

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**¿PODEMOS DIFERENCIAR CLÍNICAMENTE LAS
RESISTENCIAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIONES POR
ENTEROBACTERIALES?**

**IS IT POSSIBLE TO CLINICALLY DIFFERENTIATE ANTIMICROBIAL
RESISTANCE MECHANISMS IN PATIENTS WITH INFECTIONS
CAUSED BY ENTEROBACTERIALES?**

Autor/a: Paula Arcos Jiménez

Directora: M.^a Carmen Fariñas Álvarez,

Codirectora: Carlos Armiñanzas Castillo

Santander, junio 2025

-Índice

Abreviaturas.....	2
Resumen/Abstract.....	3-4
1. Introducción.....	5-13
1. <i>Enterobacterales</i>	6-8
1.1 Infecciones por <i>E. coli</i>	7
1.2 Infecciones por <i>K. pneumoniae</i>	7
1.3 Infecciones por <i>E. cloacae</i>	8
2. Evolución de las resistencias en <i>Enterobacterales</i>	8-11
2.1. Resistencia a betalactámicos.....	8-9
2.1.1 Betalactamasas de espectro extendido.....	9
2.1.2 Betalactamasas de tipo AmpC.....	9
2.1.3 Carbapenemasas.....	9
2.2 Epidemiología y factores de riesgo.....	9-11
3. Infecciones por <i>Enterobacterales</i> multirresistentes en el paciente receptor de órgano sólido	11-12
4. Herramientas para calcular el riesgo de presencia de <i>Enterobacterales</i> multirresistentes	12
5. Tratamiento de las infecciones por <i>Enterobacterales</i> multirresistentes.....	13
2. Justificación, hipótesis y objetivos	14-15
2.1 Justificación.....	15
2.2 Hipótesis.....	15
2.3 Objetivos.....	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos	15
3. Material y métodos.....	16-22
4. Resultados	23-28
5. Discusión.....	29-32
6. Conclusiones.....	33-34
7. Agradecimientos.....	35-36
8. Bibliografía.....	37-42
9. Anexos.....	43-45

ABREVIATURA

- **BLEE:** Beta-lactamasas de espectro extendido.
- **BGN:** Bacilos Gram negativos.
- **CAESAR:** Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance.
- **EARS-Net:** Red de vigilancia de resistencias a antimicrobianos europea.
- **EP-BLEE:** *Enterobacterales* productores de beta-lactamasas de espectro extendido.
- **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **ERC:** *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos.
- **ESCMID:** Sociedad Europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas.
- **FDA:** Food and Drug Administration.
- **IDSA:** Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.
- **INCREMENT-SOT:** Estudio de cohortes retrospectivo internacional que analiza las infecciones del torrente causadas por *Enterobacterales* productores de β -lactamasa de espectro extendido y *Enterobacterales* resistentes a carbapenemasas en receptores de trasplante de órganos sólidos.
- **ITUs:** Infecciones del tracto urinario.
- **MBL:** Metalo- β -lactamasas.
- **MMR:** Microorganismos multirresistentes.
- **TH:** Trasplante hepático.
- **THR:** Trasplante hepatorrenal
- **TOS:** Trasplantes de órganos sólidos.
- **TR:** Trasplante renal.
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos
- **VPP:** Valor predictivo positivo.
- **VPN:** Valor predictivo negativo.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La resistencia a los antibióticos representa una amenaza creciente para la salud pública. En pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS), este riesgo se ve incrementado por la inmunosupresión y las complicaciones asociadas al tratamiento.

OBJETIVOS: Estudiar si existen escalas pronósticas para predecir infecciones por *Enterobacteriales* multirresistentes (MMR) en pacientes trasplantados hepáticos (TH) y renales (TR).

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohortes prospectivo de los pacientes incluidos en el estudio “Colonización intestinal por *enterobacterias* multirresistentes en pacientes con trasplante renal y hepático: estudio multicéntrico de cohortes y ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto” (PI13/01191) (ENTHERE) entre 2014-2018. Se recogieron datos clínicos, y microbiológicos.

RESULTADOS: Se incluyeron 878 pacientes, durante el seguimiento 352 (40,1 %) presentaron alguna infección, de las cuales 32 (12,5 %) fueron por MMR. No hubo diferencias significativas en las puntuaciones de las escalas entre pacientes con y sin infección (fuesen o no por MMR). Se diseñó la escala EN THERE que mostró un AUC de 0,725 (IC 95 %: 0,613–0,837) para predecir infección por MMR en pacientes con TH, TR o trasplante hepatorrenal (THR). Una puntuación EN THERE >6 mostró un valor predictivo negativo (VPN) del 98 %.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: La escala EN THERE puede ser una herramienta útil para evaluar el riesgo de infección por MMR en los pacientes con TH, TR y THR.

PALABRAS CLAVE: *Enterobacteriales*, trasplante, multirresistente, escalas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Antimicrobial resistance is a growing threat to public health. In solid organ transplant (SOT) recipients, this risk increases due to immunosuppression and treatment-related complications.

OBJECTIVES: To evaluate whether previously published prognostic scoring systems can predict infections caused by multidrug-resistant *Enterobacterales* (MDRE) in liver (LT), kidney transplant (KT) recipients and combined liver–kidney transplant (LKT) recipients.

MATERIALS AND METHODS: Prospective cohort study of patients included in the study "Intestinal colonization by multidrug-resistant *Enterobacterales* in kidney and liver transplant recipients: a multicenter cohort study and randomized, controlled, open-label clinical trial" (PI13/01191) (**ENTHERE**), conducted between 2014 and 2018. Clinical and microbiological data were collected.

RESULTS: A total of 878 patients were included. During follow-up, 352 patients (40.1%) developed at least one infection, of which 32 (12.5%) were caused by MDRE. No significant differences were found in the scores of the evaluated prediction scales between patients who developed infections and those who did not, regardless of whether the infections were due to MDRE. The EN THERE score was developed and showed an area under the curve (AUC) of 0.725 (95% CI: 0.613–0.837) for predicting MDRE infection in LT, KT, LKT recipients. An EN THERE score >6 yielded a negative predictive value (NPV) of 98%.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS: The EN THERE score may be a useful tool for assessing the risk of MDRE infection in LT, KT and LKT recipients.

KEYWORDS: *Enterobacterales*, transplant, multidrug-resistant, clinical scores.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones por microorganismos multirresistentes (MMR) suponen uno de los grandes retos de la salud mundial, de hecho, se estima que en el año 2019 murieron en el mundo aproximadamente 1,3 millones de personas a causa de las resistencias. (1)

En pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS) se trata de una complicación grave. Estos pacientes son particularmente vulnerables debido a la inmunosupresión necesaria para prevenir el rechazo del órgano transplantado, lo que compromete su capacidad para combatir infecciones. Unos de los principales MMR en TOS son los *Enterobacterales*. (2)

1. *Enterobacterales*:

El término ***Enterobacterales*** hace referencia a un orden de bacterias de la clase **Gammaproteobacteria**. Surgió para reflejar los avances en la taxonomía molecular basada en secuenciación genética. Aunque previamente todas estas bacterias pertenecían a una sola familia (*Enterobacteriaceae*), análisis filogenéticos han permitido dividir este grupo en varias familias dentro del orden *Enterobacterales*. (3, 4)

La familia ***Enterobacteriaceae*** es un grupo diverso y extenso de bacilos gramnegativos que incluye hasta 50 géneros, con una gran importancia clínica ya que pueden producir gran variedad de enfermedades en el ser humano. (5)

Su principal hábitat es la porción inferior del aparato digestivo, aunque son bacterias muy ubicuas que pueden encontrarse en el suelo, el agua y la vegetación.

