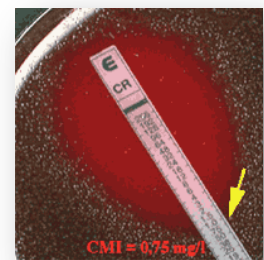


Figura 13. Método E-test

- ❖ **Método de inactivación de carbapenem (CIM):** detectar actividad carbapenemasa en Gramnegativos en un período de unas 8 horas. Supone una alternativa barata, cómoda y fácilmente interpretable al resto de métodos de detección de carbapenemasas (42), además de ser útil para valorar un gran número de muestras. No se ve afectado por variables como la temperatura, el tiempo o el material de laboratorio utilizado y es el primer método que utiliza los discos de susceptibilidad a antibióticos, que están a la venta en cualquier lugar a precio muy bajo.
- ❖ **Test de Hodge modificado:** este método es el que el Clinical and Laboratory Standards Institute ha recomendado para la detección fenotípica de carbapenemasas. Consiste en la degradación de un carbapenémico por una cepa productora de carbapenemasa que posibilita que una cepa sensible a carbapenémicos se extienda creciendo más cerca del disco que contiene el carbapenémico, distorsionando el halo de inhibición.(25)

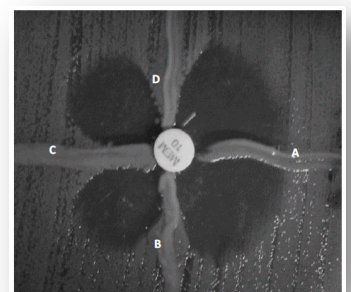


Figura 14. Test de Hodge modificado. A: negativo; B, C y D: positivo.

4.2. PROTEÓMICOS

Tan solo destacar que la actividad de la carbapenemasa se detecta utilizando una plataforma de **espectrometría** de masas basada en el método **MALDI-TOF**. De esta forma se compara el espectro que genera el carbapenem en su estado natural con el que se alcanza después de su hidrólisis por una carbapenemasa (41). Se convierte en una forma muy útil para muestras que contengan una alta carga bacteriana.

4.3. INMUNOCROMATOGRAFÍA

Se basan en reacciones antígeno-anticuerpo y son útiles para la **rápida detección** de carbapenemasas específicas (alrededor de 20 minutos).

4.4. MOLECULARES

Se proclaman como el **'gold-standard'** para la detección de carbapenemasas. Esto es debido a que determinan el tipo de carbapenemasa presente en la EPC con unos niveles de sensibilidad y especificidad altos. Como desventajas destacamos su necesidad de laboratorios especializados y su alto coste.

- ❖ **PCR multiplex:** amplifica DNA de manera simultánea.
- ❖ **Microarrays:** consisten en microchips que cuantifican niveles de expresión de determinados genes simultáneamente.(25)

A pesar de todo, los métodos moleculares tienen más interés **epidemiológico** que clínico, ya que no son considerados estrictamente necesarios para tratar a los pacientes o prevenir brotes.

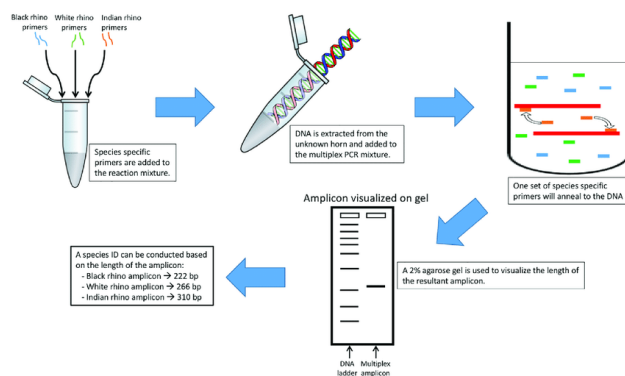


Figura 15. Técnica de PCR multiplex.

Como resumen, la elección del método de detección de carbapenemasas depende de diversos factores como la situación epidemiológica o clínica, los recursos económicos y humanos disponibles o las características del laboratorio.(41)

5. OPCIONES DE TRATAMIENTO EN EPC

A causa de la gran variabilidad en relación al perfil de susceptibilidad, características clínicas del paciente y gravedad y tipo de infección, la decisión terapéutica debe ser en cada caso individualizada y las opciones son muy limitadas y no siempre óptimas. El principal problema en este punto es que la experiencia de los tratamientos está basada en estudios con un número limitado de pacientes y un grado bajo de nivel de evidencia.⁽¹⁶⁾

Su selección depende en gran parte de la localización de la infección y la sensibilidad del agente antimicrobiano *in vitro*.

Aunque en algunas EPC se ha demostrado una susceptibilidad o un bajo nivel de resistencia a carbapenems, como por ejemplo en infecciones de fácil tratamiento como la ITU ⁽⁴³⁾, estos antibióticos debe reservarse para cuando exista una situación en la que no haya otras opciones terapéuticas razonables. ⁽⁴³⁾

En los últimos tiempos ha cobrado especial interés la terapia combinada para infecciones por EPC debido al potencial para crear sinergia entre antibióticos, al mayor espectro abarcado y a la menor incidencia de resistencias.

El tratamiento de EPC se fundamenta en la combinación de antibióticos con distintos mecanismos de acción y en el empleo de fármacos llamados “ de segunda línea”, como por ejemplo: tigeciclina, polimixinas, fosfomicina o aminoglucósidos.

