



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**¿ES POSIBLE PRECEDIR EL RIESGO DE INFECCIÓN
POR ENTEROBACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN
PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO
Y COLONIZADOS?**

**IS IT POSSIBLE TO PREDICT THE INFECTION RISK BY
MULTIDRUG-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE IN SOLID
ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS AND COLONISED?**

Andrea Carrero Grande

Directora: Prof. María Carmen Fariñas Álvarez

Codirector: Prof. Carlos Armiñanzas Castillo

Santander, Junio 2020

ÍNDICE

Abreviaturas.....	4
Resumen.....	5
Abstract.....	6
I. Introducción.....	7-19
1. Las infecciones por enterobacterias.....	8-11
2. Mecanismos de Resistencia de las enterobacterias a los antimicrobianos.....	11-12
2.1 Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE).....	12
3. Factores de riesgo de colonización por enterobacterias multirresistentes.....	12-13
4. Tratamiento de las infecciones producidas por BLEE.....	13-16.
4.1 Carbapenémicos.....	14
4.2 Inhibidores de Beta-lactamasas.....	14
4.3 Aminoglucósidos.....	15
4.4 Tigeciclina.....	15
4.5 Fosfomicina.....	15
4.6 Fluoroquinolonas y Timetoprim-Sulfametoxazol.....	16
5. Colonización por bacterias multirresistentes en trasplantes de órgano sólido.....	16
6. Las infecciones en los trasplantes de órgano sólido.....	16-19
6.1 Trasplante renal.....	18-19
6.2 Trasplante hepático.....	19-20
7. Tratamiento de las infecciones en trasplantes de órgano sólido.....	20
II. Justificación, hipótesis y objetivos.....	21-23
1. Justificación.....	22
2. Hipótesis.....	22
3. Objetivos.....	23
3.1 Objetivo general.....	23
3.2 Objetivos específicos.....	23
III. Material y métodos.....	24-33
1. Periodo de estudio.....	25
2. Ámbito de estudio.....	25
3. Población de estudio.	25

4. Diseño del estudio.	26
5. Variables del estudio.	26-28
6. Definiciones del estudio.	28-32
7. Análisis estadístico de los datos.	33
8. Aspectos éticos.	33
IV. Resultados.....	34-40
V. Discusión.....	41-43
VI. Conclusiones.....	44-45
VII. Agradecimientos.....	46-47
VIII. Bibliografía.....	48-55
IX. Anexos.....	56-58

ABREVIATURAS.

BLEE: Beta-Lactamasas de Espectro Extendido.

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria.

DM: Diabetes mellitus.

ICS: "INCREMENT-CPS Score."

ITU: Infección del Tracto Urinario.

EPC: Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ERC: Enfermedad renal crónica.

GRS: "Giannella Risk Score."

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

KPC: "*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase"

MDR: Resistente a múltiples fármacos.

PBP: Proteínas fijadoras de penicilina (penicillin-binding protein).

PDR: Resistente a todos los fármacos.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

XDR: Ampliamente resistente a los medicamentos.

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN: Las escalas Gianella Risk Score (GRS) e Increment-CPS Score (ICS) se utilizan para estimar la probabilidad de infección y la mortalidad en pacientes colonizados por enterobacterias multirresistentes.

OBJETIVOS: Estudiar las características y comorbilidades de los pacientes trasplantados hepáticos y renales en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) colonizados por enterobacterias productoras de BLEE (EP-BLEE), y analizar la utilidad de los criterios de colonización por EP-BLEE, y de las escalas GRS e ICS para predecir el riesgo de infección y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohortes prospectivo de los pacientes trasplantados y colonizados por EP-BLEE entre 2014 y 2018. Se recogieron datos clínicos, analíticos y microbiológicos.

RESULTADOS: Se incluyeron 37 pacientes trasplantados y colonizados por enterobacterias productoras de BLEE (83,75% hombres; media de edad: 57,14 años (DE: 9,66 años)). Veinte pacientes (54,06%) desarrollaron infección (75% trasplante renal y 25% trasplante hepático). Un 45% de los pacientes con infección mostraban una puntuación >7 en la escala GRS ($p=0,815$) y el 80% presentaban criterios de colonización por EP-BLEE >8 ($p=0,855$). Ningún paciente presentó una puntuación >8 en la escala ICS.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: La escala GRS y los criterios de colonización por EP-BLEE no sirven para predecir infección en pacientes trasplantados hepáticos o renales y colonizados. No se obtuvieron datos suficientes para valorar la utilidad de la escala ICS.

PALABRAS CLAVE: enterobacterias, betalactamasas de espectro extendido, multirresistente, trasplante, escalas.

ABSTRACT.

BACKGROUND: The Gianella Risk Score (GRS) and Increment-CPS Score (ICS) scales are used to estimate the infection probability and mortality in patients colonized by multiresistant enterobacteriaceae.

OBJETIVES: To study liver and kidney transplant's characteristics and comorbidities of patients at the Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV), previously colonized by ESBL-producing enterobacteriaceae (PE-ESBL), and to analyze the usefulness of the colonization criteria for PE-ESBL, and the GRS and ICS scales to predict the infection risk and mortality.

MATERIAL AND METHODS: Prospective cohort study of patients transplanted and colonized by PE-ESBL between 2014 and 2018. Clinical, analytical and microbiological data were collected.

RESULTS: Thirty-seven patients transplanted and colonized by EP-ESBL (83,75% male; mean age: 57,14 years (SD: 9,66 years)) were included. Twenty patients (54,06%) developed infection (75% kidney transplant and 25% liver transplant). Between infected patients, 45% showed a score >7 on the GRS scale ($p=0,815$) and 80% of the patients with infection had ESBL colonization criteria >8 ($p=0,855$). No patient presented a score >8 on the ICS scale.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS: The GRS scale and the criteria for colonization by EP-ESBL are not useful to predict infection in patients with liver or kidney transplant and colonized. Not enough data was obtained to assess the usefulness of the ICS scale.

KEY WORDS: Enterobacteriaceae, extended-spectrum beta-lactamases, multidrug resistant, transplant, scales.

I. INTRODUCCIÓN

I.INTRODUCCIÓN.

1. Las infecciones por enterobacterias:

La evolución de la especie humana se ha visto influenciada en gran medida por las enfermedades infecciosas, de tal forma que, a pesar de disponer cada vez de tratamientos más efectivos, constituyen la principal causa de morbimortalidad en el mundo (López-Vélez, 2007). Las enterobacterias, concretamente las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que son en las que nos centraremos en este trabajo, son unos de los microorganismos con los que más problemas estamos teniendo, sobre todo en el ámbito hospitalario (Oliver, 2004).

Las enterobacterias son un grupo heterogéneo de bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos, que se encuentran en el suelo, el agua y la vegetación. Algunos tienen su hábitat principal en el tubo digestivo formando parte de la flora intestinal normal de los animales y el hombre. Además, también podemos encontrarlos en la orofaringe, en el sistema genito-urinario y en la piel, donde las infecciones por este tipo de bacterias son frecuentes (Puerta-García, 2010).

Estos microorganismos son responsables frecuentes de infecciones, tanto nosocomiales como comunitarias, de tal forma que podemos encontrarlas en el 30-35% de las bacteriemias y en el 70-75% de las ITU y las gastroenteritis agudas. Asimismo, producen neumonías e infecciones de heridas quirúrgicas (Rodríguez-Baño, 2018).

Dentro de las enterobacterias podemos diferenciar dos grandes grupos (Fariñas, 2013):

- Enterobacterias oportunistas: Este tipo de enterobacterias están presentes de forma natural en el tracto gastrointestinal, y causan infecciones cuando el sistema inmune está deteriorado y existe una disminución de las defensas naturales del paciente. Dentro de enterobacterias oportunistas nos encontramos con *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia*, *Citrobacter* y *Hafnia alvei*.

Las infecciones por enterobacterias oportunistas no las podemos erradicar. De hecho, cada vez tenemos más porque cada vez hay más pacientes que tienen inmunosupresión (hacemos más trasplantes y damos más corticoides y tratamientos biológicos).

- Enterobacterias patógenas primarias. Este tipo de enterobacterias tiene un hábitat exclusivamente humano y generalmente se transmiten por vía fecal-oral. Producen enfermedad infecciosa independientemente del estado del paciente. Dentro de este grupo encontramos *E. coli (enteropatógena)*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* y *Yersinia pestis*.

Los pacientes con una hospitalización prolongada, inmunosuprimidos (incluidos pacientes alcohólicos y diabéticos) y que han recibido un tratamiento antibiótico prolongado están colonizados más frecuentemente que la población general por

enterobacterias. El principal mecanismo de transmisión de estos microorganismos se encuentra en las manos de los profesionales sanitarios. Además, el crecimiento de técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas, así como el uso de potentes fármacos inmunosupresiones, han contribuido a incrementar el número de infecciones por enterobacterias en nuestros hospitales (Puerta-García, 2010, Fariñas, 2013).

Estas son las definiciones actuales de resistencia en Enterobacterias según el artículo de Magiorakos, publicado en 2012:

- Bacterias multirresistentes (MDR) son aquellas que no son susceptibles a al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas enumeradas en la **figura 1**.
- Las bacterias ampliamente resistentes a los medicamentos (XDR) son aquellas que no son susceptibles a al menos un agente en todas las categorías de antimicrobianos, excepto dos o menos, que aparecen en la **figura 1**.
- Las bacterias resistentes a todos los fármacos (PDR) son aquellas que no son susceptibles a todos los agentes en todas las categorías de antimicrobianos para cada bacteria incluida en la **figura 1**. La no susceptibilidad se refiere a un resultado resistente o intermedio obtenido de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana in vitro.

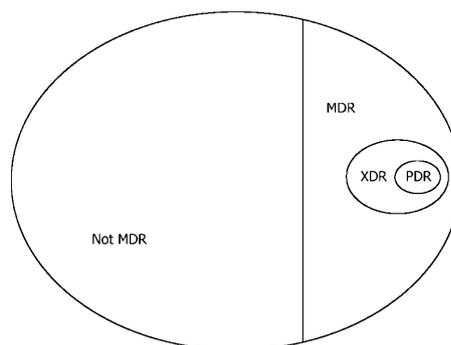


Figura 1. Diagrama que muestra la relación entre las definiciones de resistencia bacteriana. MDR: resistente a múltiples fármacos; XDR: ampliamente resistente a los medicamentos; PDR: resistente a todos los fármacos (Magiorakos, 2012).

Las cepas de enterobacterias multirresistentes se adquieren más comúnmente en el hospital y se van haciendo más resistentes a medida que son sometidas a presión selectiva por parte de los tratamientos antimicrobianos (Zhang, 2019). Debemos tener en cuenta que los pacientes colonizados tienen además, más probabilidades de infección por enterobacterias productoras de BLEE y de muerte (Bharadwaj, 2018). Para comprobar la colonización durante el ingreso, los frotis rectales periódicos son más prácticos que los cultivos de heces (Bharadwaj, 2018).

Diferentes estudios han sido desarrollados para intentar predecir el riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE, pero ninguno a conseguido a día de hoy desarrollar una escala per se. Sin embargo, pesar de la heterogeneidad de los estudios respecto a su diseño, población y análisis, los resultados son similares en todos ellos. Los factores de riesgo más frecuentemente encontrados para presentar una infección por

enterobacterias productoras de BLEE son los que se recogen en la **Tabla 1** (Rodríguez-Baño, 2015).

	Score in Ref. 70	Score in Ref. 71
Recent use of β -lactams or fluoroquinolones	2	3
Recent hospitalisation (3 months)	3	2
Transfer from another healthcare facility	3	4
Charlson index >3	2	-
Recent history of urinary catheter	2	5
Age \geq 70 years	2	-
Immunosuppression	-	2

Tabla 1. Puntuación predictiva del desarrollo de infección por enterobacterias productoras de BLEE al ingreso hospitalario según los estudios publicados (Rodríguez-Baño, 2015).