Dentro de esta familia tan heterogénea, existen dos formas de comportarse: por un lado, se encuentran aquellas bacterias que actúan como patógenos primarios, los cuales producen enfermedad en personas previamente sanas ya sea en forma de infección del tracto urinario, bacteriemia o afectación gastrointestinal como se observa en *Salmonella enterica*, *Shigella* spp., *Yersinia* spp. y algunas cepas de *Escherichia coli*. (5, 6)

Por otro lado, se encuentran los patógenos oportunistas los cuales forman parte de la flora comensal normal pero que en condiciones inmunosupresión causan enfermedad en el huésped como es el caso de: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia*, *Citrobacter* y *Hafnia alvei*. (5)

Asimismo, en los últimos años la resistencia a los antibióticos entre los miembros de esta familia ha adquirido mayor relevancia siendo uno de los grandes retos de la salud mundial ya que es frecuente observar *Enterobacterales* productores de carbapenemas, productores de metalo-β-lactamasas (MBL) y *Enterobacterales* productores de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Lo que supone la aparición de enfermedades con peor pronóstico que las causadas por microorganismos sensibles por la falta de respuesta a tratamiento empírico. (6)

A continuación, detallaremos las infecciones más prevalentes que causan algunos *Enterobacterales* en TOS.

1.1. *Infecciones por E. coli*

E. coli es una bacteria Gram negativa, se trata de un bacilo anaerobio que forma parte de la microbiota humana, de manera que, a las pocas horas de nacer, coloniza el tracto gastrointestinal, estableciendo una relación simbiótica. Sin embargo, esta bacteria puede causar enfermedad en aquellos pacientes inmunodeprimidos, como son los pacientes receptores de TOS, comportándose como un patógeno oportunista. (7)

La patogenicidad es debida a la expresión de genes que codifican para factores de virulencia relacionados con la adhesión, la capacidad de invasión, la adquisición de hierro o la producción de toxinas. (7)

Las infecciones más frecuentes son:

-Infecciones comunitarias como infecciones del tracto urinario (ITUs) siendo *E. coli* la responsable del 90% de las ITUs, principalmente por cepas que colonizan el intestino y que de forma mecánica alcanzan la vejiga. (8)

Además, infecciones gastrointestinales, en las que destacan cepas como la *E. coli* enterohemorrágica que produce la toxina Shiga capaz de producir síndrome hemolítico-urémico y colitis hemorrágica. Así como *E. coli* enterotoxigénica y enteroadherente que producen la clásica diarrea del viajero. (9)

-Infecciones nosocomiales que pueden afectar a cualquier órgano o sistema, como meningitis principalmente en neonatos, bacteriemias (con origen en el tracto urinario, gastrointestinal y vía biliar), infecciones respiratorias en pacientes intubados, etc. (10)

1.2. *Infecciones por K. pneumoniae*

K. pneumoniae se comporta como un patógeno oportunista, el cual produce infecciones en pacientes con mayor susceptibilidad por presentar factores de riesgo tales como la diabetes, el alcoholismo, fallo renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), etc.

Su patogenicidad radica en factores de virulencia que le permiten escapar del sistema inmune del huésped tales como una cápsula de polisacáridos, sideróforos y en el desarrollo de mecanismos de resistencia a antimicrobianos lo que complica mucho su tratamiento. (11, 12)

Las infecciones más frecuentes producidas por *K. pneumoniae* son:

-Infecciones adquiridas en la comunidad: Neumonía en pacientes con patología de base.

-Infecciones nosocomiales en pacientes inmunocomprometidos del tracto respiratorio, urinario y digestivo, relacionadas con el uso previo de antibióticos y el uso de dispositivos invasivos (Vías iv, tubos endotraqueales, etc.). (13)

-De manera excepcional, puede afectar a pacientes sin patología de base produciendo un síndrome de absceso hepático invasivo, este puede asociarse a infecciones extrahepáticas como endoftalmitis, meningitis, etc. (13, 14)

1.3. Infecciones por *E. cloacae*.

Se trata de un microorganismo oportunista y multirresistente, cuya diseminación está asociada con mecanismos que regulan la permeabilidad de la membrana asegurando la protección de la bacteria, así como con la expresión de enzimas que degradan antibióticos. (15, 16)

Su patogenicidad radica en la capacidad de formar biofilms y en la secreción de enterotoxinas. (16)

Las infecciones que produce son principalmente infecciones nosocomiales como endocarditis, bacteriemia, osteomielitis y afectación respiratoria o urinaria. (15)

2. Evolución de las resistencias en *Enterobacteriales*

El aumento de las resistencias antimicrobianas representa una crisis global asociada a mayor mortalidad, infecciones más graves, estancias hospitalarias prolongadas y altos costes sanitarios. Se estima que en 2050 habrá 10 millones de muertes anuales por MMR y una notable caída en la natalidad. (17, 18)

La resistencia se adquiere por mutaciones o por transferencia de genes entre bacterias, favorecida por el uso indiscriminado de antibióticos, que ejerce presión selectiva sobre la microbiota, seleccionando microorganismos resistentes lo que favorece su aparición, mientras que el deficiente control de estas infecciones favorece su diseminación. Pese a ello, se estima que el 50% de los antibióticos que se prescriben son innecesarios. (19)

Por todo ello, es clave un uso racional de los antibióticos, junto con vigilancia y control adecuados para frenar el avance de las MMR. (20)

2.1. Resistencia a beta-lactámicos:

Los antibióticos β- lactámicos como penicilina, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemas son de los antibióticos más usados en el mundo, estos inhiben las transpeptidasas, también conocidas como proteína ligada a la penicilina, impidiendo la síntesis del proteoglucano de la pared celular. (21)

Los mecanismos de resistencia a betalactámicos están mediados por: (22)

- 1) Alteración de la diana (la proteína fijadora de penicilina), estas son de menor relevancia que en bacterias grampositivas.
- 2) Disminución de la permeabilidad, mediante la alteración de las porinas.
- 3) Mecanismos de expulsión del antibiótico, como las bombas de expulsión activa que eliminan el antibiótico una vez que ha penetrado.
- 4) Inactivación enzimática por betalactamasas: cromosómicas y plasmídicas de espectro extendido.

En bacilos Gram negativos (BGN) la producción de beta lactamasas es uno de los principales mecanismos de resistencia frente a estos antibióticos, de manera que existen diferentes tipos de betalactamasas. La clasificación de Ambler distingue cuatro tipos según su estructura molecular: aquellas que hidrolizan el anillo beta-lactámico a través de un residuo de serina en su lugar activo, clase A, C y D y las que rompen el enlace amida a través de iones de zinc, las de clase B, también conocidas como MBL. (21, 23)

- BLEE

Se trata de enzimas de clase A que degradan penicilinas, cefalosporinas (excepto cefamicinas) y monobactámicos. (21, 24, 25)

Suelen adquirirse mediante plásmidos y permiten a las bacterias desarrollar resistencia frente a antibióticos comúnmente utilizados. Existen múltiples variantes (TEM, SHV-1, CTX-M, OXA), algunas sensibles a inhibidores como el ácido clavulánico, y otras con mayor espectro de acción o menor inhibición. (24, 25)

- Beta-lactamasas tipo AmpC (clase C)

Ofrecen resistencia a penicilinas y cefalosporinas, pero responden al tratamiento con cefoxitina y ceftazidima. No son inhibidas por ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam, y presentan un patrón de resistencia inducible: en condiciones normales se encuentra en estado de represión con baja producción de estas enzimas, ante la presencia de antibióticos se induce la producción de estas (estado de inducción), pudiendo llegar a aparecer especies desreprimidas. (23)

La resistencia a cefalosporinas de 3^a generación se debe a la sobreproducción de AmpC b-lactamasas ya sea por mutación cromosómica o por adquisición plasmídica (esta última no es inducible). En cuanto a las cefalosporinas de 4^a generación parece que existe cierta sensibilidad a estas, sin embargo, cuando se trata de cepas BLEE, también presentan cierta resistencia a estos antibióticos. (15)

- Carbapenemasas

Los carbapenémicos presentan un anillo beta-lactámico similar al de la penicilina, sin embargo, presentan una estructura diferente, por lo que acceden a la bacteria a través de porinas. Mutaciones en estas, como en *K. pneumoniae*, se asocian a resistencia. Estos antibióticos generalmente se reservan para el tratamiento de bacterias multirresistentes, incluidas BLEE y AmpC. (22)

Su uso extendido ante el aumento de MMR ha favorecido la aparición de resistencias, principalmente por mutaciones en porinas y producción de carbapenemasas, enzimas que hidrolizan penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas, cefamicina y carbapenémicos. Estos genes suelen encontrarse en plásmidos, lo que facilita su propagación a través de individuos colonizados, la cadena alimentaria y el medio ambiente.