5.1. POLIXIMINAS

Su dosis óptima y su eficacia todavía no han sido definidas pero son fármacos clave para el tratamiento de EPC, convirtiéndose en la base de los regímenes y resultando beneficiosa su combinación con otros fármacos para pacientes de alto riesgo.⁽⁴³⁾

5.2. TIGECICLINA

Este fármaco tiene actividad contra la mayor parte de aislamientos de EPC pero cuenta con dificultad para alcanzar concentraciones suficientes en orina, sangre y pulmón, por lo que para infecciones severas como bacteriemias o neumonías , deben utilizarse dosis superiores a las convencionales.⁽⁴³⁾ La terapia combinada con tigeciclina muestra una mortalidad significativamente menor que en monoterapia. ⁽⁴⁴⁾

5.3. AMINOGLUCÓSIDOS

Las terapias combinadas de EPC habitualmente incluyen un fármaco aminoglucósido. Solamente la **gentamicina** mantiene una actividad notable contra las EPC tipo KPC Y VIM, no siendo así con las de tipo NDM.

Estudios avalan que existe una mayor capacidad frente a otros antibióticos como polimixina o tigeciclina anteriormente citados, para eliminar por ejemplo, *K. pneumoniae* productora de KPC de la orina.⁽⁴⁵⁾

5.4. CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM

Se ha confirmado en estudios con animales que es activo *in vitro* contra la mayor parte de enterobacterias productoras de OXA-48 Y KPC.(43)

Además presenta un mejor perfil de toxicidad y un riesgo menor de IRA que otras combinaciones basadas en carbapenems (10% frente 30% de IRA).

A pesar de que serían necesarias más investigaciones, puede valorarse como nueva piedra angular para el tratamiento de infecciones graves donde estén presentes KPC y OXA-48. (43)

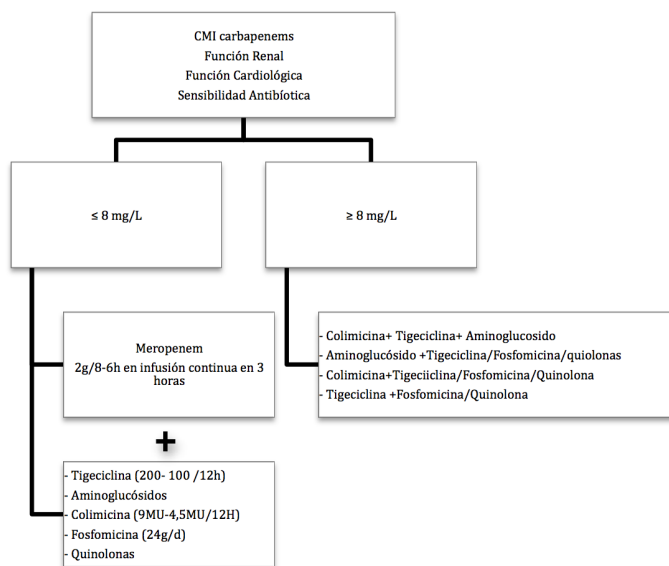


Figura 16. Manejo del tratamiento ante una infección mediada por EPC.

5.5. FÁRMACOS EN DESARROLLO

Actualmente se dispone de distintos agentes en varias fases de desarrollo para el tratamiento de estos gramnegativos multirresistentes, entre los que destacan:

- **PLAZOMICINA:** se ha demostrado una mayor tasa de erradicación microbiológica que el meropenem, además de mostrarse un perfil de toxicidad favorable. (46)
Es un derivado de la sisomicina que no se inactiva por las enzimas modificadoras de aminoglucósidos más frecuentes, por lo que conserva actividad frente a enterobacterias, *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas* spp.(27)
- **CEFIDEROCOL:** es una nueva cefalosporina con actividad contra microorganismos grampositivos multirresistentes y EPC. Ha mostrado actividad bactericida contra KPC y NDM en modelos de infecciones de tracto respiratorio en animales inmunocompetentes (47) y superioridad en el tratamiento en adultos con ITUs complicadas (48), comparándolo con imipenem/cirastatina.

6. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE CARBAPENEMASAS EN EL HOSPITAL ÁLVARO CUNQUEIRO DE VIGO

Para finalizar, se presenta a continuación el estudio con el que se pretende conocer la incidencia de infección y características de las detectadas en el complejo hospitalario de Vigo, según los datos recogidos en el año 2018 en dicho centro.

6.1. MATERIALES Y MÉTODOS

La hoja de cálculo para este estudio ha sido proporcionada por la Unidad de Epidemiología del Servicio de Medicina Preventiva de la EOXI de Vigo.

El estudio descriptivo se realizó utilizando el porcentaje en las variables cualitativas y la media y desviación típica (o mediana e intervalo intercuartílico en no-normales) en variables numéricas.

El sistema de vigilancia de infección nosocomial y el sistema de registro y control de pacientes portadores de microorganismos de alerta están soportados por dos aplicaciones informáticas corporativas del Sergas. El programa de vigilancia de infección nosocomial se denomina InNoCBR©, y el registro y seguimiento de portadores se realiza con el programa Xenera©. Ambos programas permiten el volcado de los datos en una hoja de cálculo del programa Calc (Libre Office) y su anonimización mediante la supresión de datos identificativos de los pacientes (nombre y apellidos, número de historia clínica, DNI, N° SS, NASI).

La Unidad de Epidemiología hospitalaria del Servicio de Medicina Preventiva de la EOXI de Vigo ha volcado los datos correspondientes a las identificaciones microbiológicas de EPC entre el 01/01/2018 y el 31/12/2018, así como los datos correspondientes al seguimiento del estado de portador, para los pacientes que permanezcan en dicho registro, realizando un único fichero, con datos anonimizados.