Algunos estudios sugieren que un valor de puntuación ≥ 3 en estos criterios predice el riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE, con una alta sensibilidad ($\geq 94\%$ en ambos modelos) y valor predictivo negativo, con baja especificidad. Sin embargo, el estudio publicado por Rodríguez-Baño en 2015 afirma que esta puntuación no puede usarse para todos los pacientes, pero probablemente sea útil para pacientes con sepsis severa o shock séptico. Por otro lado, un valor de puntuación ≥ 8 mostró una alta especificidad ($\geq 95\%$ en ambos modelos) y positiva valor predictivo con menor sensibilidad, lo que sugiere que sería útil para pacientes no graves (Rodríguez-Baño, 2015).

Para intentar predecir el riesgo de infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en los primeros 90 días en pacientes colonizados por estos microorganismos se ha desarrollado la escala Gianella Risk Score (GRS), validada en 2014 para colonizaciones por EPC de tipo "*Klebsiella pneumoniae Carbapenemase*" (KPC) y que puntúa la admisión en unidades de cuidados intensivos (UCI), las intervenciones invasivas abdominales, el historial de tratamiento quimiorradioterápico y la colonización en lugares distintos al recto (Gianella, 2014), (**Tabla 2**).

	OR (95% CI)	P-value	Risk score point
Admission to ICU	1.65 (1.05–2.59)	0.03	2
Invasive abdominal procedures	1.87 (1.16–3.04)	0.01	3
Chemotherapy/radiation therapy	3.07 (1.78–5.29)	<0.0001	4
Colonization at site besides stool (risk per each additional site)	3.37 (2.56–4.43)	<0.0001	5 per site

ICU, intensive care unit; OR, odds ratio.

Tabla 2. Escala GRS, análisis de regresión logística para la validación de los ítems a puntual con sus valores de significación estadística y los puntos asignados a cada ítem, obtenida del artículo de Gianella publicado en 2014 (Gianella, 2014).

El valor óptimo asignado a la escala GRS fue de 7 puntos o más, que comprobó que predecía el riesgo de infección por EPC de tipo KPC a los 90 días con la mayor sensibilidad y especificidad (Cano, 2018).

En 2016 se validó otra escala, la escala Increment-CPS Score (ICS) para predecir la mortalidad a los 30 días en pacientes colonizados por EPC de tipo KPC que habían desarrollado infección por estos microorganismos. Esta escala valora el shock séptico o la sepsis grave, una puntuación en el Índice de Pitt (adjunto en anexos) mayor o igual a 6, un índice de Charlson (adjunto en anexos) mayor o igual a 2 y un foco de infección diferente al urinario o biliar (Bharadwaj, 2018) (**Tabla 3**).

Variable	Regression coefficient (95% CI)	Score
Severe sepsis or septic shock	1.76 (1.01-2.50)	5
Pitt score ≥ 6	1.39 (0.54-2.25)	4
Charlson comorbidity index ≥ 2	0.93 (0.09-1.78)	3
Source of BSI other than urinary or biliary tract	0.92 (0-1.85)	3
Inappropriate early targeted therapy	0.69 (0.07-1.31)	2
<i>Total points</i>		<i>17</i>

BSI = bloodstream infection.

Tabla 3. Escala ICS, ítems validados con sus valores de significación en el análisis de regresión logística llevado a cabo en el estudio. En la columna de la derecha, el valor asignado a cada ítem. Tabla obtenida del artículo de Bharadwaj publicado en 2018 (Bharadwaj, 2018). BSI = Bloodstream infection.

El valor óptimo asignado a la escala ICS fue de 8 puntos o más, que comprobó que predecía el riesgo de mortalidad por EPC de tipo KPC a los 30 días con la mayor sensibilidad y especificidad (Cano, 2018).

2. Mecanismos de resistencia de las enterobacterias a los agentes antimicrobianos:

El aumento de los microorganismos resistentes es causado por el empleo inadecuado de antimicrobianos, cada vez más extendido por todo el mundo. Concretamente *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae*, están desarrollando resistencias a cefalosporinas de 3ª generación debido a la producción de BLEE y a quinolonas debido al consumo indiscriminado de estas. Como ya hemos comentado anteriormente, las enterobacterias son una etiología frecuente de infecciones nosocomiales por lo que su resistencia a agentes antimicrobianos se está convirtiendo en un problema de salud pública (Zhang, 2019).

Las infecciones por bacterias multirresistentes se asocian a mayor mortalidad y a periodos de hospitalización más largos, que aquellas infecciones causadas por microorganismos sensibles (Bharadwaj, 2018).

Estos microorganismos gramnegativos tienen gran variedad de mecanismos de resistencia adquirida e intrínseca, que se encuentra codificada genéticamente en los

cromosomas bacterianos. Los mecanismos más frecuentes de resistencia a los B-lactámicos son la modificación de sus dianas de actuación, la producción de bombas de expulsión y la producción de betalactamasas, que son enzimas que hidrolizan el enlace amida del anillo betalactámico, perdiendo la capacidad de unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs), generando compuestos sin actividad antibacteriana. Dentro de las beta-lactamasas destacan AmpC, carbapenemasas y las BLEEs, que es el mecanismo de resistencia en el que está centrado este trabajo, por lo que hablaremos de ellas a continuación (Karaiskos, 2019).

Las β -lactamasas se describieron por primera vez en 1963 en Grecia en una cepa de *E.coli* y como respuesta a ellas se desarrollaron las cefalosporinas, unos beta-lactámicos que resistían la hidrólisis por parte de estas enzimas (Karaiskos, 2019).

2.1 β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las BLEE beta-lactamasas que hidrolizan las cefalosporinas y aparecieron debido a la utilización excesiva de las mismas tras la aparición de las beta-lactamasas. Por lo tanto, son enzimas que confieren resistencia tanto a penicilinas como a cefalosporinas (Bradford, 2001).

Estas enzimas pertenecen a la clase A de Ambler y pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de β -lactamasas 'clásicos' como el tazobactam y el sulbactam (Bradford, 2001).

La primera aparición clínica de BLEE fue en Alemania en 1983 (Gniadkowski, 2001). Entre 2007 y 2010 se produjo un aumento del 14% de enterobacterias productoras de BLEE (Ramadas, 2014).

Las cepas que producen BLEE son en su mayoría enterobacterias, especialmente *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, y son resistentes a todos los antibióticos β -lactámicos con la excepción de las carbapenemas, las cefamicinas y las combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas (Bradford, 2001 y Castanheira, 2014).

Las BLEE se describen como un grupo de enzimas con B-lactamasas transmisibles codificadas por genes que pueden intercambiarse entre bacterias a través de plásmidos. Estos plásmidos llevan genes que permiten a las bacterias descomponer los antibióticos que pertenecen a las cefalosporinas y la penicilina (Winokur, 2001, Brolund, 2014 y Singh, 2019).

3. Factores de riesgo de colonización por enterobacterias multirresistentes:

Aunque la epidemiología de la colonización de enterobacterias productoras de BLEE es desconocida, la prevalencia y los factores de riesgos sí que están mejor definidos (Van Den Bunt, 2019).

Los principales factores de riesgo más importantes para la colonización por este tipo de bacterias son:

- Tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses (Van Den Bunt, 2019).
- Intervención urológica reciente (< 6 meses) (Ljungquist, 2019).
- Antecedentes de infección por enterobacterias productoras de BLEE (Ljungquist, 2019).

Asimismo, los viajes al extranjero se han descrito como factor de riesgo, a pesar de que la mayoría de las personas permanecen asintomáticos, y el riesgo de infección clínica es mínimo. Sin embargo, los viajeros pueden transmitir la bacteria a sus contactos (Woerther, 2017). Se necesitan más estudios sobre este factor de riesgo en concreto. Por ejemplo, se ha identificado que los viajes a África y/o Asia en un periodo < 2 años se asocia con una disminución del riesgo de colonización intestinal (Ljungquist, 2019).

A modo anecdótico, un estudio publicado en noviembre de 2019, afirma que estar en contacto con animales de zoológicos es un factor de riesgo para colonizarse por enterobacterias multirresistentes, ya que, a pesar de necesitar una investigación más profunda, se ha demostrado que estos animales son un reservorio emergente de enterobacterias productoras de BLEEs y AmpC (Shnaiderman-Torban, 2019).

Por último, podemos identificar otros factores de riesgo como son: tener perro, ya que la prevalencia de BLEE en esos animales es mayor que en humanos (Van Den Bunt y Fluit, 2019), el consumo de carne cruda (Van Den Bunt y Fluit, 2019), comer en restaurantes > 20 veces al año (Van Den Bunt, 2019), haber nadado en el mar/océano < 12 meses antes (Van Den Bunt, 2019), o no cambiar diariamente los trapos de cocina (Van Den Bunt, 2019).

4.Tratamiento de las infecciones producidas por BLEE:

El tratamiento de elección de las infecciones producidas por enterobacterias productoras de AmpC y/o BLEEs son los carbapenémicos, pero se hace necesario encontrar tratamientos alternativos porque la tasa de resistencia a los carbapenémicos está aumentando (Rodríguez-Baño, 2018, Martin, 2018, Kidd 2018, Kohler, 2017). Algunos de los tratamientos alternativos empleados incluyen colistina, tigeciclina, combinaciones de β -lactámicos con inhibidores nuevos de β -lactamasas (de "segunda generación"), fosfomicina, aminoglucósidos y, en ocasiones, fluoroquinolonas. Los tratamientos combinados han demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes especialmente graves, como aquellos con shock séptico o con neumonía nosocomial. Diversos estudios han demostrado que la utilización de antibioterapia combinada disminuye la mortalidad en pacientes de alto riesgo como los mencionados anteriormente (bacteriemia, neumonía, shock...) (Rodríguez-Baño, 2018, Martin, 2018, Kidd 2018), no siendo tan claro este efecto en pacientes de riesgo bajo como en el caso de las infecciones del tracto urinario (Rodríguez-Baño, 2018). Así, se postula que la monoterapia con agentes activos podría ser suficiente para pacientes con enfermedades más leves, mientras que los pacientes más graves requerirían el uso de antibioterapia combinada. En general, se aconseja individualizar el tratamiento según el tipo de

paciente, la gravedad de la enfermedad y el perfil de resistencias del patógeno (Rodríguez-Baño, 2018).

En el caso de pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos con sospecha de neumonía nosocomial o asociada a la ventilación, uno de los pilares fundamentales del tratamiento es el inicio rápido de antibioterapia empírica en función del microorganismo sospechado y del perfil de resistencias de ese microorganismo en los distintos Servicios de Cuidados intensivos. Sin embargo, se hace necesario revisar y desescalar el tratamiento una vez se ha identificado el patógeno en cultivos y se dispone de antibiogramas (Kidd, 2018). A continuación, se realiza una revisión de aquellos antibióticos más comúnmente utilizados (debido a su mayor sensibilidad) en el tratamiento de las enterobacterias multirresistentes.

4.1 Carbapenémicos:

Los carbapenémicos han sido fármacos utilizados tradicionalmente para el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE, por no estar afectados por sus mecanismos de resistencia (Pitout, 2008, Rodríguez-Baño, 2008, Paterson, 2005). Sin embargo, por este motivo se ha incrementado el consumo de carbapenémicos en todo el mundo, lo cual podría estar unido a la propagación de la resistencia a carbapenémicos (Van Boeckel, 2014). Por lo tanto, es importante buscar alternativas terapéuticas (Rodríguez-Baño, 2018).

4.2 Inhibidores de beta-lactamasas:

Los inhibidores de beta-lactamasas clásicos, como la amoxicilina-ácido clavulánico, la ampicilina-sulbactam o la piperacilina-tazobactam, entre otros, son activos contra las enterobacterias productoras de beta-lactamasas en ausencia de otros mecanismos de resistencia (Paterson, 2005, Pitout, 2008). Sin embargo, la hiperproducción de beta-lactamasas y la coproducción de enzimas AmpC mediadas por plásmidos, entre otros factores, pueden afectar la actividad inhibidora. Las tasas de resistencia a estos fármacos muestran diferencias geográficas importantes y son altas en algunas áreas (Pérez, 2012, Karlowsky, 2013-2015, Pitout, 2009).

