



ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Características de los pacientes infectados o colonizados por *Enterobacter cloacae* multirresistente en Andalucía, España, 2015-2022

Verdejo Iáñez, Alejandro ¹; González Alcaide, Manuel ¹ *

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Granada

* Autor de correspondencia: mangonalc@gmail.com

* Fecha de envío: 05/02/2023

* Fecha de aceptación: 14/04/2023

* Fecha de publicación: 03/05/2023

Resumen

Introducción/Objetivos

Entre las distintas bacterias multirresistentes a antibióticos se encuentra *Enterobacter cloacae*, preocupante por su capacidad de adquirir carbapenemasas. Debido a esta inminente amenaza junto a la escasez de estudios, decidimos analizar las características de todos los pacientes andaluces con *E. cloacae* multirresistente declarados entre 2015 y 2022, así como analizar factores asociados a un peor pronóstico y a la presencia de carbapenemasas en dichos pacientes.

Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y transversal con los casos notificados de todos los pacientes infectados o colonizados con *E. cloacae* productor de BLEE o carbapenemasas entre 2015 y 2022 en Andalucía mediante el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Realizamos un análisis univariante para caracterizar a nuestra muestra y, posteriormente, un análisis bivariante para estudiar factores asociados a una mala evolución y a presencia de carbapenemasas. Finalmente realizamos un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística para identificar posibles factores de confusión asociados a la presencia de carbapenemasas.

Resultados

Nuestra muestra estuvo formada por 350 personas, que fueron principalmente varones (68,3%), con una mediana de edad de 65 años e ingresados en la unidad de cuidados intensivos polivalente de adultos (29,7%). En tan solo 2 años (2019-2021) hubo un incremento del 467% en la incidencia de *E. cloacae* multirresistente. La presencia de *E. cloacae* productor de carbapenemasas, según nuestro modelo de regresión logística, solamente se asoció con estar colonizado: OR=22,5 (2,8-181,6).

Conclusiones

Hubo un preocupante incremento en la incidencia de multirresistencia en los últimos años, que predominó en pacientes varones de alrededor de 65 años e ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Entre las variables estudiadas no se encontraron factores importantes asociados a peor pronóstico o presencia de carbapenemasas. Es necesario seguir investigando a los pacientes con *E. cloacae* multirresistente.

Palabras clave: *Enterobacteriales*, carbapenemasa, *Enterobacter cloacae*, multirresistencia, IRAS

1. Introducción

La resistencia a antibióticos constituye una entidad que está poniendo en jaque a la medicina en la actualidad. Esto es debido a que las infecciones por microorganismos resistentes producen mayores tasas de mortalidad, mayor estancia hospitalaria y mayor coste sanitario (1,2). Aunque silente para la población, la multiresistencia bacteriana es cada vez más prevalente en nuestro medio y está siendo descrita por la comunidad científica como la nueva pandemia del siglo XXI (3,4). Dado que el principal reservorio de estos microorganismos multiresistentes es el medio hospitalario, se teme que el inmenso número de hospitalizados durante la pandemia de COVID-19 haya aumentado sobremanera la transmisión de los mismos (5). Incluso ya se han descrito casos de fonendoscopios colonizados por bacterias multiresistentes en personal sanitario (6), por lo que es importante concienciar a los profesionales de las medidas higiénicas a utilizar en su instrumental y entre pacientes, ya que es vital para evitar la extensión del patógeno. La magnitud de este problema también se puede comprobar en los hallazgos del “Informe del Sistema mundial de vigilancia de la resistencia y el uso de los antimicrobianos” (GLASS) donde, según los datos declarados de 76 países, el 18% de todas sus infecciones son por patógenos multiresistentes (entre los que destaca un gran número de carbapenemasas). Cabe destacar que este número de casos se dispara en países de renta media baja donde no existen organismos de vigilancia epidemiológica, llegando a existir series de países con un índice de bacteriemias del 42% por bacterias multiresistentes (7).