Dicho registro incluye información sobre edad, sexo, características clínicas de presentación del episodio de infección (localización, infección/colonización, origen probable), del microorganismo (género y especie, tipo de carbapenemasa, polimicrobiana) manejo hospitalario (hospitalización convencional o crítica, días de estancia, días de aislamiento), intervención quirúrgica (número y tipo), tratamiento específico y evolución (alta hospitalaria, exitus, estado de portador).

Para la calificación de los casos incidentes por el probable lugar de adquisición da EPC, se ha utilizado la clasificación propuesta por la guía del Sergas:

- Caso relacionado con el propio hospital: Caso diagnosticado pasadas 48 horas desde el ingreso.
- Caso asociado a un centro asistencial: Caso diagnosticado al ingreso o en las primeras 48 horas, si acontece alguna de las siguientes circunstancias:

- viene trasladado de otro hospital.
 - en los 90 días anteriores tuvo un ingreso previo de un mínimo de 48 horas en el propio hospital.
 - en los 90 días anteriores tuvo un ingreso previo de 48 horas por lo menos en otro hospital.
 - en los 90 días anteriores hizo hemodiálisis, o recibió medicación intravenosa, cirugía mayor ambulatoria u otros cuidados ambulatorios, como el de heridas en el domicilio.
 - vive en una residencia sociosanitaria, sea asistida o no.
- Caso comunitario: Caso que no puede ser calificado en ninguna de las categorías anteriores.

6.2. RESULTADOS

La base de datos cuenta con una muestra de **234 pacientes** (93 mujeres y 141 hombres) y **635 muestras** en total. Esto es debido a que a muchos pacientes se le realizaron toma de muestras en momentos distintos durante su estancia hospitalaria para su control, o fueron realizadas en otros servicios o en meses posteriores a causa de otro ingreso.

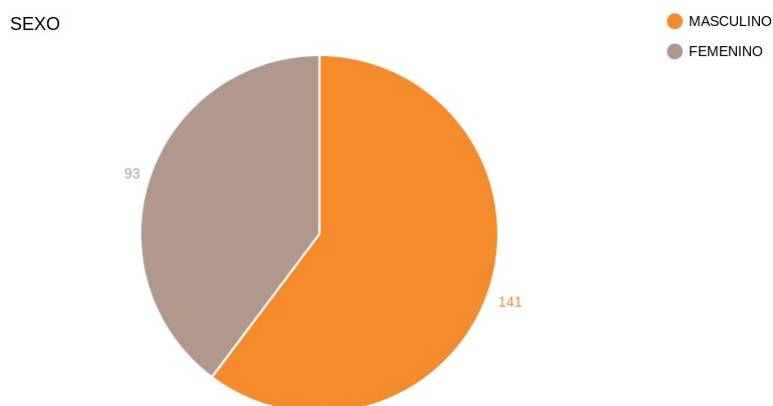


Figura 17. Recuento del número de pacientes por sexo.

A continuación, se expresa en la gráfica la distribución cualitativa de los principales gérmenes productores de carbapenemasas detectados en el total de ingresos del año 2018, donde se aprecia un claro predominio de *Klebsiella pneumoniae* como principal patógeno con 389 muestras (61,3%), lo que concuerda con los datos aportados anteriormente en relación a la situación epidemiológica de nuestro país.

En segundo lugar tendríamos la combinación de *Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae* con 46 muestras (7,24%).

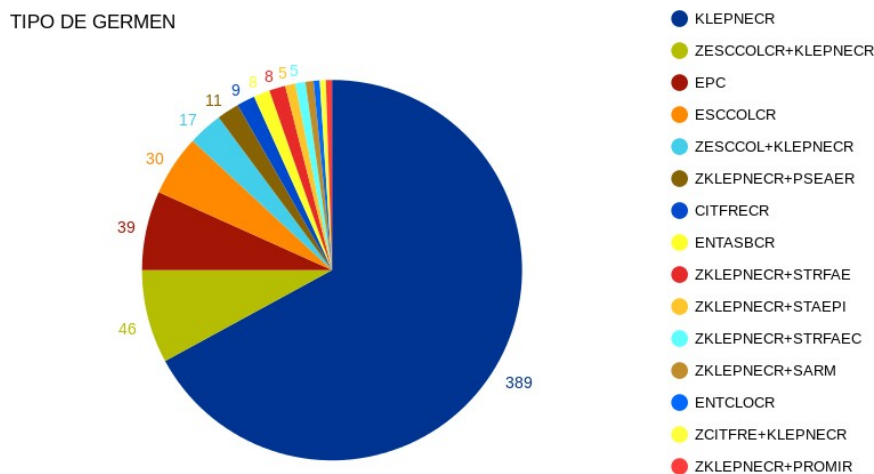


Figura 18. Recuento de los diferentes tipos de enterobacterias productoras de carbapenemasas.

Respecto a la forma de adquisición de la infección por parte de los pacientes, se detectaron 93 de forma **comunitaria** y 80 de forma **nosocomial**, aclarando que el resto de muestras no se encontraban filiadas en ninguna de las dos categorías en la base de datos.