Ceftolozano-Tazobactam combina una nueva cefalosporina (ceftolozano) con actividad antipseudomónica mejorada con un inhibidor de b-lactamasas clásico (tazobactam) (Rodríguez-Baño, 2018).

Ceftazidima-avibactam combina también una cefalosporina de tercera generación con un inhibidor de beta-lactamasas. Avibactam inhibe las enzimas de la clase A de Amber, incluyendo enterobacterias productoras de BLEE, entre otras (Van Duin, 2016).

Los datos disponibles apoyan la eficacia de los nuevos inhibidores de beta-lactamasas en pacientes con infección del tracto urinario. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la tasa de resistencia entre los productores de BLEE es mayor para ceftolozano-tazobactam que para ceftazidima-avibactam (Van Duin, 2016).

4.3 Aminoglucósidos:

Los aminoglucósidos tienen eficacia similar a otros antibióticos en el tratamiento de infecciones urinarias, pero una menor eficacia contra otros tipos de infecciones. Por ejemplo, es discutido el uso de una combinación de beta-lactámico y aminoglucósido para el tratamiento de la sepsis, debido a que no parece producir ningún beneficio extra, pero sí que se ha demostrado que aumenta el riesgo de toxicidad. Por este motivo, los aminoglucósidos no son recomendados como tratamiento empírico en áreas con bajas tasas de resistencia a beta-lactámicos u otros fármacos de primera línea (Rodríguez-Baño, 2018).

4.4 Tigeciclina:

La tigeciclina es una glicilglicina y, como tal, no se ve afectada por los BLEE. Este fármaco exhibe predominantemente una actividad bacteriostática y su espectro de actividad incluye bacterias grampositivas, enterobacterias (a excepción de los miembros de la familia *Proteae*), *A.baumannii* y anaerobios (Rodríguez-Baño, 2018).

Aunque la experiencia del uso de Tigeciclina en infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE es limitada, ya que se emplea fundamentalmente como tratamiento de las infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), se espera que los resultados sean similares a estas (Vasilev, 2008, Poulakou, 2009, Eckmann, 2011).

Se recomienda su utilización únicamente en ausencia de otras opciones (escenario cada vez más frecuente, por otra parte, en el tratamiento de las infecciones por EPC), asociándose también una mayor mortalidad a la monoterapia que a la antibioterapia combinada con otros agentes. Se utiliza en infecciones graves, como neumonías y bacteriemias (Rodríguez-Baño, 2018).

4.5 Fosfomicina:

La fosfomicina es un antibiótico antiguo que permanece activo contra la mayoría de los aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* (y otras enterobacterias MDR) productoras de BLEE y AmpC (Falagas, 2010, Vardakas, 2016). Se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas y también muestra una buena eficacia contra la cistitis causada por cepas productoras de BLEE (Pullukcu, 2007, Rodríguez-Baño, 2008, Senol, 2010, Falagas, 2010).

Uno de los principales problemas con este medicamento es la posible aparición de resistencia durante la terapia, que parece ser menos frecuente en *E. coli* que en otras bacterias (Karageorgopoulos, 2012). Estudios recientes sugieren que lo que realmente sucede es la selección de mutantes resistentes ya presentes cuando se inicia la terapia (Docobo-Pérez 2015). Debido a esto, para infecciones graves, la fosfomicina se ha recomendado tradicionalmente para su uso en combinación con otros fármacos (Falagas, 2010, Grabein, 2017, Karageorgopoulos, 2012).

Tigeciclina, fosfomicina son antimicrobianos que habían sido relegados a tratamientos de segunda o tercera línea por su toxicidad o su dudosa eficacia, que han tenido que ser reconsiderados en el contexto del aumento de las infecciones por EPC resistentes a los tratamientos de primera línea (Rodríguez Baño, 2018, Kidd, 2018). Sin embargo, también se están observando aumentos preocupantes de la resistencia a estos antimicrobianos (Rodríguez Baño, 2018, Zhang, 2019, Karaiskos, 2019).

Estos tratamientos raramente son eficaces en monoterapia, induciendo resistencias rápidamente, por lo que se han estudiado en combinación con tratamientos de primera línea como los carbapenémicos (Rodríguez Baño, 2018).

4.6 Fluoroquinolonas y timetoprim-sulfametoxazol:

La resistencia a fluoroquinolonas es muy frecuente entre los productores de BLEE (Paterson 2005, Pitout, 2005), pero no es universal. En la mayoría de los casos, la resistencia se debe a mutaciones cromosómicas (Rodríguez Baño, 2018).

Una pequeña proporción de los aislamientos de BLEE son susceptibles al tratamiento con timetoprim-sulfametoxazol. Aunque no se encontraron estudios clínicos que investiguen la eficacia de este medicamento, se espera que los resultados sean similares a los de los productores que no son BLEE (Rodríguez Baño, 2018).

5.Colonización por bacterias multirresistentes en trasplantes de órgano sólido:

En España, ha habido un aumento dramático en la colonización intestinal por BLEEs en periodos no epidémicos y en pacientes ambulatorios, que es uno de los factores de riesgo más importantes para la infección (Valverde, 2004).

Aproximadamente, 1 de cada 5 receptores de trasplante se colonizan con enterobacterias productoras de BLEE y casi la mitad de los pacientes colonizados desarrollan una infección por enterobacterias MDR. Esta alta prevalencia de colonización en receptores de trasplantes de órgano sólido se puede atribuir a aspectos específicos del tratamiento de pacientes con trasplante: a menudo están expuestos a agentes antiinfecciosos, tanto para fines terapéuticos como profilácticos, y se ha asociado un mayor uso de antimicrobianos con la selección de enterobacterias productoras de BLEE (Aleviazakos, 2017).

6.Las infecciones en los trasplantes de órgano sólido:

La infección es la complicación más frecuente y la causa más frecuente de muerte en el paciente trasplantado de órgano sólido. Más de la mitad de los pacientes trasplantados tienen al menos una complicación infecciosa, la cual es responsable de la mitad de las defunciones en estos pacientes (Rubin, 2001, Cuevas-Mons, 2004). La complicación infecciosa más frecuente después de un trasplante de órgano sólido es la infección bacteriana (Cervera, 2012).

Los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido tienen un riesgo mayor de desarrollar una infección bacteriana que la población general debido al hecho de haber recibido durante un largo periodo de tiempo tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo. Además, los pacientes trasplantados tienen un riesgo especial de desarrollar infecciones por bacterias con resistencia antimicrobiana, intrínseca o adquirida, ya que estos están expuestos con frecuencia a antibióticos en entornos sanitarios (Patel, 1997, Mlynarczyk, 2011, Paterson, 2005).

La infección del paciente trasplantado tiene un origen triple (Cuevas-Mons, 2004):

1. El órgano donante y los productos hemáticos transfundidos. Principalmente son responsables de infecciones virales.
2. La reactivación de infecciones previas.
3. La invasión por microorganismos exógenos o de la flora endógena.

Los factores que favorecen la elevada incidencia de infecciones en el paciente trasplantado son la disminución de los mecanismos defensivos, la rotura de las barreras defensivas mucocutáneas y la hospitalización prolongada (Cuevas-Mons, 2004), así como el uso de catéteres, la hospitalización en unidades de cuidados intensivos y la colonización fecal previa al trasplante (Aguado, 2018, Grim, 2011).

La infección en el paciente con trasplante de órgano sólido sigue un calendario bien definido, independientemente del tipo de trasplante (Cuevas-Mons, 2004):

Periodo post-quirúrgico inmediato (< 1 mes)	Periodo de máxima inmunodeficiencia (2-6 meses)	Inmunodeficiencia moderada (> 6 meses)
Infecciones nosocomiales	Infecciones oportunistas	Infecciones comunitarias
Bacterias nosocomiales	CMV, <i>P. jirovecii</i> , <i>Listeria</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Mycobacteriaceae</i> <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>	Infecciones comunes (influenza, <i>S. pneumoniae</i> , hepatitis)
Herpes simples		

Tabla 4. Calendario de aparición de la infección en el paciente trasplantado (Cuevas-Mons, 2004).

- **Periodo temprano (1er mes después del trasplante).**

Durante el primer mes posterior al trasplante, el paciente sufre infecciones nosocomiales de manera idéntica a cualquier paciente que se someta a una cirugía mayor. Los agentes responsables de la infección durante este período son las bacterias nosocomiales, los hongos (*Candida spp.* y *Aspergillus spp.*) Y los virus (virus del herpes simple y virus del herpes humano (Cuevas-Mons, 2004).

Los receptores de SOT sufren infecciones más graves durante este primer mes porque están altamente inmunodeprimidos; sin embargo, esta inmunosupresión no es suficiente para causar infecciones oportunistas (Cuevas-Mons, 2004).

- **Período intermedio (2º a 6º mes después del trasplante).**

Las infecciones oportunistas aparecen después del primer mes después del trasplante. Los agentes etiológicos involucrados son principalmente virus (especialmente CMV, HCV, virus de la hepatitis B [VHB], virus de Epstein-Barr y reactivación de adenovirus), seguidos de hongos (*Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*), bacterias (*Mycobacteriaceae*, *Nocardia asteroides* y *Listeria monocytogenes*) y parásitos (Cuevas-Mons, 2004).

- **Periodo tardío (después del sexto mes posterior al trasplante).**

Después del sexto mes posterior al trasplante, el grado de inmunosupresión se reduce drásticamente y el riesgo de complicaciones infecciosas es similar al de la población general. Las infecciones más frecuentes en este período son infecciones respiratorias y los agentes etiológicos más comunes son *S. pneumoniae* y el virus de la *influenza* (Cuevas-Mons, 2004).

6.1 Trasplante renal

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan la primera causa de infecciones bacterianas en receptores de trasplante renal, las cuales generan pérdidas del trasplante y costes sanitarios, afectando al 5-36% de pacientes (Pinheiro, 2010). De las infecciones por gramnegativos que se originan en el tracto urinario, *Escherichia coli* es el organismo más común (Lee, 2013).

A pesar de que los resultados del trasplante renal han mejorado con el uso de agentes inmunosupresores selectivos, la mortalidad en los trasplantes renales por infección bacteriana ha permanecido estática durante la última década (57%) (Woodward, 2008). La creciente prevalencia de organismos productores de BLEE complica las opciones de tratamiento para las infecciones de trasplante renal.

Alevizakos et al. afirman que 1 de cada 10 receptores de trasplante renal desarrollan una infección del tracto urinario (ITU) por enterobacterias productoras de BLEE (Alevizakos, 2017). Como ya hemos comentado anteriormente, las infecciones por BLEE son susceptibles a los aminoglucósidos. Sin embargo, los aminoglucósidos son potencialmente nefrotóxicos y aumentan el riesgo de pérdida del injerto (Linares, 2008)., por este motivo, los carbapenémicos son los antibióticos de elección en el tratamiento de las infecciones urinarias causadas por enterobacterias productoras de BLEE (Bodro, 2015).

En un período de resistencia creciente a los agentes antimicrobianos, deben determinarse los factores que conducen al desarrollo de ITU en receptores de trasplante renal colonizados previamente en orina, así como los factores asociados con la recurrencia de ITU (Bartoletti 2018, Espinar, 2015).

Los factores de riesgo identificados en este tipo de pacientes son (Espinar, 2015):

- Diabetes mellitus (DM).

- Tratamiento empírico inadecuado.
- Infección urinaria previa.
- Infecciones urinarias recurrentes.
- Función retardada del injerto después del trasplante.
- Tasa de filtración glomerular baja.

Las bacterias productoras de BLEE mostraron una mayor resistencia a las fluoroquinolonas, timetoprim-sulfametoxazol y gentamicina (Espinar, 2015).

Actualmente no existen muchos estudios sobre este aspecto, pero basándonos en los que hay disponibles, se afirma que 1 de cada 10 pacientes con un trasplante renal va a desarrollar una infección urinaria causada por una enterobacteria productora de BLEE. Estos pacientes tienen un riesgo de recurrencia 3 veces mayor que la población general, por lo que es necesario seguirles de manera más estrecha una vez resuelto el cuadro, para poder reducir la incidencia y el impacto clínico de este tipo de infecciones (Alevizakos, 2017).