De entre los distintos microorganismos multiresistentes, se encuentra el orden *Enterobacterales*, que puede adquirir BLEE (betalactamasa de espectro extendido) o carbapenemasas, y que es considerado por la Organización Mundial de la Salud como prioridad crítica para aumentar el desarrollo de nuevos antibióticos debido a que es especialmente peligroso (8). Dentro de este orden destaca el género *Enterobacter spp.* el cual pertenece al grupo ESKAPE, descrito como principal causa de infecciones multiresistentes nosocomiales (9,10).

En este género se encuentra la especie *Enterobacter cloacae*, una bacteria oportunista y de las más frecuentemente aislada en infecciones de pacientes inmunodeprimidos o ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (11). *E. cloacae* tiene una resistencia intrínseca a ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas de primera generación y cefoxitina debido a la producción constitutiva de betalactamasa AmpC, que además se puede sobreexpresar en algunos

casos haciendo que pueda hidrolizar más cefalosporinas. Pero lo más preocupante, y lo que está poniendo en gran alerta a toda la comunidad sanitaria, es la posibilidad de adquirir BLEE y carbapenemasas mediante diseminación de plásmidos (7,12).

Según el estudio EPINE de España en 2022, *E. cloacae* fue responsable del 2,8% de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS), asociándose principalmente a infección del tracto urinario (ITU) nosocomial (2,7%), infección quirúrgica nosocomial (4,6%), infección respiratoria nosocomial (4,6%), bacteriemia nosocomial (1,9%) y otras infecciones nosocomiales (1,9%). Además, desde 2012 hasta 2021, en España se ha incrementado el número de casos de *E. cloacae* resistente a carbapenémicos, pasando del 1,1% al 9,6% (13,14).

El creciente peligro por el aumento de *E. cloacae* productor de carbapenemasas, junto a la escasez de estudios realizados en pacientes con estos patógenos, especialmente en nuestro país, hace que sea de gran importancia caracterizar a esta población. Así, se podrán conocer las peculiaridades que presentan estos pacientes para mejorar las medidas de salud pública frente a esta inminente amenaza. Por lo tanto, nuestro objetivo fue analizar las características de todos los pacientes en Andalucía con *E. cloacae* multiresistente declarados entre 2015 y 2022, así como analizar factores asociados a un peor pronóstico y a la presencia de carbapenemasas en dichos pacientes.

2. Material y Métodos

2.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo y transversal con los casos notificados de pacientes infectados o colonizados con *E. cloacae* productor de BLEE o carbapenemasas entre 2015 y 2022 en Andalucía mediante el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA).

2.2. Fuentes de información

Los datos fueron recogidos del SVEA, una entidad fundada en 1996 por el decreto 66/1996 en la Comunidad Autónoma de Andalucía sustentada por la Conserjería de Salud y Familias. Este organismo está integrado por una red de profesionales biosanitarios (epidemiólogos de Atención Primaria, Medicina Preventiva Hospitalaria, enfermería, etc.) que compilan datos de centros de salud y hospitales andaluces para generar un boletín. Este boletín, a tiempo real, sirve para detectar alertas de casos de Enfermedades de Declaración Obligatoria urgentes u otras situaciones de

alta complejidad y plantear con prontitud una solución efectiva (15).

Para nuestro estudio se analizaron las variables “edad”, “sexo”, “hospitalización”, “*E. cloacae* productor de BLEE”, “*E. cloacae* productor de carbapenemasas”, “año de diagnóstico de la IRAS”, “exitus hospitalario en los primeros días de ingreso”, “mala evolución” (definida como exitus hospitalario en los primeros días de ingreso, necesidad de ingreso en UCI o presencia de secuelas), “infectado/colonizado por *E. cloacae* multirresistente” (se consideró *E. cloacae* multirresistente cuando hubo ausencia de sensibilidad al menos a un antibiótico de tres o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento de las infecciones producidas por esta especie bacteriana) (16), “ingreso hospitalario el último año”, “localización de la IRAS”, “unidad de diagnóstico de la infección/colonización”, “días ingresado”, “provincia” y “duración del ingreso hospitalario menor a dos semanas”.