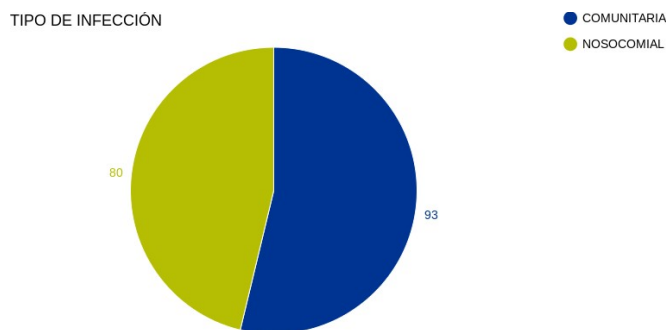


Figura 19. Recuento del tipo de infección adquirida por los pacientes.

Dentro de las infecciones *nosocomiales*, la localización más frecuente fue la **bacteriemia** con **25** muestras (31,25%) seguida muy de cerca por la **urinaria** con **22** (27,5%). Otras localizaciones fueron: quirúrgica (14), respiratoria (11), catéter (4), piel (3) y en el apartado catalogado como otras: (1).

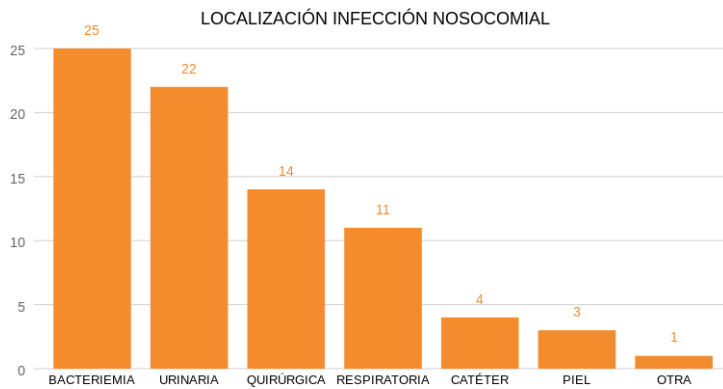


Figura 20. Recuento de la localización dentro de la infección nosocomial.

Si nos fijamos en la distribución según el servicio de ingreso al que pertenece cada muestra, existe un claro predominio en el servicio de **Medicina Interna** (en el que está incluido el servicio de Infecciosas) con **220** muestras (34,65%) seguido del de **Anestesia y Reanimación** con **127** (20%), el de **Medicina de Cuidados Intensivos** con **67** (10,55%) y **Cirugía General y Digestiva** con **53** (8,35%).

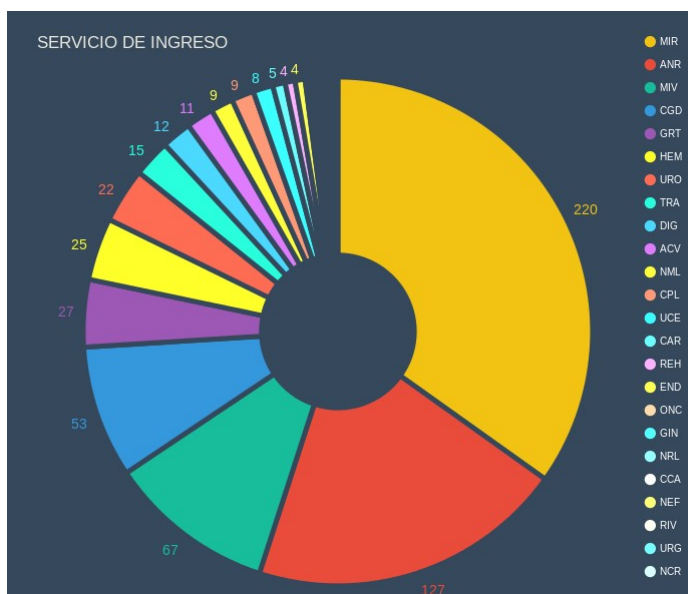


Figura 21. Distribución según el servicio de ingreso del que proviene la muestra.

Aunque no todos los pacientes de la muestra contaban con una filiación a un diagnóstico, los cuadros clínicos presentes mayoritariamente en los ingresados fueron: **disnea** con 25 muestras, seguida de **neumonía** (22), **ITU** (19), **shock séptico** (19), **sepsis** (16), **infección respiratoria** (13) e **insuficiencia renal aguda** (13).