Como una alternativa al tratamiento antibiótico de este tipo de pacientes podríamos usar colistina para el tratamiento de infecciones producidas por patógenos gramnegativos (Florescu, 2016).

Asimismo, se está empezando a utilizar el trasplante de microbiota fecal para erradicar las enterobacterias productoras de BLEE, concretamente *Klebsiella pneumoniae*, de receptores de trasplantes renales con infecciones recurrentes del tracto urinario (Grosen, 2019).

La profilaxis antimicrobiana perioperatoria con una dosis única de Ertapenem en receptores de trasplante de riñón redujo la incidencia de infecciones tempranas debidas a enterobacterias productoras de BLEE sin aumentar la incidencia de otros microorganismos resistentes a múltiples fármacos o *C.Difficile* (Sanclémente, 2019).

6.2 Trasplante hepático

Como ya venimos comentando, los receptores de trasplantes de órganos sólidos sufren infecciones bacterianas con mayor frecuencia que la población general, lo cual eleva sus cifras de morbilidad y mortalidad (Bert, 2010).

La incidencia de infección bacteriana en el trasplante hepático es mayor del 50%. La mayor parte de las infecciones bacterianas se acumulan en el primer mes del trasplante, coincidiendo con la exposición nosocomial (Cuevas-Mons, 2004).

Desde un punto de vista académico, la infección bacteriana en el paciente con trasplante hepático se puede clasificar en 4 grandes grupos, según estén relacionadas con (Cuevas-Mons, 2004).

- a. La técnica quirúrgica.
- b. La hospitalización prolongada.
- c. La inmunodepresión.

d. Hayan sido adquiridas en la comunidad.

La conciencia de esta alta vulnerabilidad de los receptores de trasplantes a la infección conduce al uso más frecuente de la terapia antibiótica empírica de amplio espectro, lo que contribuye aún más a la selección de la resistencia a los medicamentos. Este círculo vicioso es difícil de evitar y conduce a un escenario de mayor complejidad y opciones terapéuticas reducidas, como señala Santoro-Lopes G en su artículo de 2014 (Santoro-Lopes, 2014).

Según el artículo de Bert publicado en el año 2010, algunos de los factores de riesgo identificados son (Bert, 2010):

- Infección por una enterobacteria productora de BLEE en los 6 meses previos al trasplante.
- Enfermedad hepática en estadio avanzado.
- Estancia en la unidad de cuidados intensivos durante las 48 horas previas al trasplante.
- Ingreso en el hospital durante 10 o más días en los 6 meses previos al trasplante.
- Historia previa de peritonitis bacteriana espontánea.
- Exposición a un antibiótico beta-lactámico en el último mes.
- Profilaxis antibiótica con norfloxacino.

Las infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE tienen una mortalidad limitada y opciones terapéuticas limitadas, según el artículo de Singh publicado en 2018 (Singh, 2018).

7.Tratamiento de las infecciones en trasplantes:

Las enterobacterias halladas más frecuentemente en las infecciones de trasplantes de órgano sólido son *Klebsiella pneumoniae* y *E.coli*. Los carbapenemes son los fármacos más fiables para el tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE. Meropenem e imipenem, son los dos fármacos más utilizados de este grupo. Sin embargo, estas bacterias han desarrollado resistencia a Ertapenem por lo que, a pesar de que hay estudios que demuestran una efectividad comparable a Imipenem y Meropenem, no se debe considerar como primera opción terapéutica en pacientes que presenten sepsis grave (Santoro-Lopes, 2014).

Por otro lado, cefepima y piperacilina-tazobactam están asociadas con una mayor probabilidad de fracaso clínico por lo que estos fármacos sólo deben ser utilizados como alternativa terapéutica en pacientes que no estén muy graves, especialmente cuando el foco de infección primaria es urinario (Santoro-Lopes, 2014).

Los aminoglucósidos y las quinolonas no son eficaces en este tipo de infecciones (Santoro-Lopes, 2014).

II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

1. Justificación.

Las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE suponen un problema creciente de salud pública. El rápido desarrollo de resistencias a antibióticos por parte de estos microorganismos hace muy difícil su tratamiento. Esto exige la dedicación de recursos que permitan conocer las características de los pacientes que las desarrollan para poder planificar tanto su prevención como un tratamiento eficaz que disminuya su morbi-mortalidad.

2. Hipótesis.

La escala Giannella Risk Score (GRS), los criterios de colonización por enterobacterias productoras de BLEE y la escala Increment-CPS Score (ICS) identifican el riesgo de desarrollar una infección por enterobacterias productoras de BLEE en los pacientes receptores de un trasplante hepático o renal colonizados por estos microorganismos.

3.Objetivos.

3.1.Objetivo general:

Estudiar las características y comorbilidades de los pacientes que han recibido un trasplante hepático o renal en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, y que previamente estaban colonizados por enterobacterias productoras de BLEE, y determinar si la escala Giannella Risk Score (GRS), los criterios de colonización por enterobacterias productoras de BLEE y la escala Increment-CPS Score (ICS) identifican el riesgo de desarrollar una infección por enterobacterias productoras de BLEE en estos pacientes.

3.2.Objetivos específicos:

1. Estudiar las características y comorbilidades de los pacientes con trasplante hepático o renal y colonizados por enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
2. Estudiar la incidencia y las características de las infecciones en estos pacientes, comprobar si la escala GRS es aplicable a estos pacientes para predecir su riesgo de desarrollar infecciones por los mismos microorganismos colonizadores.
3. Estudiar la utilidad de la escalas GRS para predecir el riesgo de infección tras el trasplante en los pacientes trasplantados renales y hepáticos colonizados por enterobacterias productoras de BLEE.
4. Determinar si los criterios de riesgo de colonización por enterobacterias productoras de BLEE identifican a los pacientes trasplantados renales y hepáticos colonizados por estos microorganismos que desarrollan una infección asociada.
5. Estudiar cuál es el pronóstico de las infecciones en los pacientes trasplantados renales y hepáticos colonizados por enterobacterias productoras de BLEE y su relación con la puntuación en la escala ICS.

III.MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Periodo de estudio.

Desde el 01/10/2014 hasta el 11/05/2018.

2. Ámbito del estudio.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, Cantabria, España).

3. Población del estudio.

La población del estudio estaba constituida por pacientes con trasplante hepático o renal en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla colonizados por enterobacterias productoras de BLEE e incluidos en el estudio ENTHERE *.

*El estudio ENTHERE es un estudio prospectivo de cohortes que se realizó entre agosto de 2014 y abril de 2018 en siete Hospitales Universitarios de cinco regiones españolas. Este proyecto nacional (estudio ENTHERE) se centró en el estudio de la colonización intestinal y las infecciones con MDRE en pacientes con trasplantes renales y hepáticos. A todos los pacientes se les tomaron muestras rectales previo al trasplante y posteriormente semanalmente en el ingreso hasta el alta o hasta 30 días después del trasplante. Los pacientes colonizados fueron aleatorizados a recibir o no tratamiento descolonizador con colistina y neomicina orales.

Criterios de inclusión:

- Edad igual o mayor de 18 años.
- Consentimiento informado por escrito.
- Haber recibido un trasplante hepático o renal en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante el periodo de estudio.
- Colonización por enterobacterias productoras de BLEE previa al trasplante.

Criterios de exclusión:

- Edad menor de 18 años.
- Negativa del paciente a participar en el estudio.
- Haber recibido un trasplante hepático o renal, pero no estar colonizado por enterobacterias productoras de BLEE.

4. Diseño del estudio.

Estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron 37 pacientes ingresados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla trasplantados de hígado o riñón y previamente colonizados por enterobacterias productoras de BLEE, durante el periodo de estudio.

Estos pacientes fueron seguidos durante 3 años desde el trasplante.

La población de estudio se dividió en dos grupos:

- Pacientes trasplantados los cuales no presentaron infecciones post-trasplante: Pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE, que no presentaron infección post-trasplante durante el seguimiento.
- Pacientes trasplantados infectados: Pacientes colonizados y trasplantados de hígado o riñón, que presentaron una infección post-trasplante en algún momento del seguimiento.

5. Variables del estudio.

Se recogieron los siguientes datos de cada paciente:

- Datos de filiación: nombre, apellidos y número de historia clínica.
- Edad. ¿Mayor de 65 años? (Sí/No).
- Sexo.
- Fecha de ingreso.
- Motivo de ingreso.
- Tipo de trasplante (renal/ hepático).

Situación basal del paciente:

- Índice de comorbilidad de Charlson (Charlson 1987):
 - Diabetes mellitus (Sí/No).
 - Infarto agudo de miocardio (Sí/No).
 - Enfermedades del tejido conectivo (Sí/No).
 - Neoplasia sólida (Sí/No).
 - Insuficiencia cardíaca (Sí/No).
 - Úlcus gastroduodenal (Sí/No).
 - Leucemia (Sí/No).
 - Enfermedad arterial periférica (Sí/No).
 - Hepatopatía crónica (Sí/No).
 - Linfoma (Sí/No).
 - Accidente cerebro-vascular (Sí/No).
 - Demencia (Sí/No).
 - Hemiplejia (Sí/No).
 - Enfermedad respiratoria crónica (Sí/No).
 - Insuficiencia renal crónica (Sí/No).
 - SIDA (Sí/No).

Datos relativos a la colonización:

- Fecha del frotis.
- Colonización en el primer frotis (Si/No).
- Origen de la colonización (nosocomial, comunitaria, relacionada con el cuidado sanitario).

- Microorganismo colonizador (*E. coli*, *K. pneumoniae* o ambas).
- Presencia o ausencia de colonización en otras localizaciones además del recto.
- Presencia o ausencia de muestras de seguimiento.
- Ha recibido tratamiento para la colonización (Sí/No).
- Negativización de los frotis (Sí/No).

Datos relacionados con la situación clínica en el momento de la infección (momento de inicio del tratamiento antibiótico):

- Fecha de inicio.
- Motivo de antibioterapia.
- Presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD). ¿PAS<90 y/o PAD≤60? (Sí/No/No recogida).
- Temperatura ¿≥38? (Sí/No/No recogida).
- Frecuencia Cardíaca ¿>90lpm? (Sí/No/No recogida).
- Frecuencia Respiratoria ¿≥20rpm? (Sí/No/No recogida).
- Alteración de conciencia (Sí/No).
- Leucocitosis >12.000 (Sí/No/No recogida).
- qSOFA≥2 (Sí/No).
- SIRS ≥2 (Sí/No).
- FMO (Sí/No).
- Shock séptico (Sí/No).
- Control del foco: Retirar catéter (Sí/No/No recogida).
- IQ (Sí/No/No recogida).
- Ninguna (Sí/No/No recogida).

Datos de microbiología:

- ¿Infección polimicrobiana? (Sí/No).
- Microorganismo (*K.pneumoniae*/*E.Coli*).

Variables de las escalas estudiadas:

- Escala GRS (Gianella, 2019).
 - Ingreso en UCI (Sí/No).
 - Procedimientos invasivos abdominales: cirugía abdominal abierta o laparoscópica, drenaje percutáneo (Sí/No).
 - Quimioterapia o radioterapia (Sí/No).
 - Colonización (Sí/No).
- Escala ICS (Guitérrez-Gutiérrez, 2016).
 - Sepsis severa o shock séptico (Sí/No).
 - Pitt score > 0 = 6 (Sí/No).
 - Índice de comorbilidad de Charlson > 0 = a 2 (Sí/No).
 - Foco de bacteremia diferente del tracto urinario o biliar (Sí/No).

- Terapia empírica temprana inadecuada (Sí/No).
- Factores de riesgo de infección por microorganismos productores de BLEE (Rodríguez-Baño, 2015).
 - Uso reciente de B-lactámicos o fluoroquinolonas (Sí/No).
 - Hospitalización en los últimos tres meses (Sí/No).
 - Transferencia desde otra institución sociosanitaria (Sí/No).
 - Sonda urinaria (Sí/No).
 - Inmunosupresión Transferencia desde otra institución sociosanitaria (Sí/No).