2.3. Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariante de manera que se obtuvo la frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas, mientras que para las cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar. Debido a la existencia de valores extremos en las variables cuantitativas, también se calculó la mediana y el rango intercuartílico (IQR).

Posteriormente se realizó un análisis bivalente para identificar posibles variables asociadas al desenlace de mala evolución. Para las variables cuantitativas se realizó el test U de Mann-Whitney, ya que no seguían una distribución normal. Para las variables cualitativas se aplicó el test chi-cuadrado. La asociación se expresó con el valor p, aceptándose como significativos valores de $p < 0,05$.

También se realizó otro análisis bivalente para identificar variables asociadas a la presencia de carbapenemasas o BLEE. Para las variables cuantitativas se realizó el test U de Mann-Whitney, ya que no seguían una distribución normal. Para las variables cualitativas se aplicó el test chi-cuadrado cuando se cumplieron las condiciones de aplicación, en cuyo defecto se aplicó el test exacto de Fisher. La asociación se expresó con el valor p, aceptándose como significativos valores de $p < 0,05$.

Finalmente, ante la elevada sospecha de la presencia de factores de confusión, se decidió realizar un análisis multivariante. Concretamente, se realizó un modelo de regresión logística debido a que la variable desenlace fue cualitativa dicotómica (producción de

carbapenemasas). Y se ajustó por las variables “sexo”, “edad”, “duración del ingreso hospitalario menor a dos semanas”, “ingreso hospitalario el último año” e “infectado/colonizado por *E. cloacae* multirresistente”. La asociación se expresó con el valor p y Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con Stata (StataCorp. 2017. *Stata Statistical Software: Release 15*. College Station, TX: StataCorp LLC).

2.4. Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité Provincial de Ética de Granada con fecha 22/02/2022, código MR_161121.

3. Resultados

3.1 Análisis descriptivo

El tamaño muestral de nuestra base de datos fue de 350 pacientes cuyas características fueron recogidas en la Tabla 1. Además, en la Figura 1 se reflejan sus características más frecuentes. La mediana de la edad fue de 65 (IQR=18) años. En cuanto al sexo, hubo 111 (31,7%) mujeres y 239 (68,3%) hombres. Se hospitalizaron 344 (98,3%) personas. En cuanto al año de diagnóstico, hubo un aumento del número de casos declarados de *E. cloacae* multirresistente cada año, siendo en 2015 un total de 2 pacientes (0,6%) y en 2021 de 168 (48,1%). La mediana de días ingresados fue de 31,5 (IQR=41) días. Y la frecuencia de pacientes ingresados menos de dos semanas fue de 30 (8,6%). En el último año, 76 (27,4%) personas fueron ingresadas. Las provincias que más casos notificaron fueron Granada con 106 (30,6%) casos y Sevilla con 157 (45,2%). *E. cloacae* BLEE positiva estuvo presente en 26 (7,4%) personas mientras que 326 (93,1%) poseían *E. cloacae* carbapenemasa positiva, de las cuales la enzima OXA-48 fue la más prevalente con 207 (68,8%) casos. En la Figura 2 se refleja con más detalle la distribución del tipo de carbapenemasa por año. Fallecieron 68 (19,4%) pacientes y 122 (34,9%) tuvieron mala evolución. Hubo 133 (44,8%) pacientes infectados y 164 (55,2%) colonizados. Las localizaciones más frecuentes de IRAS fueron bacteriemia con 38 (12,8%) casos, ITU con 23 (7,7%) casos, infección de vías respiratorias bajas no neumonía con 17 (5,7%) casos y otras localizaciones con 49 (16,5%) casos. Las unidades de diagnóstico más frecuentes fueron: UCI polivalente de adultos con 22 (29,7%) personas, ginecología y obstetricia con 7 (9,5%) personas, cirugía general y digestivo con 6 (8,1%) personas y otras unidades con 39 (52,7%) personas.