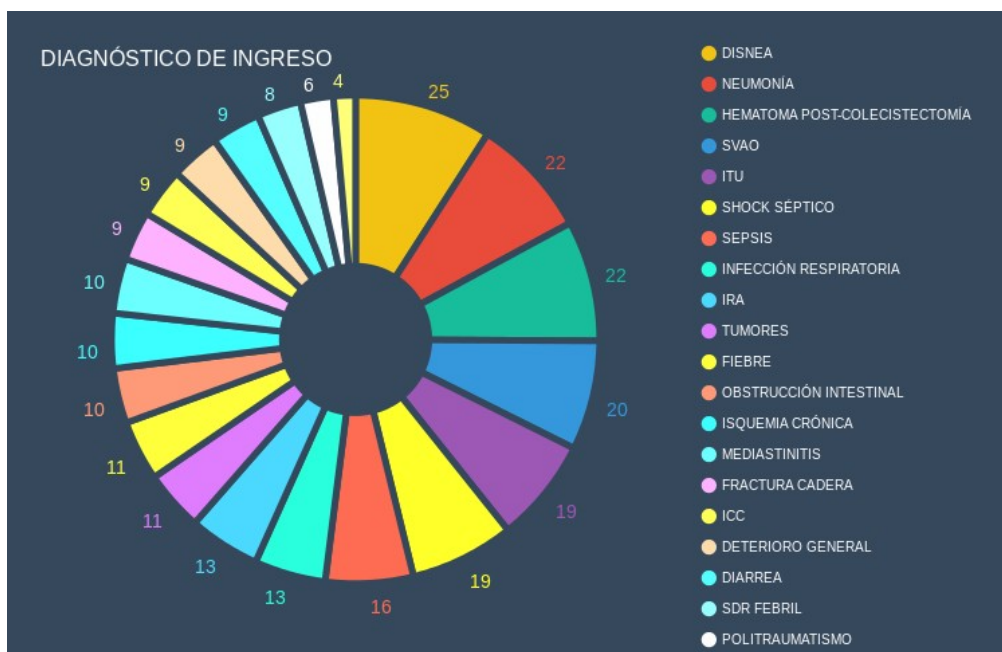


Figura 22. Recuento del diagnóstico de ingreso en las diferentes muestras computadas.

En la Figura 22 destacan en lo alto de la tabla dos cuadros que son el *hematoma post- colecistectomía* y la *sustitución valvular aórtica*, aunque en realidad pertenecen a solo dos pacientes de la muestra a los que se le realizaron durante su ingreso y en meses posteriores repeticiones de muestras con el mismo diagnóstico.

A continuación se exponen sus casos clínicos:

- **Mujer** que ingresa en el servicio de Cirugía General con diagnóstico de hematoma post- colecistectomía laparoscópica (realizada en abril) que es trasladada en mayo desde otro hospital. A este caso se le contabilizan en la tabla de datos hasta 22 muestras realizadas, ya que la paciente visitó el quirófano en mayo hasta en tres ocasiones para una laparotomía con lavado y hemostasia, una gastrectomía parcial y otra laparotomía. En junio vuelve a ser operada en tres ocasiones mediante laparotomía VAC, otra laparotomía exploradora con resección intestinal y anastomosis y un recambio de bolsa Bogotá. En agosto se le realiza un cateterismo subclavicular sin tracto por parte de radiología intervencionista y el último registro es en noviembre por una reconstrucción de tránsito mediante eventroplastia y colocación de una malla.

A esta paciente se le registra una infección nosocomial por bacteriemia en julio y octubre, urinaria en octubre y quirúrgica en mayo, encontrándose diferentes combinaciones de gérmenes en el total de sus muestras como: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* + *Staph. epidermidis*, *Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae* o *Klebsiella pneumoniae* + *Proteus mirabilis* + *Enterococcus faecalis*.

- **Varón** con diagnóstico de ingreso de sustitución valvular aórtica y mediastinitis. Sometido a cirugía de sustitución valvular aórtica y cierre de orejuela izquierda en julio de 2018, con otro abordaje abierto de ventana pericárdica para control de la cavidad. En agosto se realiza el cierre de la herida quirúrgica y en septiembre el paciente es operado mediante gastrostomía y gastroyeyunostomía percutánea. A este paciente se le asignan 29 muestras durante su ingreso que se corresponden a diferentes tipos: sangre, exudado de herida, aspirado bronquial, líquido pericárdico, exudado rectal, esputo y líquido pleural encontrando en dichas muestras el germen *Klebsiella Pneumoniae* carbapenemasa resistente.

En relación con este caso se le atribuye una infección nosocomial por bacteriemia, otra quirúrgica y otra respiratoria en el total de su tiempo ingresado en el hospital.

Y como última variable cualitativa a estudiar dentro de las propuestas en nuestro estudio, se muestra a continuación el gráfico según el tipo de muestra que se ha enviado en cada servicio del hospital Álvaro Cunqueiro para el estudio del patógeno resistente.

Casi la mitad de las muestras de los pacientes ingresados (50,87%) provienen de **exudados rectales (323)**, pudiendo destacar a continuación las muestras de **orina con 131 (20,63%)** seguido de la muestra de **sangre con 63 (9,92%)** y **esputo con 22 muestras (3,46%)**.

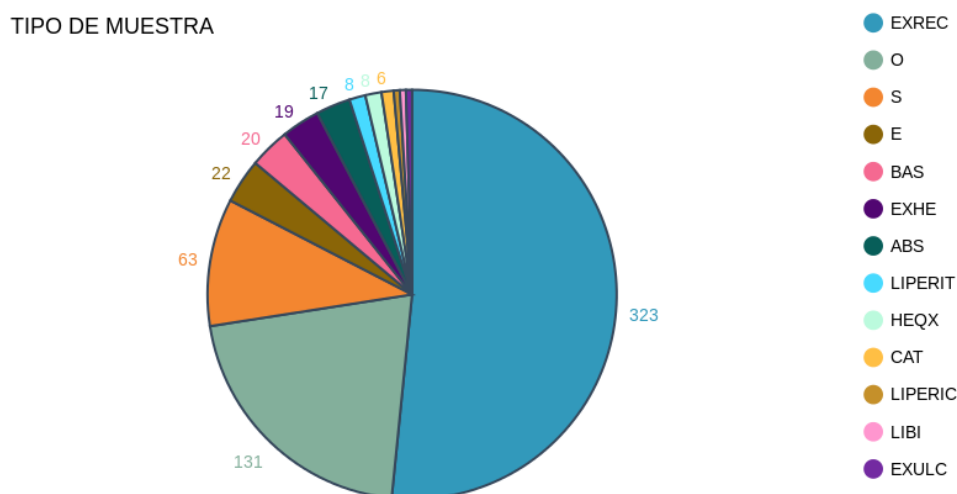


Figura 23. Recuento según el tipo de muestra enviada para la determinación del patógeno resistente.