Las carbapenemasas se clasifican según Ambler en varias clases: las de clase A (como KPC), las metalo-β-lactamasas (clase B), que hidrolizan casi todos los betalactámicos salvo los monobactámicos; y las de tipo OXA (clase D). Las clases A y D pueden inhibirse con sulbactam o tazobactam, mientras que la clase B solo responden a quelantes como el EDTA. (19)

2.2. Epidemiología y factores de riesgo:

Para conocer el alcance de MMR y en concreto de los siguientes microorganismos: *E. coli*, *K. pneumoniae* y *E. cloacae*, nos basaremos en datos epidemiológicos obtenidos de datos obtenidos por el “Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance” (CAESAR) y la red de

vigilancia de resistencias a antimicrobianos europea (EARS-Net) en el año 2022 en este proyecto participaron 45 países, incluido España. (1, 26)

Si tenemos en cuenta la **epidemiología** de las MMR vemos que varía mucho en función de la región geográfica, la especie bacteriana y el tipo de resistencia.

En cuanto a *E. coli*, la mayor carga de enfermedad fue causada por infecciones con *E. coli* resistente a las cefalosporinas de tercera generación, tanto en términos de número de casos como de número de muertes atribuibles, asimismo la mayor parte de estas se trataron de infecciones adquiridas en la comunidad. En cuanto a los aislamientos resistentes a carbapenémicos en *E. coli* siguieron siendo poco frecuentes entre los aislamientos invasivos incluidos en EARS-Net. Además, se notificaron casos de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas. (26)

La resistencia a cefalosporinas de tercera generación y a carbapenémicos es más frecuente en *K. pneumoniae* que en *E. coli*, además que los genes que le confieren resistencia a carbapenemas suelen aparecer en bacterias previamente resistentes a beta-lactámicos y fluoroquinolonas. Esto supone un impacto en sanidad muy alto por la elevada mortalidad asociada en estas infecciones. (27)

Uno de los principales reservorios de bacterias resistentes a carbapenemas lo constituye el agua residual de los hospitales, por la contaminación de estas con heces de pacientes tratados con carbapenémicos. En el agua, el antibiótico se encontraría en bajas concentraciones permitiendo la adquisición de genes de resistencia. (22)

Asimismo, otro mecanismo de transmisión es a través de huéspedes colonizados, de esta manera se han encontrado ERC (*Enterobacterales* resistentes a carbapenemas) en animales de granja, moluscos y aves, lo que supone una alerta por la posibilidad de transmisión a través de la cadena alimentaria. (22)

Para mejorar el tratamiento empírico y frenar las resistencias, múltiples investigaciones han buscado identificar **factores de riesgo** para infecciones por MMR. Sin embargo, estos factores varían según el tipo de infección, difieren entre estudios y no siempre se definen de forma uniforme.

Algunos estudios establecieron como factores de riesgo independientes para la infección por BLEE: la cirrosis, el sondaje vesical, las vías centrales y antecedentes de infección por BLEE. (28)

Otro estudio estableció que el 4,3% de los pacientes portadores de BLEE estaba colonizado por más de una especie. En este estudio los principales factores de riesgo para la co-colonización que se definieron fue la terapia previa con antibióticos y los viajes a áreas altamente endémicas. Mientras que el ingreso desde otro centro sanitario se definió como un factor de riesgo para la colonización por especies de MMR diferentes. Es probable que esto se deba a la exposición a entornos con epidemiología diferente, promovido por la presión selectiva ejercida por los antibióticos. (29)

Asimismo, entre los viajeros resultó más frecuente el aislamiento de *E. coli* resistente que otras especies lo que señala la diferencia de epidemiología entre

ambas especies, siendo más probable la adquisición de *E. coli* en la comunidad y de *K. pneumoniae* en el ámbito hospitalario. (29)

En cuanto a los **factores de riesgo específicos en pacientes TOS** se incluyen la inmunosupresión inducida por medicamentos como los inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), corticosteroides y mTOR, que reducen la respuesta inmune innata y adaptativa. Asimismo, las hospitalizaciones frecuentes, las estancias prolongadas en unidad de cuidados intensivos (UCI), los reingresos y la exposición a patógenos nosocomiales aumentan el riesgo de infección, al igual que el uso previo de antimicrobianos, la manipulación quirúrgica (como el uso de catéteres y sondas) y condiciones como la desnutrición y comorbilidades (diabetes, insuficiencia renal crónica, obesidad, entre otras). (30)

3. Infecciones por *Enterobacteriales* multirresistentes en el paciente receptor de TOS

Tras el trasplante, el paciente recibirá un tratamiento inmunosupresor con el fin de evitar el rechazo del nuevo órgano, lo que supondrá un mayor riesgo de infección. De esta manera, tras el trasplante se consideran tres períodos: (31, 32)

-Precoz (primer mes): principalmente infecciones nosocomiales y derivadas de donantes.

-Intermedio (dos a seis meses posteriores): es el período de mayor inmunosupresión asociado a infecciones oportunistas por reactivación endógena u origen exógeno.

-Tardío (más de seis meses): disminuye la inmunosupresión y por tanto el riesgo de infección, principalmente serán infecciones adquiridas en la comunidad.

Recientemente se propuso una nueva clasificación que divide el postrasplante en dos períodos: el primer año postrasplante y el tiempo posterior. Un estudio suizo mostró que las infecciones seguían siendo frecuentes tras los seis primeros meses, con predominio de infecciones bacterianas y escasa presencia de oportunistas durante el primer año. (33)

En los últimos años, las infecciones por microorganismos oportunistas han disminuido gracias a medidas preventivas mientras que han aumentado las infecciones por MMR especialmente por *Enterobacteriales*. (32)

En el caso de las infecciones por BLEE existen variaciones geográficas y se ha producido un incremento de estas, de hecho, existen estudios en los que hasta el 50% de los aislamientos en los pacientes receptores de TOS se aislaba *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE. (32, 34)

En estos pacientes la infección por BGN resistentes se asocia con un mayor riesgo de infección recurrente, especialmente en el trasplante renal (TR), disfunción del injerto y mortalidad en comparación con las infecciones debidas a patógenos sensibles. Así como, incremento en la duración y costos de hospitalización, y opciones terapéuticas limitadas. (35, 36)

Los pacientes trasplantados tienen 5 veces más riesgo de infección por ERC que la población general. Estas suponen una importante causa de morbilidad y mortalidad, siendo mayor la tasa de mortalidad en las bacteriemias, de hecho, en el estudio de cohortes “INCREMENT- SOT” se demostró que la mortalidad y el fallo de injerto se duplicaba en pacientes con bacteriemia por ERC. (36, 37, 38)

Cabe a destacar que diversos estudios establecen el propio TOS como un factor de riesgo independiente tanto para la infección por BLEE como por ERC. (32, 34, 39)

En el **TH** son más susceptibles a tener infecciones bacterianas (especialmente por BGN) debido a la complejidad del procedimiento quirúrgico en el sistema hepatobiliar. Destaca la incidencia de infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos con origen en abscesos intraabdominales, colecciones u otras complicaciones biliares que pueden evolucionar a una bacteriemia, también pueden aparecer ITUs, neumonías y menos frecuentemente infecciones de piel y partes blandas. (40, 41)

En el **TR** las ITUs son las infecciones más frecuentes en forma de ITU no complicada, siendo el principal agente responsable *E. coli*. En cuanto a infecciones por MMR destaca *E. coli* productora de BLEE y BGN productores de AmpC. Otras posibles fuentes de infección son infecciones de la herida, linfocelos o fistulas urinarias. *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos también está implicado en ITUs e infecciones intraabdominales.(35, 41)