3.2 Factores asociados a mala evolución

En cuanto al análisis bivalente con el desenlace de mala evolución (Tabla 2), no se encontró asociación entre las variables estudiadas y el desenlace de mala evolución a excepción de la edad ($p=0,014$), siendo la mayor prevalencia a partir de los 40 años.

3.3 Factores asociados a la presencia de carbapenemasas

En el análisis bivalente con el desenlace de producción de carbapenemasas (Tabla 3) no se encontró asociación para la edad ni días ingresados. Por el contrario, sí se encontró asociación para la variable sexo ($p=0,014$), siendo los hombres los que más frecuentemente la presentaron. Para la variable infectado/colonizado, la colonización se asoció con tener *E. cloacae* productor de carbapenemasas ($p=0,001$). Para la variable ingreso hospitalario en el último año se observó una asociación entre la presencia de carbapenemasas y la no hospitalización en el año previo ($p=0,008$). Por último, se encontró asociación para tener un ingreso actual mayor de dos semanas y mayor frecuencia de carbapenemasas ($p=0,032$).

3.4 Análisis multivariante

Finalmente, tras realizar el modelo de regresión logística (Tabla 4), la edad continuó sin asociarse a la producción de carbapenemasas. Además, se perdió la asociación para el sexo, ingreso hospitalario en el último año y duración del ingreso hospitalario menor a dos semanas. Solo se mantuvo la asociación para la variable de estar infectado/colonizado por *E. cloacae* multirresistente: OR=22,5 (2,8-181,6).

4. Discusión

En este estudio se encontró que los pacientes infectados/colonizados por *E. cloacae* multirresistente fueron habitualmente varones de edad avanzada (mediana de 65 años), hospitalizados y localizados en un servicio crítico como la UCI polivalente o el servicio de cirugía (Figura 1). Aunque pocos estudios evaluaron particularmente a *E. cloacae* multirresistente, otros estudios similares también encontraron un perfil de pacientes semejante al de nuestro estudio (17,18). A pesar de que la naturaleza de nuestro estudio impide sacar conclusiones causales, pensamos que esto pudo deberse a que *E. cloacae* es un patógeno oportunista y las características de las UCI (procedimientos invasivos, inmunosupresión, comorbilidad, etc.) favorecen la infección y colonización (19). Por tanto, como estas personas son un potencial reservorio de este patógeno multirresistente, pensamos que se debería tener especial precaución en este grupo para evitar su transmisión. En este aspecto, pensamos que los clínicos tienen un papel muy importante para ayudar a prevenir la transmisión de los microorganismos multirresistentes. De hecho, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomendaron

algunas medidas para tomar con los pacientes (20,21). También encontramos otras medidas interesantes que consistieron en una actualización de los protocolos tradicionales de desinfección en los hospitales (22,23). En ellos se apostó por el uso de paños de microfibras o spunlace previamente impregnados con una mezcla de soluciones antimicrobianas y disolventes para minimizar la resuspensión de partículas de polvo en el ambiente, pues se ha demostrado que la calidad del aire es un factor de riesgo de propagación de infecciones nosocomiales (24). Por tanto, es preferible la limpieza húmeda que en seco. Las soluciones de etanol al 70% junto a estos materiales también resultaron muy eficaces en la limpieza de los baños del hospital (25). Es cierto que el uso de muchas toallitas o paños previamente impregnados acarrea también nuevos problemas, como el de la evaporación del producto si se queda abierto el recipiente o la gran cantidad de desechos que generarán tantas toallitas. Por ello, futuras investigaciones deberán afrontar estos obstáculos, aunque sigue resultando prometedor el desarrollo de estos nuevos materiales (25). Otro problema que se detectó fue el uso de mopas en amplias secciones del hospital sin cambiarlas. Por ello se apostó por una exhaustiva educación al personal para asegurarse de que eran cambiadas cada 3 o 4 habitáculos o no usarlas más de una hora (25).

En nuestra muestra, la frecuencia de *E. cloacae* con carbapenemasas fue muy elevada respecto a la presencia de BLEE. Esto se explica por los métodos utilizados en el registro de datos, ya que la declaración de presencia de carbapenemasas fue obligatoria mientras que la de BLEE no lo fue. A su vez, la presencia de carbapenemasas fue más alarmante por su trascendencia clínica, lo que justifica su mayor representación en nuestra muestra.