Otros datos aportados por la base de datos mencionada en relación a las muestras fueron:

- ❖ En relación al **tipo de carbapenemasa** detectada, se notificaron expresamente **20** pacientes portadores de la carbapenemasa **OXA-48**, relacionada en la mayoría de los casos con el germen *Klebsiella pneumoniae* con 10 pacientes contabilizados, seguido de la combinación de *Escherichia coli*+ *Klebsiella pneumoniae* con 4 portadores.

- ❖ El otro tipo de carbapenemasa filiada fue **VIM** con 2 pacientes notificados y los gérmenes asociados fueron *Morganella morgagni* y *Enterobacter asburiae*.

- ❖ En relación a las muestras clínicas, se cuantificaron **14** pacientes en estudios por **colonización**.

- ❖ Se certifican **2 exitus** según los datos aportados:
 - Un varón de 53 años que ingresa en Cuidados Intensivos por disnea, portador de *Enterobacter asburiae* + *Enterobacter cloacae* en una infección nosocomial asociada a catéter en mayo. En el periodo desde mayo hasta agosto ingresa en diversas ocasiones con distintas causas tanto en medicina interna como en cuidados intensivos. En las muestras realizadas se descubre una variedad de gérmenes entre los que se encuentran: *Citrobacter freundii* + *Enterobacter asburiae* + *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter asburiae* + *Streptococcus sp* y *Enterobacter asburiae*. Este último con una cepa productora de carbapenemasas tipo VIM Y OXA-48. Finalmente fallece el 15/08 después de ser ingresado por última vez el 10/08 en cuidados intensivos.

 - El segundo caso es otro varón de 82 años ingresado en medicina interna con el germen *Klebsiella pneumoniae* en una muestra de %O el 05/10 que fallece el 08/10. No se registra el diagnóstico del paciente ni las intervenciones realizadas.

6.3. DISCUSIÓN

Con la información aportada por la base de datos del estudio, destaca la relación que existe entre factores como la utilización de accesos vasculares como catéteres, reservorios, PICC y el uso de sondas vesicales y tratamiento antibiótico, con la asociación de infecciones por enterobacterias de adquisición nosocomial.

Todos estos accesos favorecen la aparición de bacteriemia, ya que supone una puerta de entrada para este tipo de microorganismos.

Sin embargo, si hablamos de infecciones adquiridas en la comunidad, los factores de riesgo más frecuentes cambian, destacando la cirugía, el tratamiento antibiótico previo, el género masculino y la hospitalización reciente.

Respecto a esto y asumiendo que cada tipo de infección presenta unos factores de riesgo específicos, recientemente se ha descubierto como factor de riesgo asociado a la infección de tracto urinario (ITU) adquirida comunitariamente por enterobacterias resistentes, el tratamiento en los meses previos con penicilinas, cefalosporinas de segunda y tercera generación y quinolonas.⁽¹⁶⁾

Como podemos observar las principales patologías asociadas a las EPC son las infecciones respiratorias y urinarias y el perfil más afectado por las mismas son los pacientes de mayor edad, inmunosuprimidos y pacientes de Cuidados Intensivos, formando parte de la población más susceptible a sufrir infecciones por estos microorganismos.

Con todo esto, una medida aconsejable en servicios como el de Cuidados Intensivos sería el cribado activo de cepas productoras de carbapenemasas en los ingresados para disminuir la aparición de brotes epidémicos y la transmisión persona a persona, además de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

Esta vigilancia activa favorecería reducir el desarrollo de la infección detectando previamente las colonizaciones.

7. CONCLUSIONES

La diseminación mundial de EPC y las crecientes tasas de resistencia supone un problema de salud pública a nivel mundial y el reto de adentrarnos en una era en la que no contemos con antibióticos ni siquiera para contraatacar infecciones consideradas banales en algún momento.

A esto tenemos que añadirle la desventaja de contar con escasa información sobre este tema más que con algunos estudios en modelos animales, in vitro o cohortes retrospectivos.

Diversos organismos internacionales, incluyendo la OMS, han reflejado el impacto estimado en la mortalidad de la población en 20-30 años, de seguir con las cifras de incremento de resistencias actuales, convirtiéndose en una causa de muerte tan importante como los tumores malignos.

El problema principal se basa en el uso inapropiado continuado de los antimicrobianos por lo que atajar esta situación alarmante engloba dos pilares fundamentales: la sociedad y los profesionales de la salud.

En cuanto a la sociedad, debe estar al tanto de la magnitud del problema y fomentar un uso responsable y una supresión de la automedicación. Y por la parte de los profesionales, aumentar los programas de educación en la prescripción de antibióticos y optimizar su uso en todos los hospitales (programas PROA). En cuanto a este tema se han formulado propuestas en relación a la rotación cíclica de antibióticos para reducir esta resistencia en las distintas instituciones de salud.

Con estos datos es necesario actualizar las políticas antibióticas a todos los niveles y revisar y tomar una serie de medidas de control como por ejemplo:

- Examinar estrictamente las medidas de control y prevención de la infección intrahospitalaria. Es esencial detectar a los colonizados o portadores por dos motivos: evitar la transmisión a otros pacientes, materiales sanitarios o superficies, y para el no desarrollo de infecciones invasivas en los mismos.
- Intensificar planes de educación médica de enfermedades infecciosas, prescripciones y empleo de agentes antimicrobianos.
- Aumentar la limpieza y desinfección ambiental para minimizar la diseminación.
- Racionalizar los antibióticos usados en medicina veterinaria para la producción de alimento animal.
- Incremento de las vacunaciones.
- Otro importante avance sería la consideración de casos de declaración obligatoria todas las infecciones o colonizaciones producidas por bacterias productoras de carbapenemasas.
- Establecer un sistema continuado de información sobre la evolución de las bacterias resistentes a antibacterianos. Sería tal vez de ayuda crear una accesibilidad a los médicos de atención primaria en relación a los datos locales de resistencia y al diagnóstico microbiológico.