Datos relacionados con el tratamiento de la infección:

- Antibiótico.
- Tipo de tratamiento (Empírico/Dirigido).
- Tratamiento adecuado (Sí/No).
- Adherencia (Sí/No).
- Curación de la infección (Sí/No).

Evolución del paciente tras la revisión:

- Duración del ingreso (días).
- Buena evolución del paciente (Sí/No).
- Preciso ingreso en UCI (Sí/No). Duración (días).
- Nueva infección (Sí/No).
- Mismo microorganismo que previo (Sí/No).
- Alta (Sí/No).
- Éxito (Sí/No).
- Motivo del fallecimiento.
- Reingreso (Sí/No).
- Tiempo desde el alta (meses).
- Recidiva de infección (Sí/No).

6. Definiciones del estudio.

Empleamos las definiciones propuestas por Garner en 1998 (Garner 1998) para considerar el diagnóstico la infección:

Infección nosocomial: aquella que tiene lugar después de 48 horas de ingreso, siempre que el paciente no presentara signos o síntomas relacionados con la infección al ingreso.

Infección comunitaria: aquella que tiene lugar en el momento del ingreso o en las primeras 48 horas después del ingreso, o que no cumple criterios de infección relacionada con los cuidados sanitarios.

Infección relacionada con cuidados sanitarios: aquella que tiene lugar en el momento del ingreso o en las primeras 48 horas después del ingreso y que, además, cumple alguno de los siguientes criterios en los 30 últimos días:

- Atención en Hospital de día.
- Hospitalización domiciliaría.
- Dos o más visitas en consultas externas del hospital.
- Hemodiálisis.
- Tratamiento intravenoso, quimioterapia o radioterapia.
- Cirugía mayor o cura de herida.
- Residencia en centro socio-sanitario (residencia de ancianos...).
- Ingreso >48 horas en centro de crónicos o larga estancia en los últimos 60 días.
o Ingreso >48 horas en hospitales de agudos en los últimos 60 días.

Infección sistémica: Infección que implica múltiples órganos o sistemas, sin un foco de infección definido.

Infección del torrente sanguíneo:

Incluye la coinfección sanguínea confirmada en el laboratorio y la sepsis clínica:

- La infección del flujo sanguíneo: confirmada por el laboratorio debe cumplir uno de los siguientes criterios:
 - Patógeno reconocido aislado de hemocultivo que no está relacionado con la infección en otro sitio.
 - Uno de los siguientes: fiebre (> 38o C), escalofríos o hipotensión y cualquiera de los siguientes:
 - Contaminante común de la piel aislado de dos hemocultivos extraídos en ocasiones separadas que no está relacionado con la infección en otro sitio.
 - Contaminante común de la piel aislado del hemocultivo de un paciente con dispositivo de acceso intravascular con una terapia antimicrobiana adecuada.
 - Prueba de antígeno positiva en sangre no relacionada con infección en otro sitio.
- La sepsis clínica: debe cumplir uno de los siguientes signos o síntomas clínicos sin otra causa reconocida: fiebre (> 38o C), hipotensión (presión sistólica <90 mmHg) u oliguria (> 20 ml/h) y todos los siguientes:
 - No se realizó hemocultivo o no se detectó organismo o antígeno en la sangre.
 - No hay infección aparente en otro sitio.
 - El médico instituye la terapia antimicrobiana apropiada para la sepsis.

Infección de la herida quirúrgica:

- Infección de la incisión: infección en el lugar de la incisión dentro de los 30 días posteriores a la cirugía e involucra la piel, el tejido subcutáneo o el músculo ubicado sobre la capa fascial y cualquiera de los siguientes:
 - Drenaje purulento por incisión o drenaje ubicado sobre la capa fascial.
 - Organismo aislado del cultivo del fluido de la herida.
 - El cirujano abre deliberadamente la herida, a menos que la herida sea negativa para el cultivo.
 - Diagnóstico de infección por parte del cirujano o del médico de cabecera.
- Infección profunda: infección en el sitio operatorio dentro de los 30 días posteriores a la cirugía si no se deja un implante colocado o dentro de 1 año si el implante está colocado, aparece relacionado con la cirugía, involucra tejidos o espacios en o debajo de la fascia capa y cualquiera de los siguientes:

Drenaje purulento del drenaje colocado debajo de la capa fascial.

- La herida sale espontáneamente o es abierta deliberadamente por el cirujano cuando el paciente tiene fiebre (> 38 o C) y / o dolor o sensibilidad localizados, a menos que la herida sea de cultivo negativo.
- Un absceso u otra evidencia de infección observada en un examen directo, durante la cirugía o mediante un examen histopatológico.
- Diagnóstico de la infección por parte del cirujano.

Infección del tracto urinario: deben cumplir uno de los siguientes criterios:

- Uno de los siguientes: fiebre (> 38 o C), urgencia, frecuencia, disuria o sensibilidad suprapúbica y un cultivo de orina de $> 10^5$ colonias / ml de orina con no más de dos especies de organismos
- Dos de los siguientes: fiebre (> 38 o C), urgencia, frecuencia, disuria o sensibilidad suprapúbica y cualquiera de los siguientes:
 - Prueba de tira reactiva positiva para leucocitos esterasa y / o nitrato. Piuria (> 10 leucocitos / ml³ o > 3 leucocitos/ campo). Organismos observados en la tinción de Gram de orina.
 - Dos cultivos de orina con aislamiento repetido del mismo uropatógeno con $> 10^2$ colonias / ml de orina.
 - Cultivo de orina con $< 10^5$ colonias / ml de orina de uropatógeno único en pacientes tratados con la terapia antimicrobiana adecuada.
 - Diagnóstico por parte del médico.

Infección respiratoria de vías bajas: la infección respiratoria de vías bajas (neumonía) debe cumplir uno de los siguientes criterios:

- Crepitantes o matidez a la percusión en el examen físico del tórax y cualquiera de los siguientes:
 - Aparición de esputo purulento o cambio en el carácter del esputo.
 - Organismo aislado de hemocultivo.
 - Aislamiento de patógenos a partir de muestras obtenidas mediante aspirado transtráquico, cepillado bronquial o biopsia.

- Infiltrado, consolidación, cavitación o derrame pleural nuevos o progresivos en el examen radiológico, y cualquiera de los siguientes:
 - Aparición de esputo purulento o cambio en el carácter del esputo.
 - Organismo aislado de hemocultivo.
 - Aislamiento de patógenos a partir de muestras obtenidas mediante aspirado transtráquico, cepillado bronquial o biopsia.
 - Aislamiento de virus o detección de antígeno viral en secreciones respiratorias.
 - Título de diagnóstico de un solo anticuerpo (IgM) o aumento de cuatro veces en muestras de suero pareadas (IgG) para el patógeno.
 - Evidencia histopatológica de neumonía.

- Colonización: Es el establecimiento de los microorganismos en la piel o mucosas del huésped y su multiplicación en grado suficiente para mantener su número, pero sin generar una respuesta clínica o inmunológica por parte del huésped. Definición obtenida de la Clínica Universidad Navarra.

Criterios del índice de comorbilidad de Charlson y de enfermedades de base (Charlson 1987)

- Diabetes mellitus (DM): cuando conste en la historia, o cuando el paciente esté en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, cuando se objetive glucemia igual o superior a 140 mg/dl en paciente no sometidos a fluidoterapia que pueda producir aumentos en las glucemias (en estos casos se considerarán valores superiores a 200 mg/dl). Igualmente, se realizará el diagnóstico de diabetes mellitus en pacientes con HbA1c>6%.
- Enfermedad pulmonar crónica: criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedad obstructiva, restrictiva o vascular pulmonar que induzca insuficiencia respiratoria que impida realizar tareas habituales, o datos analíticos de insuficiencia respiratoria; o hipertensión pulmonar (>40 mmHg).
- Neoplasia maligna sólida o hematológica: diagnosticada en los últimos 5 años registrándose, también, la existencia de metástasis.
- Hepatopatía crónica:

- Leve: pacientes con hepatitis crónica y cirrosis sin evidencia de hipertensión portal.
 - Moderada/grave: pacientes con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).
- Insuficiencia renal crónica: FG<30 ml/min de más de un mes de evolución correspondiente a un grado 3 o superior.
 - Insuficiencia cardíaca congestiva: grados III y IV de NYHA.
 - Infarto de miocardio: evidencia en la historia clínica de que el paciente haya sido hospitalizado por ello, o que existieron cambios en las enzimas cardíacas y/o el electrocardiograma.
 - Enfermedad arterial periférica: incluyendo claudicación intermitente, intervenciones de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de ≥ 6 cm de diámetro.
 - Enfermedad vascular cerebral: accidente vascular cerebral con mínimas secuelas o ictus transitorio.
 - Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.
 - Enfermedad del tejido conectivo: incluyó lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide.
 - Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un accidente vascular cerebral u otra condición.
 - Infección por VIH: serología positiva para VIH, registrándose además la existencia de enfermedades definitorias de SIDA.
 - Úlcera gastroduodenal crónica más de un mes de evolución a pesar de tratamiento.
 - Uropatía obstructiva: enfermedad del tracto urinario en el que existe obstrucción del mismo de manera que requiere de alguna medida terapéutica (litiasis, malformación, neoplasia renal/vejiga/próstata, otras).
 - Infecciones urinarias de repetición más de 2 en 6 meses.
 - Enfermedad neurológica incapacitante: la que produce imposibilidad para la deambulación independiente.
 - Patología biliar obstructiva: la que precisa de sistema de drenaje biliar.

En función de la puntuación obtenida por los pacientes en el Índice de Charlson, estos fueron clasificados según su comorbilidad en:

- Comorbilidad baja: 0-1 puntos.
- Comorbilidad media: 2 puntos.
- Comorbilidad elevada: ≥ 3 puntos.

7. Análisis estadístico de los datos.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo empleando el programa IBM SPSS Statistics 25. Las variables cuantitativas se describieron mediante el cálculo de la media y el rango. Para la comparación de variables categóricas entre los dos grupos de estudio, se empleó el test de chi-cuadrado (χ^2) y el test exacto de Fisher en caso de muestras

pequeñas ($n < 30$). El test t de Student fue el utilizado para la comparación de variables continuas. Las diferencias entre ambos grupos fueron consideradas como estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

8. Aspectos éticos.

El estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y de acuerdo con la legislación vigente (Real decreto 223/2004).

Los participantes en el estudio otorgaron su consentimiento después de haber entendido, en una entrevista previa con el investigador, los objetivos del estudio, los riesgos y los inconvenientes, así como las condiciones bajo las cuales se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin causar ningún daño. El consentimiento se documentó con una hoja de información sobre el estudio y el formulario de consentimiento. La hoja de información contiene solo información relevante, expresada en términos claros y comprensibles, y en el idioma del paciente. Cuando el sujeto del estudio no sea una persona capaz de dar su consentimiento o no pueda hacerlo:

- Si el sujeto es un adulto sin capacidad de dar su consentimiento informado: se obtendrá el consentimiento informado del representante legal, después de haber sido informado sobre los posibles riesgos, molestias y beneficios del estudio. El consentimiento reflejará la presunta voluntad del sujeto y puede retirarse en cualquier momento sin causarle ningún daño o perjuicio. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan, también dará su consentimiento para participar en el estudio, después de recibir toda la información relevante adaptada a su nivel de comprensión. En este caso, el investigador tendrá en cuenta la voluntad de la persona que no puede retirarse del estudio.
- Si el sujeto no puede tomar decisiones debido a su condición física o mental y carece de representante legal, se obtendrá el consentimiento de las personas asociadas con él por razones familiares. El sujeto que participa en el estudio o su representante legal puede retirar el consentimiento en cualquier momento, sin causarle ningún daño o perjuicio.

IV.RESULTADOS

IV.RESULTADOS.