Uno de los hallazgos más relevantes de nuestro estudio fue la tendencia en aumento del número de carbapenemasas declaradas por año, donde en tan solo 2 años (2019-2021) hubo un incremento del 467%, siendo la OXA-48 la más prevalente (Figura 2). Esto aporta más evidencia al continuo aumento de multirresistencia que se ha registrado en los últimos años, por lo menos hasta antes de 2020, ya que debido a la pandemia de la COVID-19, en algunos casos, pudo haberse infranotificado la multirresistencia. (17,26–28). Es por ello que es necesario tomar medidas eficaces para reducir la magnitud de esta creciente amenaza, pues aunque desconocida en gran medida por la población, ya son muchos los casos de pacientes para los que el marco terapéutico se ve reducido a un único antibiótico útil o casos donde la profilaxis antibiótica quirúrgica se

vuelve imposible de realizar por estos patógenos (29,30).

Más de un tercio de los pacientes de la muestra tuvo una mala evolución, sin embargo, tras el análisis bivalente se vió que este desenlace sólo se asoció a una mayor edad, que es un resultado esperable, pero no hubo asociación para el resto de variables estudiadas relacionadas. Ante estos resultados es importante seguir investigando y analizar más variables que puedan relacionarse con una mala evolución en estos pacientes.

Tras realizar el análisis multivariante identificamos algunos factores de confusión como el sexo, ingreso hospitalario el último año y duración del ingreso hospitalario menor a dos semanas. Sin embargo, algunos estudios que estudiaron otras bacterias multirresistentes sí encontraron asociación para la producción de carbapenemasas y el ingreso hospitalario previo y duración del ingreso hospitalario (31,32).

Además, se vió que la presencia de carbapenemasas en el grupo de los colonizados fue más frecuente respecto a los infectados. No obstante, esta asociación pudo deberse a nuestro sesgo de selección por la forma de registrar los datos, porque si la declaración de presencia de carbapenemasas fue obligatoria, fue más probable que se detectase en pacientes colonizados, mientras que la declaración de BLEE no fue algo que se hiciese habitualmente salvo casos de infección.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La más importante pensamos que es el sesgo de selección, ya que más de la mitad de los datos procedieron solamente de dos provincias, y el perfil de resistencias no tiene que ser igual en todas las provincias. Este sesgo es debido a que el SVEA no funciona por igual y no se declara con la misma diligencia en los distintos lugares. Además, el sistema de recogida de datos hizo que la presencia de carbapenemasas estuviese más representada en nuestra muestra. No se hizo un cálculo *a priori* del tamaño muestral. También, los objetivos del estudio dificultan la extrapolación de datos a otra población distinta. Debido al diseño transversal del estudio, no se puede ordenar la secuencia temporal de eventos. Entre las fortalezas de nuestro estudio destaca que fue un estudio multicéntrico con un tamaño muestral considerable. Nos centramos en una población de gran importancia actual y sobre la que aún hay poca evidencia. También realizamos un análisis multivariante para identificar posibles sesgos de confusión.

5. Conclusiones

Tras analizar las principales características de los pacientes con *E. cloacae* multirresistente concluimos que hubo un preocupante incremento en su incidencia en los últimos años. Además, predominó en pacientes varones de alrededor de 65 años e ingresados en UCI. Entre las variables estudiadas no se encontraron factores

importantes asociados a peor pronóstico o presencia de carbapenemasas. Es necesario seguir estudiando esta población mediante estudios longitudinales o incluso compararla con un grupo de control, con el fin de encontrar posibles factores pronóstico de evolución grave y mortalidad.

Declaraciones

Agradecimientos

En primer lugar, queremos agradecer la encomiable labor que los tutores del curso *Publicación de artículos biomédicos* hacen cada año para preservar en las nuevas generaciones esta actividad tan motivadora y necesaria en la actualidad.