Para que se cumplan todos estos requisitos es necesario una respuesta rotunda y protocolizada por parte de autoridades y profesionales para invertir en personal, tiempo, recursos en investigación, métodos de detección más sensibles y específicos y el desarrollo de nuevos fármacos contra microorganismos multiresistentes, además de una adaptación de los sistemas de salud para permitir minimizar el impacto y su control precoz.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio respeta los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación sanitaria (Ley 14/2007).

De la misma forma se respeta en todo momento la protección de datos de carácter personal, con la confidencialidad debida de la información presente en los registros de registros de vigilancia epidemiológica, que han sido manejados por sus usuarios autorizados.

Hemos solicitado para el estudio la autorización sin consentimiento informado de los sujetos. Creemos que el estudio pudo ser realizado sin el consentimiento de los sujetos incluidos en el mismo ya que, de acuerdo con la disposición adicional decimoséptima de la LOPDGDD se permite el uso de datos seudonimizados (paso intermedio en este estudio, ya que los investigadores acceden a datos anonimizados) si existe un compromiso expreso de confidencialidad y de no realizar ninguna actividad de reidentificación, adoptando medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados, lo cual está garantizado ya que las bases de datos originales están protegidas con claves personales y en programas informáticos corporativos del Sergas.

El estudio cuenta con el certificado del comité de ética de la investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense. Este Comité evaluó en su reunión del día 18/02/2020 el estudio y tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emitió un dictamen FAVORABLE para la realización del citado estudio e hizo constar que cumple tanto en su composición, como en sus procedimientos normalizados de trabajo, los requisitos legales vigentes.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, decir que este trabajo no sería posible sin la participación del Servicio de Preventiva del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo.

Quiero expresar mi agradecimiento también al Doctor Víctor del Campo Pérez, que desde el primer momento se mostró accesible a ayudarme con este Trabajo de Fin de Grado, mostrando total cercanía en cada momento de este viaje hacia mi primer contacto con la investigación.

Por último agradecer a todas esas personas que han sido cómplices del trabajo realizado y a las que han ayudado a que mi informática haya mejorado desde entonces.

9. BIBLIOGRAFÍA/ REFERENCIAS

1. C. Fariñas-Álvarez, R. Teira-Cobo, P. Rodríguez-Cundín. Infección asociada a cuidados sanitarios (infección nosocomial). *Medicine*. octubre de 2010;(49):3293-300.
2. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(2):108-13.
3. CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting [Internet]. Recuperado a partir de: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf
4. EPINE 2018 ESPAÑA Resumen.pdf [Internet]. Recuperado a partir de: <https://www.epine.es/docs/public/reports/esp/2018%20EPINE%20Informe%20España.pdf>
5. Team EC for DP and C (ECDC)-HCU-E editorial. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use [Internet]. 2012 Recuperado a partir de: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20316>
6. Revisión Bibliográfica sobre Trabajos de Costes de la «No Seguridad del Paciente» [Internet]. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Recuperado a partir de: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/CostesNoSeguridadPacientes.pdf>
7. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep*. abril de 2007;122(2):160-6.
8. Health Care-Associated Infections Greatly Increase the Length and Cost of Hospital Stays [Internet]. [citado 19 de junio de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.ahrq.gov/news/newsroom/news-and-numbers/082510.html>
9. Peña C, Puyol M, Pallares R, Corbella X, Vidal T, Tortras N et al. Estimación del coste atribuible a la infección nosocomial: prolongación de la estancia hospitalaria y cálculo de costes alternativos. *Med Clin (Barc)*. 1996;106:441-4.
10. Urbina Medina, H. Infección Nosocomial. *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría*. septiembre de 2001;64(3):114-20.
11. Graves N, Weinhold D, Tong E, Birrell F, Doidge S, Ramritu P, et al. Effect of healthcare-acquired infection on length of hospital stay and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. marzo de 2007;28(3):280-92.
12. Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia. Guía para el control de las EPC en hospitales de Galicia. 2ª edición, mayo de 2017. Recuperado a partir de <https://www.sergas.es/Saude-publica/Enterobacterias-produtoras-de-carbapenemasas?idioma=es>.