4. Herramientas para calcular el riesgo de presencia de Enterobacteriales multirresistentes:

Con el fin de optimizar el tratamiento empírico para reducir la morbimortalidad asociada a estas infecciones y limitar el uso de antibióticos de amplio espectro, se han elaborado diferentes herramientas de predicción de infección o colonización por MMR, en la tabla 1 del anexo se detallan las diferentes escalas. Algunas de estas son:

-*Enterobacteriales* productores de BLEE (EP- BLEE):

- Tumbarello y cols (42) diseñan un score de riesgo de infección por EP-BLEE en el que, en función del punto de corte escogido, se verán afectada la precisión; un punto de corte de 8 presenta un VPN de 81% y un valor predictivo positivo (VPP) de 82%.
- Johnson y cols (43) validan la escala de Tumbarello y proponen una complementaria con el mismo objetivo. El punto de corte escogido afectará a la precisión del resultado; un punto de corte de 8 presenta un VPN de 87% y un VPP de 79%
- Razazia y cols (44) evalúan la escala de Mondor mediante un estudio prospectivo que estima la probabilidad de infección por EP-BLEE en pacientes colonizados por estos microorganismos e ingresados en la UCI. Los autores destacan el elevado valor predictivo negativo de la escala (97%) cuando se establece el punto de corte en 4.

-*Enterobacteriales* resistentes a carbapenemes

- Martin y cols (45) también proponen un score para distinguir las bacteriemias producidas por EP-BLEE de las ERC. En este caso, una puntuación >32 puntos se definen como alto riesgo de ERC con un VPN de 90% y un VPP de 21%.

5. Tratamiento de las infecciones por Enterobacteriales multirresistentes

En los últimos años se han elaborado cinco nuevos antimicrobianos con mecanismos de acción similares a los ya conocidos con el fin de hacer frente a las resistencias en gramnegativos. Sin embargo, su alto coste, escasa experiencia clínica y el riesgo de generar nuevas resistencias limitan su uso.

Además de tener más susceptibilidad a infecciones por MMR por la inmunosupresión, los pacientes receptores de TOS también presentan otras peculiaridades que dificultan el correcto tratamiento como la frecuente insuficiencia hepática o renal asociada al uso de nefrotóxicos o la interacción entre los diferentes fármacos. De esta manera las infecciones por MMR requieren del uso de medicamentos de segunda línea con mayor toxicidad como la colistina. (41)

Para el tratamiento de las infecciones por MMR, puede consultarse la guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) por ser una de las más actualizadas. Sin embargo, esta guía no contempla en profundidad las limitaciones del tratamiento en pacientes trasplantados. (1)

2.JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

Por todo lo descrito anteriormente, el aumento de infecciones por *Enterobacteriales* MMR y su impacto en la evolución clínica de los pacientes, especialmente en inmunodeprimidos como los pacientes receptores de TOS, nos hemos planteado la utilidad de las escalas de riesgo existentes para predecir dichas infecciones en pacientes con TH y TR.

2.2. Hipótesis:

Una nueva escala clínica específica para pacientes receptores de TH o TR, predice el riesgo de infección por *Enterobacteriales* productores de BLEE, AmpC y carbapenemasas.

2.3. Objetivos:

- **Objetivo general:** Estudiar si las escalas de riesgo de infecciones por *Enterobacteriales* como son las escalas de Tumbarello, Johnson, Mondor y Martin predicen el riesgo de desarrollar infección por *Enterobacteriales* resistentes en pacientes que ingresan para recibir un TH o TR.
- **Objetivos específicos:**
 1. Estudiar la incidencia de la infección y colonización por *Enterobacteriales* MMR tras el TH o TR.
 2. Estudiar la utilidad de estas escalas clínicas para predecir el riesgo de desarrollar una infección nosocomial en el TH o TR.
 3. Elaborar una escala clínica específica para pacientes que van a recibir un TH o TR para la predicción de riesgo de infección por *Enterobacteriales* MMR en estos pacientes.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Periodo de estudio.

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

Ámbito del estudio.

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

Población del estudio.

Pacientes con trasplante hepático o renal incluidos en el estudio EN THERE*.

*El estudio EN THERE es un estudio prospectivo de cohortes que se realizó entre agosto de 2014 y abril de 2018 en 7 hospitales universitarios de 5 regiones españolas. Este proyecto nacional se centró en el estudio de la colonización intestinal y las infecciones con microorganismos resistentes en pacientes transplantados renales y hepáticos. A todos los pacientes se les tomaron muestras rectales al ingreso y posteriormente semanalmente 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 renal o hepático en los hospitales que formaron parte del estudio.

Criterios de exclusión:

- Menor de 18 años
- Negativa del paciente a participar en el estudio.

Diseño del estudio

Estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron 878 pacientes transplantados de hígado o riñón y que habían formado parte del estudio EN THERE. Estos pacientes fueron seguidos durante 3 años tras el trasplante.

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? (Sí/ No)
- Sexo.
- Fecha de ingreso, motivo de ingreso y tipo de trasplante.

En cuanto a la situación basal del paciente:

- Índice de comorbilidad de Charlson.
 - Diabetes mellitus (Si/No)
 - Infarto agudo de miocardio (Si/No)

- Enfermedad arterial periférica (Si/No)
- Úlcera gástrica (Si/No)
- Hepatopatía crónica (Si/No)
- Accidente cerebrovascular (Si/No)
- Neoplasia sólida (Si/No)
- Enfermedad respiratoria crónica (Si/No)
- Insuficiencia renal crónica (Si/No)
- Sida (Si/No)
- Hábito enólico actual (Si/ No)
- Hábito tabáquico actual (Si/No)
- Estancia en UCI año previo.
- Procedimiento invasivo mes previo.

Datos relativos a la colonización:

- Primera muestra positiva (No, pretrasplante, a los 7 días, a los 14 días, a los 21 días, a los 30 días).
- Origen de la colonización (nosocomial, comunitaria, relacionada con el cuidado sanitario).
- Microorganismo colonizador (*E. coli*, *K. pneumoniae* o ambas).

Datos de microbiología:

- Misma cepa colonización e infección.
- Episodios de infección.
- Microorganismo.
- Infección por MMR.
- Tipo de Resistencia.

Variables de las escalas estudiadas (Tabla 1- Anexo):

-Escala Tumbarello: (42)

- Uso reciente de betalactámicos o quinolonas en los tres meses previos
- Edad.
- Índice de Charlson.
- Sondaje vesical reciente (últimos 30 días).
- Hospitalización reciente (año previo).
- Procedencia de otros centros sanitarios.

-Escala Johnson: (43)

- Uso reciente de betalactámicos o quinolonas.
- Edad.
- Índice de Charlson.
- Sondaje vesical reciente (últimos 30 días).
- Hospitalización reciente (año previo).
- Procedencia de otros centros sanitarios.
- Inmunosupresión.

-Escala Mondor: (44)

- Edad.

- Ausencia de enfermedad pulmonar crónica.
- Uso de antibióticos de amplio espectro en los 3 meses previos. Definidos como betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas de tercera generación, carbapenemes o aminoglucósidos.
- Cirrosis.
- Foco de infección en vías urinarias o intraabdominal.

-Escala Martín: (45)

- Uso reciente de antibióticos de amplio espectro.
- Enfermedad neurológica.
- Situación de dependencia funcional en el momento del ingreso.
- Diabetes mellitus.
- Ingreso en UCI

Definiciones del estudio:

Criterios del índice de comorbilidad de Charlson y de enfermedades de base:
(48)

- 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 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 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 cardiaca 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 cardiacas 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.

Definición actual de resistencias en *Enterobacteriales*: (47)

- Bacteria multirresistente: cuando no son sensibles a al menos 3 o más familias de antimicrobianos.
- Bacterias con resistencia extrema: aquellas que son resistentes a al menos un agente en todos los grupos de antimicrobianos excepto dos o menos.
- Bacterias panresistentes: resistentes a todos los antimicrobianos disponibles.