1. Descripción de la cohorte

Se incluyeron en el estudio Enthere 199 pacientes con trasplante renal o hepático, de los cuales 37 pacientes (18,60%) presentaban colonización por Enterobacterias productoras de BLEE. De estos pacientes, 6 (16,22%) eran mujeres, de las cuales 2 (33,33%) recibieron un trasplante hepático, y 4 (66,66%) un trasplante renal, y 31 (83,78%) hombres, de los cuales 12 (38,7%) recibieron trasplante hepático, y 19 (61,3%) trasplante renal. La media de edad de la cohorte fue de 57,14 años (rango: 26-73 años, DE: 9,66 años). Del total de pacientes, 20 (54,06%) presentaron una infección post-trasplante y 17 (45,94%) no.

Tal y como se aprecia en la **Figura 1**, 20 pacientes (54,06%) desarrollaron algún tipo de infección. El 75% de las infecciones ocurrieron en trasplantados renales y el 25% en trasplantados hepáticos.

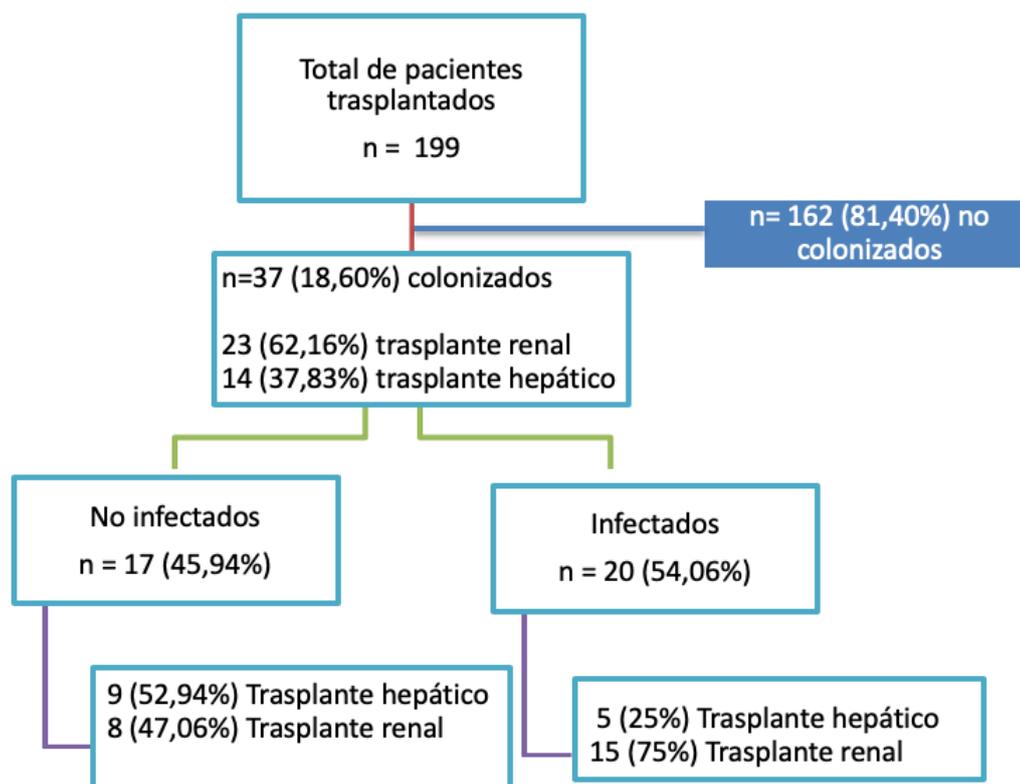


Figura 2. Estudio de la población trasplantada y porcentaje de infección según el tipo de trasplante.

La media del Índice de Comorbilidad de Charlson fue de 3,89 (DE: 1,926), siendo la comorbilidad más frecuente la ERC (56,75%), seguida de hepatopatía crónica (45,94%) y de DM (37,83%). En la **Tabla 2** se recogen las comorbilidades de los pacientes, tanto en el grupo de los pacientes que presentaron infecciones tras el trasplante como en los que no las presentaron.

Variables	Infección (n=20)	No infección (n=17)	p
DM	8 (40%)	6 (35,29%)	0,769
ETC	3 (15%)	2 (11,76%)	0,774
Ulcus GD	3 (15%)	3 (17,64%)	0,828
IRC	13 (6,5%)	8 (47,05%)	0,272
IAM	4 (20%)	1 (5,88%)	0,211
IC	2 (10%)	1 (5,88%)	0,674
EAP	3 (15%)	3 (17,64%)	0,863
Neo sólida	5 (25%)	8 (47,05%)	0,161
ACVA	0	1 (5,88%)	0,272
Demencia	0	0	-
Hemiplejia	0	0	-
SIDA	0	0	-
Enf. Resp. Cron	2 (10%)	3 (17,64%)	0,498
Leucemia	0	0	-
Linfoma	0	0	-
Hepatopatía crónica	8 (40%)	9 (52,94%)	0,431

Tabla 5. Comorbilidades observadas en los subgrupos de pacientes. DM= Diabetes Mellitus. ETC= enfermedad de tejido conectivo. Ulcus GD = Ulcus Gastroduodenal. IRC = insuficiencia renal crónica. IAM = Infarto Agudo de Miocardio. IC = Insuficiencia Cardíaca. EAP = Enfermedad Arterial Periférica. ACVA = Accidente Cerebrovascular. ERC = Enfermedad Respiratoria crónica.

Las enterobacterias productoras de BLEE que colonizaron a los pacientes fueron *E.coli* en 27 pacientes (72,97%), *K.pneumoniae* en 6 pacientes (16,21%) y *E.cloacae* en 4 pacientes (10,82%). Todos estos datos se muestran en la **Figura 3**.

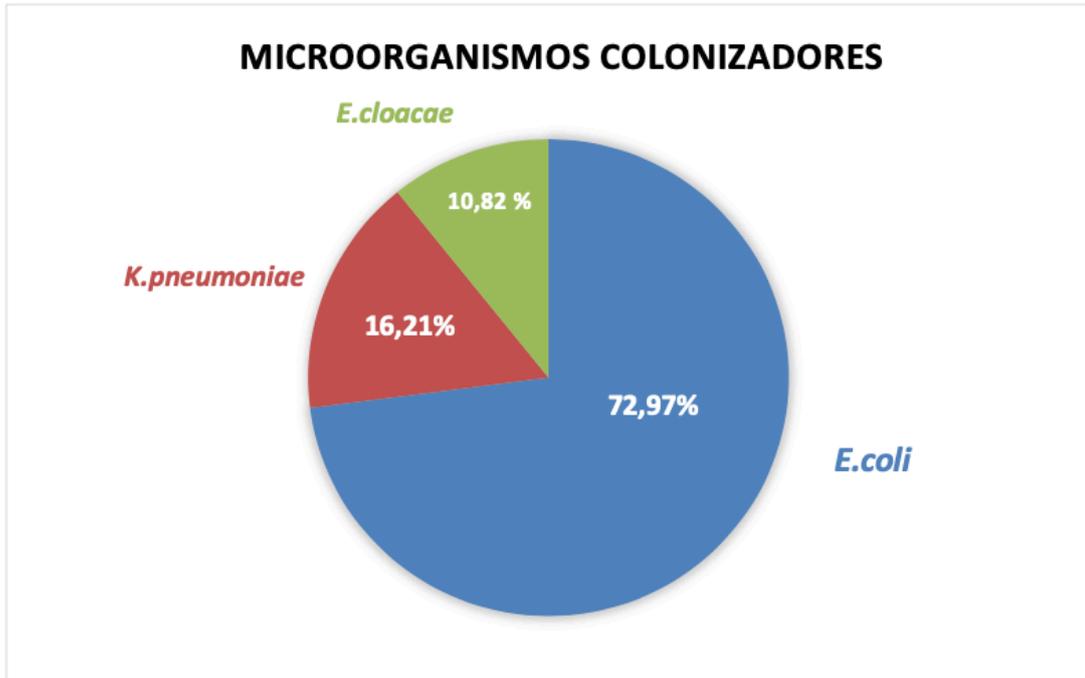


Figura 3. Porcentaje de principales microorganismos colonizadores

De los pacientes colonizados, 10 (27,03%) recibieron tratamiento para la colonización según el protocolo del estudio Enthere.

Los tipos de infección detectados, así como la frecuencia de cada uno se exponen en la **Figura 4.**

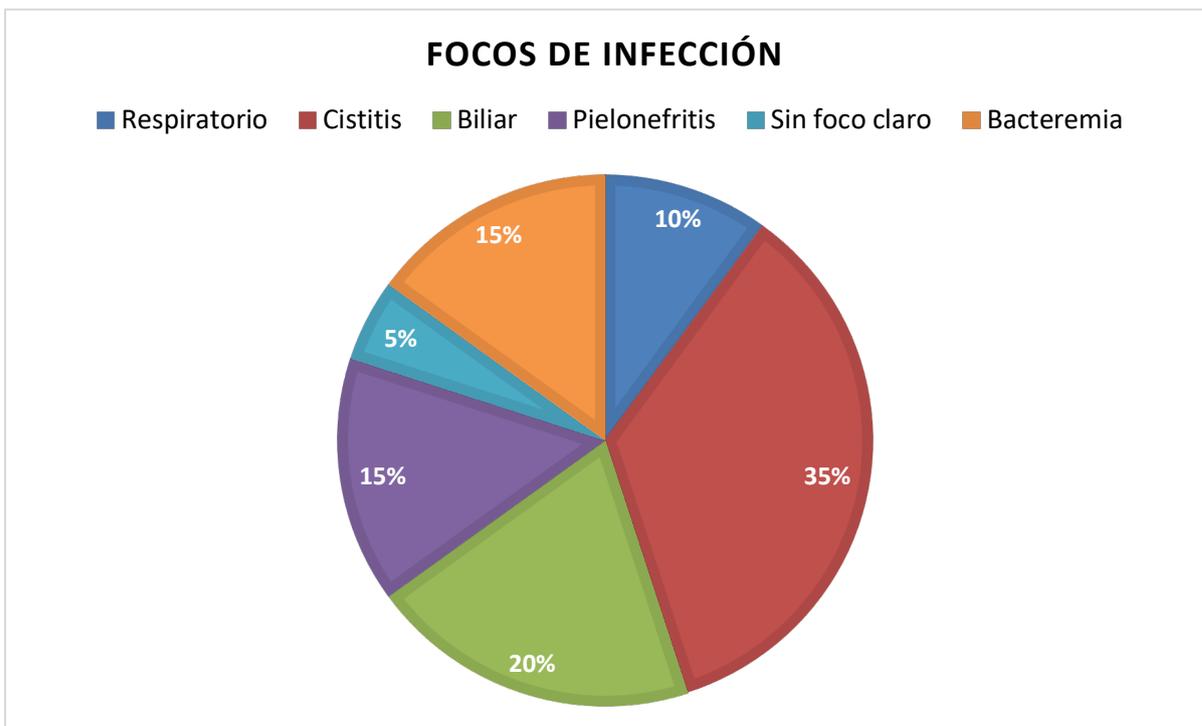


Figura 4. Focos de infección detectados

En la **Figura 5** podemos observar la proporción de microorganismos productores de las infecciones expuestas en la **Figura 4**.