A Don José Manuel Viñuela, quien nos abrió los ojos a la realidad de la investigación sin perder un ápice de voluntad en su mirada y sus historias.

A Don Antonio Jesús Laínez-Ramos Bossini, que a pesar de no tener tiempo para responder mensajes siempre nos ayudó en todo lo que necesitábamos.

A Don Luis Miguel Martín de los Reyes por tener la paciencia y la simpatía de explicarnos los intrínquilis de la epidemiología a pesar de las animaladas que le preguntamos.

A Don Juan Luis quien nos transmitió la belleza de la clínica y nos motivó a investigar en ella.

A Don Miguel Ángel Martín Piedra, por ser el profesional más brillante que conocemos y a la vez el más humilde de todos.

A Don Mario Rivera Izquierdo y a Doña Virginia Martínez Ruiz por siempre estar ahí para guiarnos y ayudarnos a crecer como científicos y como personas.

Y por último al joven Carlos Rivera Martínez, a quien dedicamos este artículo y deseamos que disfrute de su familia y vida al máximo, porque le espera un camino de sorpresas y sabios amigos a su lado.

“¿Las aventuras nunca tienen un final? Supongo que no. Alguien más siempre tiene que continuar con la historia” Bilbo Bolsón.

Conflictos de interés

Los autores tienen o han tenido cargos de peso en la revista *Archivos de Medicina Universitaria*. Siendo Don Alejandro Verdejo Iáñez el actual e ilustre editor

jefe de la misma y Don Manuel González Alcaide antiguo editor jefe.

Financiación

Los autores no recibieron ningún tipo de financiación para la realización del estudio.

Referencias

- Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
- Lutgring JD. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An emerging bacterial threat. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(3):182-6.
- Mendelson M, Sharland M, Mpundu M. Antibiotic resistance: calling time on the 'silent pandemic'. *JAC-AMR*. 2022;4(2).
- Akram F, Imtiaz M, Haq IU. Emergent crisis of antibiotic resistance: A silent pandemic threat to 21st century. *Microb Pathog*. 2023;174:105923.
- Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(4):106324.
- Queiroz Júnior JRA de, Melo IO, Calado GHDS, Cavalcanti LRC, Sobrinho CRW. Identification and resistance profile of bacteria isolated on stethoscopes by health care professionals: Systematic review. *Am J Infect Control*. 2021;49(2):229-37.
- Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022 [Internet]. [citado 25 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240062702>
- La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol*. 2019;10:539.
- Rice LB. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1079-81.
- Davin-Regli A, Lavigne JP, Pagès JM. Enterobacter spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4).
- Davin-Regli A, Pagès JM. Enterobacter aerogenes and Enterobacter cloacae; Versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. *Front Microbiol*. 2015;6:392.
- Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública. ESTUDIO EPINE-EPPS nº 32: 2022 Informe España [Internet]. España: Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública; 2022 [citado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://epine.es/api/documento-publico/2022%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a%2020221201.pdf/reports-esp>
- Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública. Evolución ESTUDIO EPINE-EPPS 2012-2021 Informe Vigilancia España [Internet]. España: Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública; 2021 [citado 10 de abril de 2023]. Disponible en: <https://epine.es/api/documento-publico/2021%20Evolucion%20EPINE%20Informe%20Vigilancia%20Espa%C3%B1a%202012-2021.pdf/reports-esp>
- Decreto 66/1996, de 13 de febrero, por el que se constituye en la Comunidad Autónoma de Andalucía el Sistema de Vigilancia Epidemiológica y se determinan normas sobre el mismo. (Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, número 35, de 19 de marzo de 1996).
- SVSL_IRAS Protocolo Vigilancia CASOS MMR 20181127.pdf [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/SVSL_IRAS%20Protocolo%20Vigilancia%20CASOS%20MMR%2020181127.pdf
- Hafiz TA, Albloshi A, Alhumaidan OS, Mubaraki MA, Alyami AS, Alrashoudi R, et al. The Epidemiological Pattern, Resistance Characteristics and Clinical Outcome of Enterobacter cloacae: Recent Updates and Impact of COVID-19 Pandemic. *Healthc (Amst)* 2023;11(3):312.
- Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China