Análisis estadístico de los datos:

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo empleando el programa IBM SPSS Statistics 25.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, las variables cuantitativas se describieron mediante el cálculo de la media.

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 $p < 0,05$.

Se realizó un análisis univariado para evaluar la capacidad predictiva de varias escalas previamente publicadas, Tumbarello(42), Johnson (43), Mondor (44), así como de la escala de Martin (45), en relación con el riesgo de infección por MMR. Para cada paciente se calculó la puntuación total correspondiente a cada escala,

y se generaron variables dicotómicas (bajo riesgo/ alto riesgo) basadas en los puntos de corte previamente definidos en la literatura. Se realizó una tabla de contingencia entre la variable dicotómica obtenida y la variable “infección por MMR”. La asociación se evaluó con la prueba de chi-cuadrado, y se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Ninguna de las escalas analizadas mostró una asociación estadísticamente significativa en esta cohorte, de manera que, ante la baja aplicabilidad de estas herramientas en nuestra población, se procedió al desarrollo de una escala propia adaptada a las características clínicas observadas.

Se elaboró la **escala clínica EN THERE** específica para pacientes receptores de TOS, para ello se seleccionaron las variables independientes que resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,005$) con respecto a la variable dependiente “infección”, así como algunas variables con interés clínico.

A continuación, se implementó una regresión logística para modelar la relación entre las variables seleccionadas y el desenlace de infección. Para cada variable, se calcularon la razón de probabilidades (OR), el intervalo de confianza al 95% y el coeficiente B, los cuales fueron usados para derivar las puntuaciones correspondientes a cada variable en la escala.

Las puntuaciones de cada variable fueron determinadas mediante un procedimiento de normalización proporcional y posteriormente se aplicó una escala multiplicativa (factor 10), con el fin de obtener valores enteros comparables.

Una vez calculadas las puntuaciones asignadas a cada variable, así como la puntuación total obtenida para cada paciente, se generó una curva de característica operativa (ROC) y se calculó el área bajo la curva (AUC) para identificar el punto de corte óptimo en términos de sensibilidad y especificidad. A partir de este valor, se creó una variable dicotómica de riesgo (alto/ bajo) basada en la puntuación total obtenida en la escala EN THERE, y se analizó su asociación con la presencia de infección por MMR.

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). Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos y Productos Sanitarios de Cantabria (Ceim) Nº EudraCT: 2013-004838-1511/07/2014; AEMPS 13/08/2014.

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.

4.RESULTADOS

4. RESULTADOS

1. Descripción de la cohorte.

Se incluyeron 878 pacientes en el estudio, de los cuales el 29,8 % eran mujeres. Un total de 553 pacientes (63 %) recibió TR, 311 (35,4 %) un TH, y 14 (1,6 %) un THR. La edad media fue de 54,51 años (DE: 12,84). Las principales comorbilidades fueron enfermedad renal moderada o grave (65,6 %), hepatopatía crónica (42,3 %) y diabetes mellitus (25,2 %).

Setenta y cuatro (8,4%) pacientes presentaban colonización intestinal por MMR pretrasplante, y 182 (20,7%) se colonizaron durante el periodo de seguimiento.

Del total de pacientes, 352 (40,1%) presentaron algún episodio de infección durante el periodo de seguimiento, en 32 (12,5%) de los cuales la infección se debió a MMR. *K. pneumoniae* productora de BLEE fue el microorganismo más frecuente (39%). Ningún paciente falleció durante el periodo de seguimiento.

Las principales características epidemiológicas y clínicas de los pacientes, así como comparación entre los pacientes que presentaron o no alguna infección durante el ingreso, se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos, y comparación de los pacientes que presentaron o no infecciones durante el seguimiento.

	Total (n=878)	Infección		p
		No (n=526)	Si (n=352)	
Sexo femenino n(%)	262 (29,8)	150 (28,5)	112 (31,8)	0,328
Edad >65 años n(%)	166 (18,9)	88 (16,7)	78 (22,2)	0,053
Hábito enólico actual	17 (2)	10 (1,9)	7 (2,1)	0,986
Fumador actual n(%)	144 (17)	99 (19,4)	45 (13,4)	0,007
I.Charlson>3 n(%)	630 (71,8)	356 (67,7)	274 (77,8)	0,001
IAM n(%)	65 (7,4)	34 (6,5)	31 (8,8)	0,123
EAP n(%)	64 (7,3)	39 (7,4)	25 (7,1)	0,895
ECV n(%)	30 (3,4)	14 (2,7)	16 (4,5)	0,184
EPOC n(%)	62 (7,1)	29 (5,5)	33 (9,4)	0,032
Úlcera péptica n(%)	41 (4,7)	20 (3,8)	21 (6,0)	0,145
Hepatopatía crónica n(%)	371 (42,3)	213 (40,5)	158 (44,9)	0,21
DM n(%)	221 (25,2)	127 (24,2)	94 (26,7)	0,428
Enfermedad Renal crónica n(%)	575 (65,6)	354 (67,4)	221 (62,8)	0,169
Neoplasia sólida (sin metástasis) n(%)	179 (20,4)	106 (20,2)	73 (20,7)	0,824
Antibiótico previo n(%)	51 (5,8)	22 (4,2)	29 (8,2)	0,018
Procedimiento invasivo en mes previo n(%)	384 (43,9)	212 (40,5)	172 (49,0)	0,471
UCI previa n(%)	20 (2,3)	5 (1,0)	15 (4,3)	1
Colonización previa n(%)	74 (8,4)	33 (6,3)	41 (11,6)	0,006

IAM = Infarto agudo de miocardio, EAP =Enfermedad arterial periférica, ECV = enfermedad cerebro vascular, EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DM = Diabetes mellitus

2. Utilidad de otras escalas

Se evaluó la utilidad de las escalas de Tumbarello (42), Johnson (43), Mondor (44) y Martin (45) para identificar pacientes con riesgo de desarrollar infecciones. No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de dichas escalas al comparar los pacientes que presentaron infecciones durante el seguimiento con los que no las presentaron; ni entre los pacientes que presentaron infecciones por MMR respecto los que no las presentaron (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de la puntuación de las escalas de Tumbarello (42), Johnson (43), Mondor (44) y Martin (45) en los pacientes con/sin infección, y con/sin infección por MMR.

Escala	Infecciones			Infecciones por MMR		
	Sí (n= 526)	No (n= 352)	p	Sí (n= 32)	No (n= 846)	p
Tumbarello >8 n (%)	1 (0,19)	0 (0)	1,000	1 (3,12)	0 (0)	1,000
Jonhson >8 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
Mondor >4 n (%)	10 (1,9)	9 (2,55)	0,488	19 (59,37)	0 (0)	1,000
Martin ≥32 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-

3. Diseño de la escala EN THERE

Se diseñó la escala EN THERE escogiendo como variables aquellas que mostraban diferencias significativas en el análisis univariable al comparar los pacientes que presentaron o no infección durante el seguimiento (edad>70 años, Índice de Charlson>3, estancia en UCI previa, colonización pretrasplante por MMR), así como la variable “antibioterapia previa”, por su especial relevancia en otros estudios. A partir del análisis multivariable (tabla 3) se ponderó la puntuación para cada una de las variables de la escala EN THERE (tabla 4).

Tabla 3. Regresión logística multivariable para la predicción del desarrollo de infección.