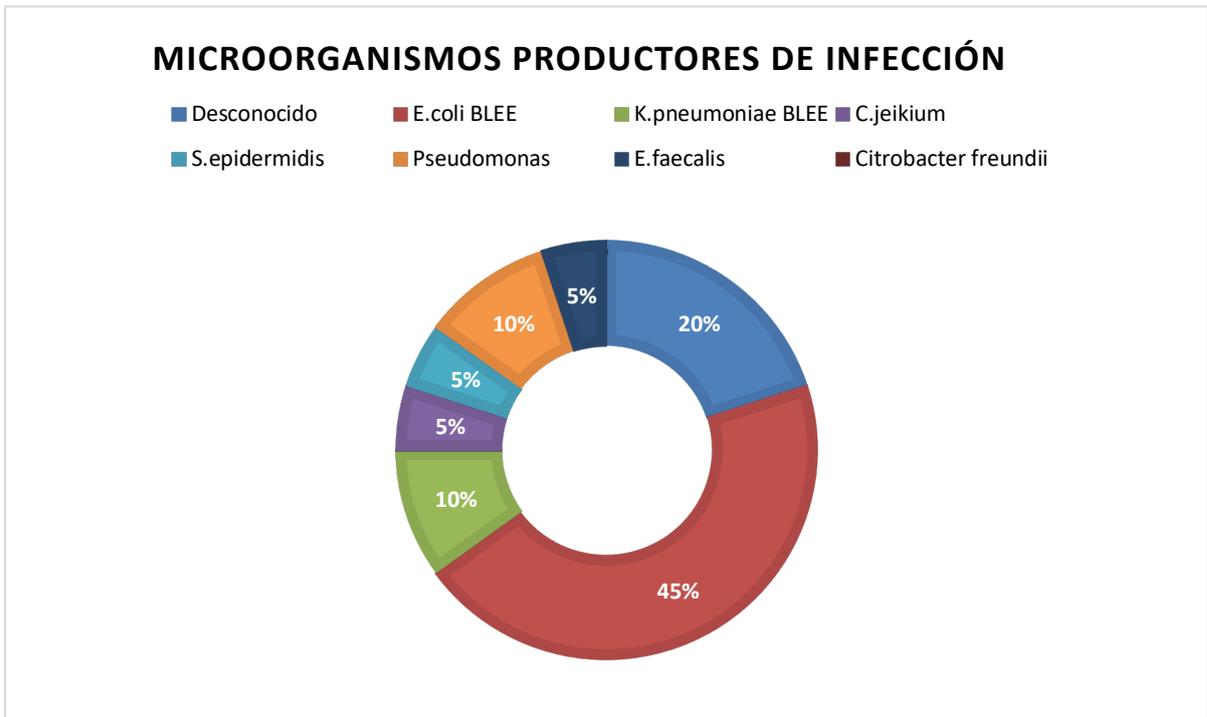


Figura 5. Miroorganismos productores de infección

La mortalidad durante el estudio fue del 8,10% (3 pacientes), siendo en todos los pacientes mortalidad no relacionada con la infección.

2. Estudio de la infección en los pacientes colonizados por Enterobacterias productoras de BLEE.

En la **Tabla 6** se muestran las características de la cohorte, y en la figura 6 se muestran los grupos de estratificación por puntuación según los criterios de riesgo de colonización por enterobacterias productoras de BLEE y en la escalas GRS.

Variable	Infección (n=20)	No infección (n=17)	p
QT/RT	0	2 (11,8%)	0,115
Colonización aparte del recto	6 (30%)	1 (14,3%)	0,062
Uso reciente de B-lactamasas o fluoroquinolonas	19 (95%)	17 (100%)	0,350
Transferido de otra institución	10 (50%)	9 (52,9%)	0,858
Índice Charlson > 3	10 (50%)	9 (47,4%)	0,858
Catéter urinario reciente	14 (70%)	9 (52,9%)	0,286
Edad >= 70 años	1	1	0,906
Índice de Charlson > 2	18 (90%)	16 (94,1%)	0,647
Bacteremia con foco diferente a urinario o biliar	1 (5%)	0	0,350

Tabla 6. Características de la cohorte y de los grupos de estratificación por puntuación en la escala BLEE, GRS postrasplante.

Los pacientes que presentaban colonización en un lugar diferente además del recto, desarrollaron un porcentaje mayor de infecciones ($p=0,062$). Algo similar sucede con haber recibido una terapia empírica temprana inadecuada y presentar una puntuación > 8 en los criterios de colonización por enterobacterias productoras de BLEE previo al trasplante ($p=0,062$ y $p=0,066$, respectivamente).

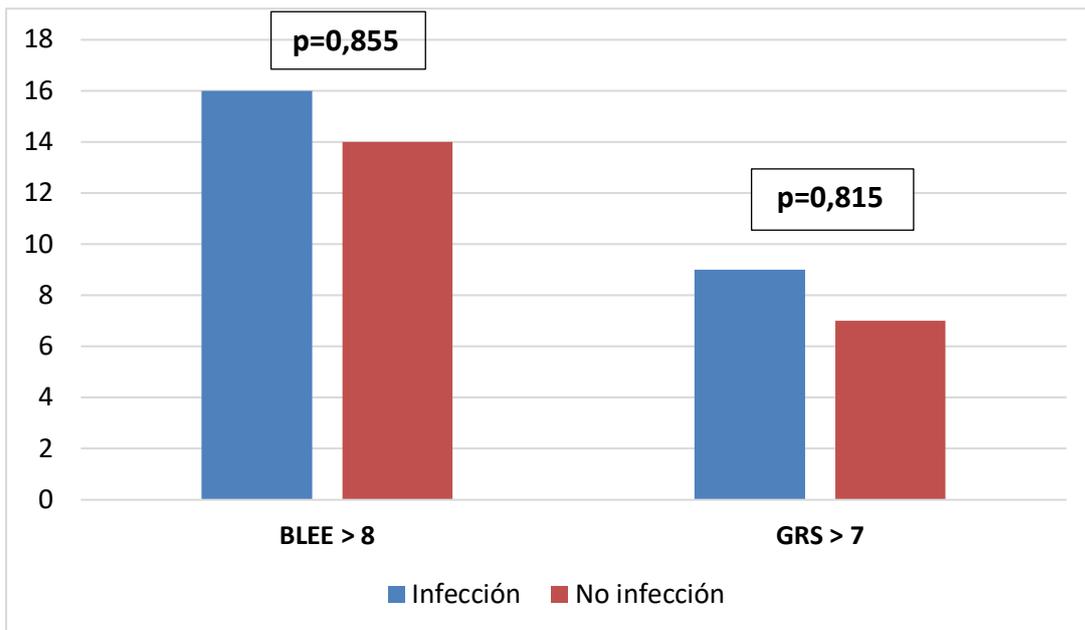


Figura 6. Datos relativos al desarrollo de infección según la puntuación en la escala BLEE y GRS.

Ningún paciente presentó una puntuación en la escala ICS >8 puntos.

Durante el seguimiento, 5 pacientes presentaron infecciones de repetición por microorganismos multiresistentes, siendo *E.coli* BLEE el microorganismo colonizador y el responsable de las infecciones en el 100% de los casos. En uno de los casos, el paciente desarrolló una sepsis grave 6 años después de la detección de la colonización.

V.DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN.

Un problema de salud pública que nos concierne en la actualidad es el aumento de los microorganismos resistentes en los últimos años causado por el empleo inadecuado de antimicrobianos, cada vez más extendido por todo el mundo (Zhang, 2019). Uno de los principales problemas que nos plantea es que las infecciones por bacterias multirresistentes se asocian a mayor mortalidad y a periodos de hospitalización más largos, que aquellas infecciones causadas por microorganismos sensibles (Bharadwaj, 2018). Entre estos microorganismos, plantean una especial preocupación las cepas productoras de BLEE, que son en su mayoría enterobacterias, especialmente *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, y son resistentes a todos los antibióticos β -lactámicos (Bradford, 2001 y Castanheira, 2014), haciéndose necesario el desarrollo de herramientas para seleccionar los pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE para seleccionar los pacientes que se beneficiarían de tratamientos antibióticos más agresivos (Gianella, 2014). Con este fin, se han propuesto recientemente las escalas GRS (Gianella, 2014), BLEE (Rodríguez-Baño, 2015) e ICS (Gutiérrez-Gutiérrez, 2016), diseñadas para calcular la probabilidad de infección y la mortalidad en pacientes colonizados por EPC productoras de KPC. Estas escalas, sin embargo, no se han validado en enterobacterias productoras de BLEE.

El presente trabajo es, por lo tanto, la primera aproximación para aplicar dichas escalas en los pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes con trasplante de órgano sólido.

La elevada media de edad de la cohorte junto a la elevada proporción de comorbilidades, revela un perfil de paciente pluripatológico con un nivel de complejidad clínica alto. Es bien sabida la extrema vulnerabilidad de este tipo de pacientes a todo tipo de patologías agudas, haciendo énfasis en las complicaciones infecciosas, especialmente a causa de enterobacterias productoras de BLEE, debido principalmente a la inmunosupresión de sus organismos (Alevizakos, 2017, Bartoletti, 2018, Bert, 2016, Cervera, 2012).

En nuestro estudio, la colonización por enterobacterias productoras de BLEE afecta a casi una quinta parte de los pacientes con trasplante hepático o renal. Los resultados concuerdan con los esperados al inicio del estudio y con los obtenidos en estudios realizados en la misma línea (Valverde, 2007), siendo la mayoría de colonizaciones e infecciones atribuibles a *Escherichia coli*, la enterobacteria que con más frecuencia desarrolla resistencia a los antibióticos a través de BLEE (Rodríguez-Baño, 2018, Valverde, 2007). Asimismo, *K.pneumoniae* es una enterobacteria relevante, aunque en menor medida.

En nuestro estudio, de los pacientes que recibieron tratamiento para la colonización la mitad presentaron infección post-trasplante, de los cuales solo una quinta parte se infectó por el microorganismo colonizador.

De los pacientes que no recibieron tratamiento para la colonización, aproximadamente la mitad desarrollaron una infección tras el trasplante.

Infección en los pacientes colonizados por BLEE y trasplantados: uso de las escalas BLEE y GRS.

Para explorar la utilidad de las escalas, la cohorte se dividió en dos grupos en función de si desarrollaron infección tras el trasplante o no. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a las comorbilidades del índice de Charlson, ni con respecto a las variables que constituyen las escalas GRS e ICS, ni con respecto a los criterios de colonización por enterobacterias productoras de BLEE. Es recomendable interpretar la ausencia de diferencias significativas en el contexto de una cohorte pequeña de pacientes en la que el perfil descrito de paciente inmunosuprimido tiene un peso considerable.

Los criterios de colonización por enterobacterias productoras de BLEE mostraron utilidad para predecir el riesgo de infección en pacientes colonizados por BLEE, dado que el grupo de pacientes con una puntuación ≥ 8 según los criterios de colonización por BLEE, y ≥ 7 según la escala GRS, desarrolló infecciones en una proporción mayor. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas.

No se obtuvieron datos suficientes para valorar la utilidad de la escala ICS.

Por lo tanto, aunque parece que los pacientes con trasplante hepático o renal colonizados por enterobacterias productoras de BLEE tengan un mayor riesgo de infección si presentan una puntuación alta según los criterios de colonización por enterobacterias productoras de BLEE y la escala GRS, no es posible corroborar esta afirmación con los datos de nuestro estudio. Son necesarios estudios con un mayor tamaño muestral para confirmar estos resultados.

VI.CONCLUSIONES

VI.CONCLUSIONES.

1. Los pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE presentan una edad y comorbilidad elevadas.
2. Las escalas GRS e ICS no son útiles para calcular el riesgo de infección en pacientes y mortalidad en pacientes trasplantados hepáticos o renales, y colonizados por BLEE.
3. Los criterios de colonización por enterobacterias productoras de BLEE no identifican a los pacientes trasplantados renales y hepáticos que desarrollan una infección asociada.
4. Los pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE muestran una alta tasa de infecciones, no siendo así respecto a la mortalidad relacionada.
5. Aproximadamente, la mitad de los pacientes que no recibieron tratamiento para la colonización, desarrollaron una infección tras el trasplante.

VII.AGRADECIMIENTOS

VII.AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar, me gustaría agradecer a los tutores de este trabajo, los profesores Carlos Armiñanzas Castillo y M^a Carmen Fariñas Álvarez, del servicio de infecciosas del HUMV, el tiempo y esfuerzo dedicados a guiarme sobre los pasos que debía seguir en la realización de este proyecto, con más énfasis aún si cabe, dada la situación excepcional que estamos viviendo actualmente con el COVID-19, ya que a pesar de estar en primera línea de batalla, han reservado fuerzas para ayudarme a finalizar el trabajo con éxito.