- CRE Network. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(2).
19. Blot S, Ruppé E, Harbarth S, Asehnoune K, Poulakou G, Luyt CE, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive Crit Care Nurs.* 2022;70:103227.
 20. Clinicians: Information about CRE | HAI | CDC [Internet]. 2021 [citado 10 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-clinicians.html>
 21. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - first update. 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
 22. Moccia G, Motta O, Pironti C, Proto A, Capunzo M, De Caro F. An alternative approach for the decontamination of hospital settings. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):2038-44.
 23. Williams GJ, Denyer SP, Hosein IK, Hill DW, Maillard JY. The development of a new three-step protocol to determine the efficacy of disinfectant wipes on surfaces contaminated with *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect.* 2007;67(4):329-35.
 24. Scott E, Bloomfield SF. The survival and transfer of microbial contamination via cloths, hands and utensils. *J Appl Bacteriol.* 1990;68(3):271-8.
 25. Giannini MA, Nance D, McCullers JA. Are toilet seats a vector for transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Am J Infect Control.* 2009;37(6):505-6.
 26. Polly M, de Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control.* 2022;50(1):32-8.
 27. Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, et al. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(9):1900123.
 28. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2021 [Internet]. 2022 [citado 10 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2021>.
 29. Tarín-Pelló A, Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Antibiotic resistant bacteria: current situation and treatment options to accelerate the development of a new antimicrobial arsenal. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(8):1095-108.
 30. Goulart DB. Infecção do trato urinário causada por *Escherichia coli* uropatogênica resistente a antibióticos: um importante problema de saúde pública. *Res., Soc. Dev.* 2021;10(16).
 31. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist.* 2018;24(2):190-8.
 32. Callejón Fernández M, Madueño Alonso A, Abreu Rodríguez R, Aguirre-Jaime A, Castro Hernández MB, Ramos-Real MJ, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing bacteria in Spanish long-term care facilities: a multicentre point-prevalence study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11:163.

Tablas y figuras



Figura 1. Resumen de las características más frecuentes de la muestra.

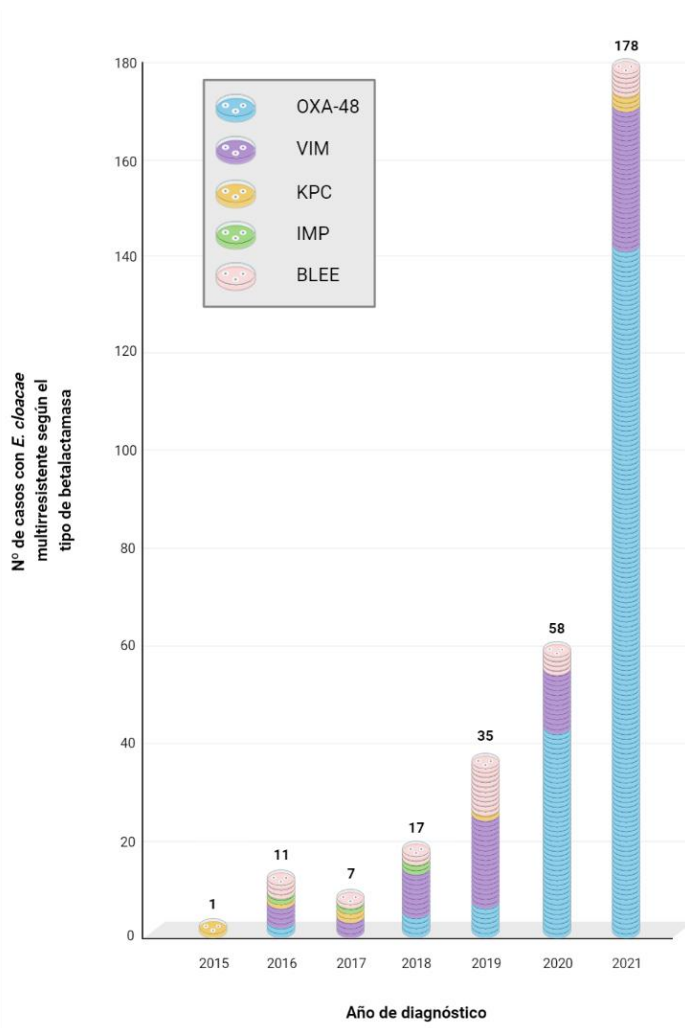


Figura 2. Número de casos de *E. cloacae* multiresistente según el tipo de betalactamasa y año de diagnóstico.