Variables	OR (IC 95%)	p
Colonización pretrasplante	1,80 (1,10-2,94)	0,018
Edad >70 años	1,84 (1,13-3,00)	0,013
Índice Charlson > 3	1,59 (1,16-2,19)	0,004
UCI en año previo	3,38 (1,17-9,73)	0,024
Antibioterapia previos	1,61 (0,88-2,95)	0,119

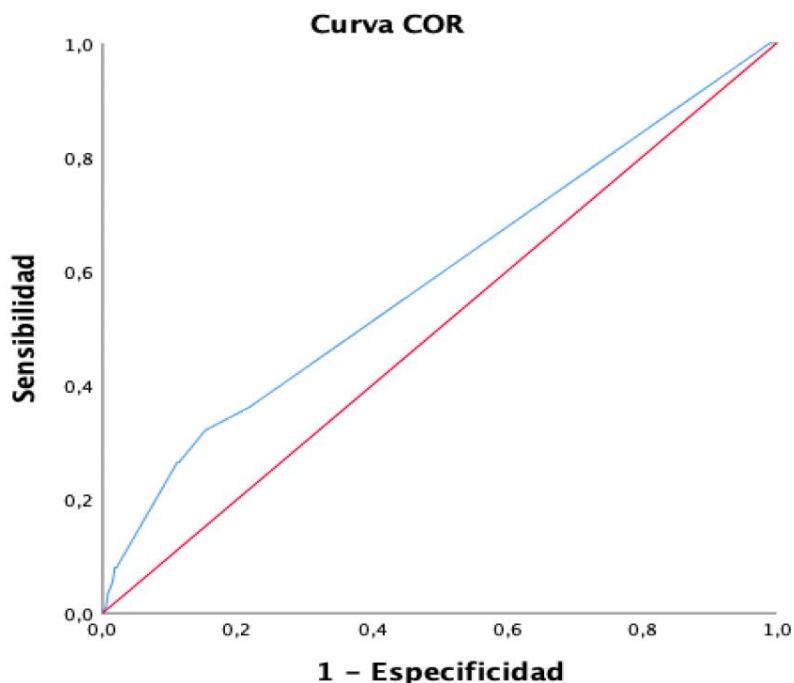
Tabla 4. Puntuación de cada variable en la escala EN THERE.

Variables	Puntuación en la escala EN THERE
Colonización pretrasplante	4 puntos
Edad >70 años	4 puntos
Índice Charlson > 3	3 puntos
UCI en año previo	10 puntos
Antibioterapia previos	2 puntos

3.1. La escala EN THERE en la predicción de infección.

La proporción de pacientes con una puntuación en la escala EN THERE >6 fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con infección durante el periodo de seguimiento (21,6% frente a 8,2%; $p < 0,001$). La curva ROC mostró un AUC de 0,587 (IC 95%: 0,543–0,631) en la predicción de infección (Figura 1).

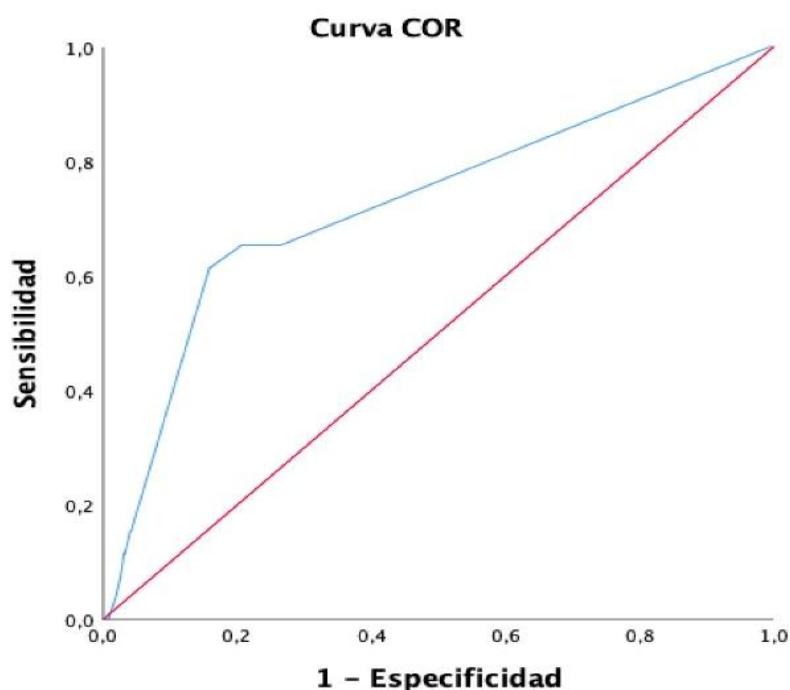
Figura 1. Curva ROC para evaluar la precisión de la escala EN THERE como predictor del riesgo de infecciones



3.2. La escala EN THERE en la predicción de episodios de infección por MMR.

La puntuación en la escala EN THERE>6 fue significativamente más alta en el grupo de pacientes con infección por MMR durante el periodo de seguimiento (50% frente a 12,2 %; $p < 0,001$). Una puntuación en la escala EN THERE>6 mostró un VPP del 13% y un VPN del 98% para pronosticar el riesgo de infección por MMR. La curva ROC mostró un AUC de 0,725 (IC 95%: 0,613–0,837) en la predicción de infección por MMR (Figura 2).

Figura 2. Curva ROC para evaluar la precisión de la escala EN THERE como predictor del riesgo de infecciones por MMR



5.DISCUSIÓN

5.DISCUSIÓN

El aumento de las resistencias supone una verdadera crisis global, la cual se relaciona con mayor mortalidad y períodos de hospitalización más largos, con infecciones más graves, un retraso en el tratamiento adecuado y elevados costes sanitarios. (17, 18)

Esta problemática adquiere especial relevancia en los pacientes receptores de TOS, ya que son especialmente vulnerables debido a la inmunosupresión. Aunque en este grupo de pacientes la incidencia de infecciones por microorganismos oportunistas ha disminuido, se ha observado un incremento de las causadas por bacterias MMR, especialmente por *Enterobacterales*. (2, 32)

Con el objetivo de optimizar el tratamiento empírico y reducir el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro, siendo este uno de los principales factores asociados al desarrollo de resistencias y a la aparición de efectos adversos, se han desarrollado diversos scores de riesgo para predecir infecciones por *Enterobacterales* MMR. Algunos de ellos, como los de Tumbarello (42) y Johnson (43), se centran en infecciones por BLEE, mientras que la escala de Mondor (44) está específicamente diseñada para pacientes en UCI. En el caso de bacterias productoras de carbapenemas, la escala de Martin (45) se dirige al contexto de bacteriemias.

El presente trabajo es, por tanto, la primera aproximación para aplicar dichas escalas en pacientes que ingresan para recibir un TH, TR o THR.

Sin embargo, al aplicar dichas escalas a nuestra cohorte, observamos que no alcanzaban significación estadística, probablemente debido a la falta de aplicabilidad directa de algunas de sus variables ya que estos scores fueron desarrollados en poblaciones generales o en contextos específicos como pacientes hospitalizados, críticos o con comorbilidades muy concretas, y no en receptores de TOS. En nuestra muestra, algunas variables como demencia, institucionalización o dependencia funcional, frecuentes en las poblaciones originales, estaban ausentes, dado que los pacientes candidatos a trasplante son seleccionados por su buen estado basal. Esta circunstancia obligó a asignar puntuaciones de 0 a múltiples ítems, lo que limitó notablemente la utilidad de los modelos previamente validados.

Por todo ello, se hace evidente la necesidad de desarrollar una herramienta específica que permita estratificar el riesgo de infección por bacterias multirresistentes en pacientes receptores de TOS, dada la ausencia de escalas validadas para esta población. Se trata de un grupo especialmente vulnerable a este tipo de infecciones, por su condición de inmunosupresión mantenida, las hospitalizaciones frecuentes, procedimientos invasivos, etc. (30) En este contexto, diseñar un score adaptado a sus características clínicas resulta

fundamental para orientar el tratamiento empírico y mejorar los resultados clínicos.

Es por esto, que nuestro trabajo resultó en el diseño de una escala clínica específica para pacientes receptores de TOS.

Escala EN THERE para la predicción de infección por Enterobacteriales MMR en el paciente receptor de TOS

Se diseñó la escala clínica EN THERE basada en variables significativas dentro de nuestra propia cohorte, con el fin de aumentar su aplicabilidad y capacidad predictiva en este contexto específico. A través de un análisis univariado se identificaron los factores asociados de forma estadísticamente significativa a la aparición de infecciones tanto por bacterias sensibles como resistentes, y posteriormente se construyó un modelo mediante regresión logística. Este modelo permitió asignar puntuaciones proporcionales al peso de cada variable, ajustadas a las características clínicas de los pacientes trasplantados.