13. González L, Cortés JA. Revisión sistemática de la resistencia antimicrobiana en enterobacterias en aislamientos intrahospitalarios en Colombia. *biomedica* [Internet]. 3 de diciembre de 2013 [citado 9 de mayo de 2020];34(2). Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1550>.
14. Vera-Leiva A, Barría-Loaiza C, Carrasco-Anabalón S, Lima C, Aguayo-Reyes A, Domínguez M, et al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Rev chil infectol.* octubre de 2017;34(5):476-84.
15. Gobernado, M., and C. Acuña. "INTRODUCCIÓN A LOS CARBAPENÉMICOS." *Rev Esp Quimioterap* 20.3 (2007): 277-299.
16. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* junio de 2013;31(6):402-9.
17. Brañas P, Gil M, Villa J, Orellana MÁ, Chaves F. Epidemiología molecular de las infecciones/colonizaciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de Madrid. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* febrero de 2018;36(2):100-3.
18. Oliveros Navarro A, Uribe N, Sierra P, Jaimes F, González JM. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. *Infectio.* abril de 2015;19(2):60-6.
19. Gutiérrez C, Labarca J, Román JC, Sanhueza F, Moraga M, Wozniak A, et al. Vigilancia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en cultivos rectales en un hospital universitario de Santiago, Chile. *Rev chil infectol.* febrero de 2013;30(1):103-6.
20. Cercenado, Emilia. "Detección de enterobacterias productoras de carbapenemasas en la rutina del laboratorio." *Rev Esp Quimioter* 28.1 (2015): 8-11.
21. Carbapenémicos - Enfermedades infecciosas [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 9 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/carbapen%C3%A9micos>.
22. Monge KMM. CARBAPENÉMICOS: TIPOS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANOS. :7.
23. Fernández Riverón F, López Hernández J, Ponce Martínez LM, Machado Betarte C. Resistencia bacteriana. *Revista Cubana de Medicina Militar.* marzo de 2003;32(1):0-0.
24. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 1 de febrero de 2009;27(2):116-29.

25. Vela SG. CARBAPENEMASAS. MECANISMOS DE RESISTENCIA Y MÉTODOS FENOTÍPICOS DE DETECCIÓN. :29.
26. Pérez Guerrero P, Galán Sánchez F, Gutiérrez Saborido D, Guerrero Lozano I. Infecciones por enterobacterias. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 1 de mayo de 2014;11(55):3276-82.
27. Viña IP. Enterobacterias productoras de carbapenemasas: tipos, epidemiología molecular y alternativas terapéuticas. :194.
28. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1 de diciembre de 2014;32(10):666-70.
29. Navarro F. Panorama actual de la resistencia a los antibióticos en gramnegativos y grampositivos. :17.
30. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. octubre de 2011;17(10):1791-8.
31. Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas M-V, Wisell KT, Carmeli Y, et al. Worldwide Diversity of *Klebsiella pneumoniae* That Produce β -Lactamase blaKPC-2 Gene. *Emerg Infect Dis*. septiembre de 2010;16(9):1349-56.
32. Lahey Clinic. [Online].; 2018 [cited 2018 Mayo 24. Available from: <https://www.lahey.org/Studies/other.asp#table1>.
33. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, blaNDM-1, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 de diciembre de 2009;53(12):5046-54.
34. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum β -lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *J Antimicrob Chemother*. 1 de abril de 2011;66(4):689-92.
35. Berçot B, Poirel L, Dortet L, Nordmann P. In vitro evaluation of antibiotic synergy for NDM-1-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 1 de octubre de 2011;66(10):2295-7.
36. Nordmann P, Couard J-P, Sansot D, Poirel L. Emergence of an Autochthonous and Community-Acquired NDM-1-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Europe. *Clin Infect Dis*. 1 de enero de 2012;54(1):150-1.
37. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated

- Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 de enero de 2004;48(1):15-22.
38. Pérez-Blanco V, Redondo-Bravo L, Ruíz-Carrascoso G, Paño-Pardo JR, Gómez-Gil R, Robustillo-Rodela A, et al. Epidemiology and control measures of an OXA-48-producing Enterobacteriaceae hospital-wide oligoclonal outbreak. *Epidemiology & Infection*. abril de 2018;146(5):656-62.
 39. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Bautista V, Ortega A, Zamarrón P, Saez D, et al. The spread of KPC-producing Enterobacteriaceae in Spain: WGS analysis of the emerging high-risk clones of *Klebsiella pneumoniae* ST11/KPC-2, ST101/KPC-2 and ST512/KPC-3. *J Antimicrob Chemother*. 1 de diciembre de 2016;71(12):3392-9.
 40. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. Prospective Multicenter Study of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae from 83 Hospitals in Spain Reveals High In Vitro Susceptibility to Colistin and Meropenem. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 de junio de 2015;59(6):3406-12.
 41. Bou G, Vila J, Seral C, Javier Castillo F. Detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in various scenarios and health settings. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1 de diciembre de 2014;32:24-32.
 42. Van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low-Cost Alternative for the Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity in Gram-Negative Rods. *PLoS One* [Internet]. 23 de marzo de 2015 [citado 9 de mayo de 2020];10(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4370852/>
 43. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 9 de mayo de 2020];31(2). Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/31/2/e00079-17>.
 44. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 18 de marzo de 2016 [citado 9 de mayo de 2020];95(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839946/>.
 45. Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, Cohen AB, Furuya EY, Wilson SJ, et al. Comparative Effectiveness of Aminoglycosides, Polymyxin B, and Tigecycline for Clearance of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from Urine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 de diciembre de 2011;55(12):5893-9.
 46. Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Keepers TR, Krause KM, Connolly LE, et al. Plazomicin Versus Meropenem for Complicated Urinary Tract Infection and Acute Pyelonephritis: Diagnosis-specific Results From the Phase 3 EPIC Study. :1.

47. Matsumoto S, Singley CM, Hoover J, Nakamura R, Echols R, Rittenhouse S, et al. Efficacy of Cefiderocol against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Immunocompetent-Rat Respiratory Tract Infection Models Recreating Human Plasma Pharmacokinetics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 9 de mayo de 2020];61(9). Disponible en: <https://aac.asm.org/content/61/9/e00700-17>.
48. S P, D van V, R E, M M, Jca F, M A, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 25 de octubre de 2018;18(12):1319-28.
49. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, et al. Emergence of blaKPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 1 de agosto de 2010;65(8):1608-14.