También me gustaría agradecer a mis padres, M^a del Carmen Grande Arroyo y Jesús Carrero Molina el enseñarme a soñar grande, a mis abuelos, que me enseñaron que el esfuerzo, la honestidad y el afán de superarse son valores que permanecen y, como no, a mi hermano, Mario Carrero Grande, mi ayudante estadístico.

Por último, agradecer a Sergio Calvo Sevilla su apoyo incondicional desde que empecé medicina, ya que a pesar de la distancia siempre está disponible para aguantar lágrimas, enfados o risas, y para darme unas palabras de aliento para seguir adelante y recordarme que los imposibles también existen.

“Si no escalas la montaña, jamás podrás disfrutar el paisaje”. Pablo Neruda.

VIII.BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Aguado JM, Silvia JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fontún J, Gudiol C et al. Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/ GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev* 2018; 32(1):36-57.
2. Alevizakos M, Nasioudis D, Mylonakis E. Urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2017; 19(6).
3. Ballesteros Sanz MA, Miñambres García E, Fariñas Álvarez MC. *Enferm Infecc Microbiol Clin: sepsis e infección nosocomial* 2014; 11(57).
4. Bartoletti M, Giannella M, Tedeschi S, Viale P. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Infectious Disease Clinics of North America* 2018;32(3):551-580.
5. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Janny S, Durand F, Dondero F *et al.* Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. *Liver Transpl* 2010;16(3):393-401.
6. Bharadwaj R, Robinson ML, Balasubramanian U, Kulkarni V, Kagal A, Raichur A et al. Drug-resistant Enterobacteriaceae colonization is associated with healthcare utilization and antimicrobial use among inpatients in Pune, India. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):504.
7. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant* 2015;15(4):1021–7.
8. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;4(4):933–951.
9. Brolund A. Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective. *Infect Ecol Epidemiol* 2014;4:24555.
10. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I et al. Risks of infection and mortality among patients colonized with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of scores and proposal for management. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(8):1204-1210.
11. Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. Contemporary diversity of beta-lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent beta-lactamase groups. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(2):833-838.

12. Cervera C, Linares L, Bou G, Moreno A. Multidrug-resistant bacterial infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(2):40-48.
13. Cuervas-Mons V. Infección bacteriana temprana en el paciente con trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2004, 27(4):95-100.
14. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40(5):373- 383.
15. Docobo-Pérez F, Drusano GL, Johnson A, Goodwin J, Whalley S, Ramos- Martín V et al. Pharmacodynamics of fosfomycin: insights into clinical use for antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(9):5602–5610.
16. Eckmann C, Heizmann WR, Leitner E, von Eiff C, Bodmann KF. Prospective, non-interventional, multicentre trial of tigecycline in the treatment of severely ill patients with complicated infections: new insights into clinical results and treatment practice. *Chemotherapy* 2011;57(4):275–284.
17. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Patients Due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-Producing Extended-Spectrum β -Lactamases: Risk Factors and Molecular Epidemiology. *PLoS One* 2015;10(8):e0134737.
18. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karagoergopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43–50.
19. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Katoris AC, Mavromanolakis E, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(3):240–243.
20. Fariñas MC, Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31(6):402-409.
21. Florescu D.F, Mindru C, Keck M.A, Qiu F, Kalil A.C. Colistin, an old drug in a new territory, solid organ transplantation. *Transplant Proceeds* 2016;48(1):152-157.
22. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *J Infect Control* 1998;16(3):128-140.

23. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG et al. Risk factors for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20:1357-1362.
24. Giannella M, Pascale R, Gutiérrez-Gutiérrez B, Cano A, Viale P. The use of predictive scores in the management of patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17(4):265-273.
25. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(11):597-608.
26. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(6):363–372.
27. Grim SA, Clark NM. Management of infectious complications in solid-organ transplant recipients. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011;90:333–342.
28. Grosen AK, Povlsen JV, Lemming LE, Jørgensen SMD, Dahlerup JF, Hvas CL. Faecal Microbiota Transplantation Eradicated Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* from a Renal Transplant Recipient with Recurrent Urinary Tract Infections. *Case Rep Nephrol Dial* 2019;9(2):102-107.
29. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M et al. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc*, 2016; 91(10): 1362-1371.
30. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XY, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(2):255–268.
31. Karaïskos I, Galani I, Souli M, Giamarellou H. Novel β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations: expectations for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15(2):133-149.
32. Karlowsky JA, Hoban DJ, Hackel MA, Lob S, Sahm DF. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Asia-Pacific countries: SMART 2013–2015. *J Med Microbiol* 2017;66(1):61– 69.
33. Kidd JM, Kuti JL, Nicolau DP. Novel pharmacotherapy for the treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia caused by resistant gram-negative bacteria. *Expert Opin Pharmacoter* 2018;19(4):397-408.
34. Kohler PP, Volling C, Green K, Uleryk EM, Shah PS, McGeer E. Carbapenem Resistance, Initial Antibiotic Therapy and Mortality in *Klebsiella pneumoniae*

bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(11):1319-1328.

35. Lee JR, Bang H, Dadhania D, Hartono C, Aull MJ, Satlin M et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: A single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplant* 2013;96(8):732–738.
36. Linares L, Cervera C, Cofan F, Lizaso D, Marco F, Ricart MJ et al. Risk factors for infection with extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing gram-negative rods in renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(5):1000–1005.
37. Ljungquist O, Schönbeck M, Riesbeck K, Tham J. Risk factors associated with prolonged intestinal colonization of ESBL-producing *Enterobacteriaceae*- a prospective cohort study. *Infect Drug Resist* 2019;12:2637–2648.
38. López-Vélez R, Navarro Beltrá M, Jiménez Navarro C. Estudio de Inmigración y Salud Pública: enfermedades infecciosas importadas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informes, estudios e investigación. 2007;12.
39. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3): 268-281.
40. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to *Enterobacteriaceae*: Results of a systematic literature review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(7).
41. Mlynarczyk G, Kosykowska E, de Walthoffen SW, Szymanek-Majchrzak K, Sawicka-Grzelak A, Baczkowska T et al. A threat of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing strains among transplant recipients. *Transplant Proc* 2011;43(8):3135–3136.
42. Oliver A, Cantón R. Enterobacterias productoras de β - lactamasas plasmídicas de espectro extendido. *Control de Calidad de la SEIMC* 2004.
43. Patel R, Paya, CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:86–124.
44. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):26–32.

45. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):657–686.
46. Pérez F, Bonomo RA. Can we really use B-lactam/B-lactam inhibitor combinations for the treatment of infections caused by extended- spectrum B-lactamase-producing bacteria?. *Clin Infect Dis* 2012;54(2):175–177.
47. Pinheiro HS, Mituiassu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase- producing bacteria in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2010;42(2):486–487.
48. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8(3):159–166.
49. Pitout JD, Gregson DB, Campbell L, Laupland KB. Molecular characteristics of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates causing bacteremia in the Calgary Health Region from 2000 to 2007: emergence of clone ST131 as a cause of community-acquired infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(7):2846 –2851.
50. Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E, Kompoti M, Katsiari M, Mainas E et al. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. *J Infect* 2009;58(4):273–284.
51. Puerta-García A, Mateos-Rodríguez F. Enterobacterias. *Medicine* 2010;10(51): 3426-3431.
52. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. 2007. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta- lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):62– 65.
53. Ramadas P, Rajendran PP, Krishnan P, Alex A, Siskind E, Kadiyala A et al. Extended-spectrum-beta-lactamase producing bacteria related urinary tract infection in renal transplant recipients and effect on allograft function. *PLoS One* 2014;9(3):e91289.
54. Rodríguez Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C *et al.* Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(5):337.e1-337.e21.
55. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP et al. Community infections caused by extended- spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897–1902.

56. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(2):1-42.
57. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6:671-683.
58. Rubin RH. Transplant infectious disease in the twenty-first century. *Curr Opin Organ Transplant* 2001;6:283-284.
59. Sanclemente G, Bodro M, Cervera C, Linares L, Cofán F, Marco F et al. Perioperative prophylaxis with ertapenem reduced infections caused by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae after kidney transplantation. *BMC Nephrol* 2019;20:274.
60. Santoro-Lopes G, de Gouvêa EF. Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: an ever-growing challenge. *World J Gastroenterol* 2014;20(20):6201–6210.
61. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T et al. Carbapenem versus fosfomicin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *J Chemother* 2010;22(5):355–357.
62. Shnaiderman-Torban A, Steinman A, Meidan G, Paitan Y, Abu Ahmad W, Navon-Venezia S. Petting Zoo Animals as an Emerging Reservoir of Extended-Spectrum β -Lactamase and AmpC-Producing Enterobacteriaceae. *Front. Microbiol* 2019; 10:2488.
63. Singh J, de Jesus M, Cooper L, Pozzerle J, Antony SJ, Knight B. Clinical Features and Outcomes in ESBL-Producing Microorganisms in Renal Transplant Recipients with Urinary Tract Infections. *Int J Infect* 2019;6(4):e96442.
64. Singh A, Govil D, Baveja UK, Gupta A, Tandon N, Srinivasan S et al. Epidemiological analysis of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacterial infections in adult live donor liver transplant patients. *Indian J Crit Care Med* 2018;22:290-296.
65. Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004;42:4769-4775.
66. Valverde E, Parras T, Herrero A, Pérez R, Fernández M, García I et al. Prevalence of clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Producing multiple extended-spectrum B-lactamases. *Diag Microbiol Infect Dis* 2007;59:433-437.

67. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014;14:742–750.
68. Van den Bunt G, Fluit AC, Spaninks MP, Timmerman AJ, Geurts Y, Kant A et al. Faecal carriage, risk factors, acquisition and persistence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in dogs and cats and co-carriage with humans belonging to the same household. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(2):342-350.
69. Van Den Bunt G, Van Pelt W, Hidalgo L, Scharringa J, de Greeff SC, Schürch AC et al. Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016. *Euro Surveill* 2019;24(41).
70. Van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation b-lactam/b-lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis* 2016;63(2):234–241.
71. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. 2016. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47(4):269–285.
72. Vasilev K, Reshedko G, Orasan R, Sanchez M, Teras J, Babinchak T et al. A phase 3, open-label, non-comparative study of tigecycline in the treatment of patients with selected serious infections due to resistant Gram-negative organisms including *Enterobacter* species, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(1):29–40.
73. Woodward RS, Kutinova A, Ricci JF, Brennan DC. The incidence and accumulative costs of sepsis and pneumonia before and after renal transplantation in the United States. *Transplant* 2004;78:495–496.
74. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001;32(2):94–103.
75. Woerther PL, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med* 2017;24(1):29–34.
76. Zhang R, Dong N, Huang Y, Zhou H, Xie M, Chan EW et al. Evolution of tigecycline- and colistin-resistant CRKP (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*) in vivo and its persistence in the GI tract. *Emerg Microbes Infect* 2019;7(1):127.

IX.ANEXOS

IX.ANEXOS

Anexo 1: Índice de comorbilidad de Charlson (Charlson, 1987)

Condition	Assigned weight
Myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Ulcer disease	1
Liver disease, mild	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Renal disease, moderate or severe	2
Diabetes with end organ damage	2
Any malignancy	2
Leukemia	2
Malignant lymphoma	2
Liver disease, moderate or severe	3
Metastatic solid malignancy	6
Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)	6

Anexo 2: Índice de Pitt (Paterson, 2004)

Temperatura	
<35 °C	2 Puntos
35,1 - 36 °C	1 Punto
36,1 - 38,9 °C	0 Punto
39 -39,9 °C	1 Punto
> 40 °C	2 Puntos
Tensión arterial	
A. Caída de 30 mm Hg TAS o 20 mm Hg en la TAD	2 Puntos
B. Uso de drogas vasoactivas	2 Puntos
C. TAS < 90 mm Hg	2 Puntos
Ventilación mecánica artificial	2 Puntos
Repercusión cardiaca	4 Puntos
Estatus mental	
Alerta	0 Punto
Desorientado	1 Punto
Estupuroso	2 Puntos
Coma	4 Puntos