La escala desarrollada pretende ser una herramienta práctica y reproducible que ayude a estratificar el riesgo de infección por MMR en receptores de TOS. Si bien su sensibilidad fue moderada, mostró un valor predictivo negativo elevado (VPN= 98%) lo que sugiere que nuestra escala podría ser útil como herramienta de cribado negativo, ayudando a identificar a aquellos pacientes con bajo riesgo de infección por MMR, lo que podría resultar útil en la toma de decisiones clínicas, especialmente a la hora de evitar tratamientos innecesarios con antibióticos de amplio espectro en pacientes con bajo riesgo.

A pesar de que el punto de corte actual permite una identificación razonable de pacientes en riesgo, podrían explorarse futuros ajustes para mejorar el equilibrio entre sensibilidad y especificidad.

En cuanto a las limitaciones de la escala EN THERE, cabe destacar que el tamaño muestral de nuestra cohorte constituye una de las principales limitaciones del estudio, lo cual podría haber influido en la sensibilidad y especificidad observadas. La aplicación de esta escala en una población de mayor tamaño podría permitir una validación más robusta del modelo, así como una mejor estimación de su rendimiento diagnóstico. Además, un mayor número de pacientes facilitaría la identificación de patrones adicionales y permitiría ajustar con mayor precisión los puntos de corte, mejorando así su capacidad discriminativa y su utilidad clínica.

Asimismo, el desarrollo de nuestra escala clínica se ha hecho de manera retrospectiva y con una base de datos que en un primer momento no fue desarrollada para este estudio, lo que conlleva una posible falta de información relevante no registrada. Estas limitaciones pueden condicionar la validez interna de los resultados y deben tenerse en cuenta al interpretar la aplicabilidad de la escala. No obstante, este trabajo permitió una primera aproximación al desarrollo

de un modelo específico para receptores de TOS, lo cual sienta las bases para futuros estudios prospectivos y multicéntricos que validen su utilidad clínica.

6.CONCLUSIONES

6. Conclusiones.

1. La infección por MMR representa una complicación relevante en TH y TR, con una incidencia observada del 3,6%.
2. La colonización pretrasplante por MMR es un factor de riesgo significativo para el desarrollo posterior de infección, dado que el 40,6% de los pacientes infectados presentaban colonización previa.
3. Las escalas pronósticas previas de Tumbarello (42), Johnson (43), Mondor (44) y Martin (45) no son una herramienta útil para predecir infección por MMR en los pacientes con TH y TR.
4. La nueva escala EN THERE, específica para pacientes receptores de TH o TR, es útil como herramienta de cribado negativo, identificando a aquellos pacientes con bajo riesgo de infección por MMR.

7. AGRADECIMIENTOS

"Dondequiera que se ama el arte de la medicina, se ama también a la humanidad."

Hipócrates

En primer lugar, quiero agradecer a mis tutores, M.^a Carmen Fariñas Álvarez y Carlos Armiñanzas Castillo, por todo lo que me han enseñado, por haberme guiado en todo momento y dejarme formar parte de este proyecto y en especial a Carlos, por haberme contagiado la ilusión y las ganas de seguir.

Agradezco también al servicio de infecciosas del HUMV por todas las horas que me han acogido y me han hecho sentir parte del equipo.

Quiero dar las gracias a mis padres, M.^a José e Iñaki, por haberme permitido cumplir mi sueño, sin vosotros nada hubiera sido posible. También a mi hermano Ignacio, por sacarme siempre una sonrisa, aunque fuera a muchos kilómetros de distancia. Esto es tan vuestro como mío.

Gracias a mis abuelos, Paco y Lola, que se emocionaron con cada logro.

A mis amigos de la universidad, compañeros de risas y lágrimas, gracias por dejarme ser parte de vuestros logros y formar parte de los míos. A mis compañeras de piso que hicieron de un piso cualquiera, un hogar. A todos vosotros, gracias, me habéis hecho sentir en casa.

Por último, gracias, C., por escucharme siempre.

8. BIBLIOGRAFÍA

8.Bibliografía

1. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. Published online August 7, 2024. doi:10.1093/cid/ciae403
2. Kalil AC, Opal SM. Sepsis in the severely immunocompromised patient. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(6):487. doi:10.1007/s11908-015-0487-4.
3. Janda JM, Abbott SL. The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: "Enterobacterales"): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(2):e00174-20. Published 2021 Feb 24. doi:10.1128/CMR.00174-20.
4. Tindall BJ, Sutton G, Garrity GM. *Enterobacterales* ord. nov. In: Whitman WB, Parte AC, Chun J, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*: Volume Two: The Proteobacteria, Part B: The Gammaproteobacteria. Springer; 2017:109–114. doi:10.1007/0-387-28022-7.
5. Pérez Guerrero P, Galán Sánchez F, Gutiérrez Saborido D, Guerrero Lozano I. Infecciones por *enterobacterias*. Medicine (Programa de Formación Médica Continuada Acreditado) [Internet]. 2014;11(55):327682. doi:10.1016/S0304-5412(14)70768-1.
6. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: *enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2013;31(6):402-409. doi:10.1016/j.eimc.2013.03.016.
7. Pakbin B, Brück WM, Rossen JWA. Virulence factors of enteric pathogenic *Escherichia coli*: a review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9922. Published 2021 Sep 14. doi:10.3390/ijms22189922.
8. Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2005;23(Supl 4):15-21. doi:10.1157/13091444.
9. Vila Estapé J, Zboromyska Y. Brotes epidémicos causados por *Escherichia coli* diarreagénicas. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(2):89–93. doi:10.1016/j.gastrohep.2011.10.007.
10. Gutiérrez Saborido D, Pérez Guerrero P, Ruiz Blasco E, Ríos Holgado I. Formas clínicas de infecciones por *Enterobacterias*. Medicine (Programa de Formación Médica Continuada Acreditado) [Internet]. 2014;11(55):3283–90. doi:10.1016/S0304-5412(14)70769-3.
11. Karampatakis T, Tsengouli K, Behzadi P. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):234. Published 2023 Jan 21. doi:10.3390/antibiotics12020234.
12. Riwu KHP, Effendi MH, Rantam FA, Khairullah AR, Widodo A. A review: virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* as emerging infection on the food chain. *Vet World*. 2022;15(9):2172-2179. doi:10.14202/vetworld.2022.2172-2179.
13. Yu WL. Clinical features, diagnosis, and treatment of *Klebsiella pneumoniae* infection [Internet]. Hall KK, editor. UpToDate; 2023. Available from:

<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-klebsiella-pneumoniae-infection>.

14. Yu WL. Invasive liver abscess syndrome caused by *Klebsiella pneumoniae* [Internet]. Hall KK, editor. UpToDate; 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-liver-abscess-syndrome-caused-by-klebsiella-pneumoniae>.
15. Davin-Regli A, Lavigne JP, Pagès JM. *Enterobacter* spp.: update on taxonomy, clinical aspects, and emerging antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4):e00002-19. Published 2019 Jul 17. doi:10.1128/CMR.00002-19.
16. Paraje MG, Barnes AI, Albesa I. An *Enterobacter cloacae* toxin able to generate oxidative stress and to provoke dose-dependent lysis of leukocytes. *Int J Med Microbiol*. 2005;295(2):109-116. doi:10.1016/j.ijmm.2004.12.010.
17. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1645–1658. doi:10.2147/IDR.S173867.
18. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence—implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020;21(12):e51034. doi:10.15252/embr.202051034.
19. Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA*. 2020;6(3):FSO438. Published 2020 Jan 27. doi:10.2144/fsoa-2019-0098.
20. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023: 2021 data. Publications Office of the European Union; 2023. Available from: doi:10.2900/63495.
21. Peirano G, Pitout JDD. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs*. 2019;79(14):1529-1541. doi:10.1007/s40265-019-01180-3.
22. Caliskan-Aydogan O, Alocilja EC. A review of carbapenem resistance in *Enterobacteriales* and its detection techniques. *Microorganisms*. 2023;11(6):1491. doi:10.3390/microorganisms11061491.
23. Lepe JA, Martínez-Martínez L. Resistance mechanisms in Gram-negative bacteria. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022;46(7):392-402. doi:10.1016/j.medine.2022.05.004.
24. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(4):933-951. doi:10.1128/CMR.14.4.933-951.2001.
25. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Antimicrobial agents: general considerations. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020:279-297. doi:10.1016/C2012-1-00075-6.

26. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Aguilera-Alonso D, Baquero-Artigao F, Bou G, Cantón R, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023;41(6):360–370. doi:10.1016/j.eimce.2022.06.014.
27. Tesfa T, Mitiku H, Edae M, Assefa N. Prevalence and incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2022;11(1):240. Published 2022 Nov 15. doi:10.1186/s13643-022-02110-3.
28. Burgoon R, Hamby A, Weeda E, Raux BR, Hornback KM. Risk factors for predicting extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacterales* (ESBLE) infections in non-urinary isolates. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2023;3(1):e123. Published 2023 Jul 11. doi:10.1017/ash.2023.201.
29. Vock I, Aguilar-Bultet L, Egli A, Tamma PD, Tschudin-Sutter S. Risk factors for colonization with multiple species of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacterales*: a case-case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):153. Published 2021 Oct 24. doi:10.1186/s13756-021-01018-2.
30. Pouch SM, Patel G; AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients—guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13594. doi:10.1111/ctr.13594.
31. Martín-Dávila P, Blanes M, Fortún J. Inmunosupresión e infección en el paciente trasplantado. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2007;25(2):143-154. doi:10.1016/S0213-005X(07)74244-1.
32. Pilmis B, Weiss E, Scemla A, Le Monnier A, Grossi PA, Slavin S, et al. Multidrug-resistant *Enterobacterales* infections in abdominal solid organ transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(1):38–43. doi:10.1016/j.cmi.2022.06.005.
33. Van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, Manuel O, Meylan P, Cusini A, Hirzel C, et al. Burden and timeline of infectious diseases in the first year after solid organ transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):e159–e169. doi:10.1093/cid/ciz113.
34. Wang R, Han JH, Lautenbach E, Tamma PD, Thom KA, Alby K, et al. Clinical prediction tool for extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacterales* as the etiology of a bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(4):e13599. doi:10.1111/tid.13599.
35. Pérez-Nadales E, Fernández-Ruiz M, Gutiérrez-Gutiérrez B, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenem-resistant

- Enterobacteriales* bloodstream infection after solid organ transplantation: recent trends in epidemiology and therapeutic approaches. *Transpl Infect Dis.* 2022;24(4):e13881. doi:10.1111/tid.13881.
36. López Oliva M, Loeches B. Infecciones en el trasplante renal. In: Lorenzo V, López Gómez JM, eds. *Nefrología al Día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: www.nefrologiaaldia.org/280.
37. Anesi JA, Lautenbach E, Thom KA, et al. Clinical outcomes and risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacteriales* bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2023;107(1):254-263. doi:10.1097/TP.0000000000004265.
38. Pérez-Nadales E, Fernández-Ruiz M, Natera AM, Gutiérrez-Gutiérrez B, Mularoni A, Russelli G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam in solid organ transplant recipients with bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Am J Transplant.* 2023;23(7):1022-1034. doi:10.1016/j.ajt.2023.03.011.
39. Pérez-Nadales E, Fernández-Ruiz M, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenem-resistant *Enterobacteriales* bloodstream infection after solid organ transplantation: recent trends in epidemiology and therapeutic approaches. *Transpl Infect Dis.* 2022;24(4):e13881. doi:10.1111/tid.13881.
40. Taimur S, Pouch SM, Zubizarreta N, et al. Impact of pre-transplant carbapenem-resistant *Enterobacteriales* colonization and/or infection on solid organ transplant outcomes. *Clin Transplant.* 2021;35(4):e14239. doi:10.1111/ctr.14239.
41. Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6211-6220. doi:10.3748/wjg.v20.i20.6211.
42. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, et al. Management of multidrug-resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transpl Rev (Orlando).* 2018;32(1):36-57. doi:10.1016/j.trre.2017.07.001.
43. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;55(7):3485-3490. doi:10.1128/AAC.00009-11.
44. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(4):385-392. doi:10.1086/669858.
45. Razazi K, Rosman J, Phan AD, Carteaux G, Decousser JW, Woerther PL, et al. Quantifying risk of disease due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in patients who are colonized at ICU admission. *J Infect.* 2020;80(5):504-510. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.023.

46. Martin ET, Tansek R, Collins V, Hayakawa K, Abreu-Lanfranco O, Chopra T, et al. The carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* score: a bedside score to rule out infection with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* among hospitalized patients. *Am J Infect Control.* 2013;41(2):180–182. doi:10.1016/j.ajic.2012.02.036.
47. Richter SE, Miller L, Needleman J, Uslan DZ, Bell D, Watson D, et al. Risk factors for development of carbapenem resistance among Gram-negative rods. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(3):ofz027. Published 2019 Jan 23. doi:10.1093/ofid/ofz027.
48. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
49. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, 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; doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

9. ANEXOS

Tabla 1-Anexo: Escalas clínicas de predicción de infección o colonización por MMR.

Escala Tumbarello (42)	Puntuación
Uso reciente de betalactámicos o fluoroquinolonas en los 3 meses previos.	2
Hospitalización reciente (año previo).	3
Procedencia de otro centro sanitario.	3
Índice de Charlson ≥ 4 .	2
Sondaje vesical (30 días previos).	2
Edad ≥ 70 años.	2
Escala Jonhson y cols (43)	Puntuación
Uso reciente de betalactámicos o fluoroquinolonas en los 3 meses previos.	3
Hospitalización reciente (año previo).	2
Procedencia de otro centro sanitario.	4
Sondaje vesical (30 días previos).	5
Inmunosupresión en los 3 meses previos.	2
Escala Mondor (44)	Puntuación
Uso de antibioterapia de amplio espectro en los 3 meses previos.	1
Cirrosis.	1
Ausencia de enfermedad pulmonar crónica.	2
Edad >60 años.	1
Foco de infección en vías urinarias o intraabdominal.	2
Escala Martin (45)	Puntuación
Uso de antibioterapia de amplio espectro en los 3 meses previos.	7
Ingreso en UCI.	11
Diabetes mellitus.	12
Situación de dependencia funcional en el momento del ingreso.	7
Enfermedad neurológica.	14

Tabla 2- Anexo: Distribución de pacientes con y sin infección en general según el riesgo estimado por las escalas predictivas y resultados del análisis de chi cuadrado. (Siendo N= la puntuación total obtenida en el score)

Escala	INFECCIONES			INFECCIONES POR MMR		
	Sí (n= 526)	No (n= 352)	p	Sí (n= 32)	No (n= 846)	p
Martin ≥ 32 n(%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
Tumbarello > 8 n(%)	1 (0,19)	0 (0)	1,000	1 (3,12)	0 (0)	1,000
Jonhson > 8 n(%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
Mondor > 4 n(%)	10 (1,9)	9 (2,55)	0,488	19 (59,37)	0 (0)	1,000

Tabla 3- Anexo: Distribución de pacientes con y sin infección por MMR según el riesgo estimado por las escalas predictivas y resultados del análisis de chi cuadrado. (Siendo N= la puntuación obtenida en el score)

Escala	Punto de corte	N> punto de corte	Inf MMR y N> punto de corte (n=32)	Inf MMR y N< punto de corte	p
Martin	≥ 32	0	0	32	1,000
Tumbarello	> 8	1	0	32	1,000
Jonhson	> 8	0	0	32	1,000
Mondor	> 4	19	0	32	1,000