Tabla 1. Características de la muestra

Variables	n, x	%, sd	Datos faltantes
Edad (x, sd)	60,6	18,2	
Edad (mediana, IQR)	65	18	0 (0)
Sexo			
Mujer	111	31,7	0 (0)
Hombre	239	68,3	
Hospitalización	344	98,3	
Año de diagnóstico de la IRAS			0 (0)
2015	2	0,6	0 (0)
2016	13	3,7	
2017	14	4	
2018	20	5,7	
2019	36	10,3	
2020	83	23,8	
2021	168	48,1	
2022	13	3,7	
Días ingresado (x, sd)	43,5	41,2	
Días ingresado (mediana, IQR)	31,5	41	204 (58,3)
Duración del ingreso hospitalario menor a dos semanas	30	8,6	
Ingreso hospitalario el último año	76	27,4	1 (0,3)
Provincia			73 (21)
Granada	106	30,6	3 (0,9)
Sevilla	157	45,2	
Otras	54	24,2	
<i>E. cloacae</i> productor de BLEE	26	7,4	
<i>E. cloacae</i> productor de carbapenemasas	326	93,1	0 (0)
OXA-48	207	68,8	0 (0)
VIM	76	25,3	49 (14)
KPC	5	1,7	49 (14)
IMP	7	2,3	49 (14)
Exitus hospitalario	68	19,4	49 (14)
Mala evolución	122	34,9	0 (0)
Infectado/colonizado por <i>E. cloacae</i> multirresistente			0 (0)
Infectado	133	44,8	53 (15,1)
Colonizado	164	55,2	
Localización de la IRAS			

No procede	170	57,2	53 (15,1)
Bacteriemia	38	12,8	
ITU	23	7,7	
Infección vías respiratorias bajas no neumonía	17	5,7	
Neumonía	12	4	
IVR Altas	11	3,7	
Infección piel y partes blandas	6	2	
Infección en localización quirúrgica	9	3	
Gastroenteritis	1	0,3	
Infección ocular	1	0,3	
Infección cardiovascular	1	0,3	
Otras	8	2,7	
Unidad de diagnóstico de la infección/colonización			
UCI Polivalente Adultos	22	29,7	276 (78,9)
Ginecología y Obstetricia	7	9,5	
Cirugía general y digestivo	6	8,1	
Traumatología y Ortopedia	5	6,8	
Nefrología	5	6,8	
Otras	29	39,2	

Tabla 2. Variables asociadas a una mala evolución

Variable	Mala evolución*	No mala evolución	Valor p
Sexo (n, %)			0,374 ¹
Hombre	152 (63,6)	87 (36,4)	0 (0)
Mujer	76 (68,5)	35 (31,5)	
Edad (x,sd)	58,81 (1,3)	63,83 (1,4)	0,014 ²
Edad (m,IQR)	64 (19)	67 (16)	
Días ingresados (x, sd)	41,70 (4,1)	45,63 (5,6)	0,567 ²
Días ingresados (m, IQR)	31 (43)	31,5 (36,5)	0 (0)
Infectado/colonizado por <i>E. cloacae</i> multirresistente (n, %)			0,680 ¹
Infectado	89 (67,9)	44 (33,1)	
Colonizado	106 (64,6)	58 (35,4)	
Ingreso hospitalario el último año (n, %)	53 (69,7)	23 (30,3)	0,345 ¹

* Consideramos “mala evolución” al exitus hospitalario en los primeros días de ingreso, necesidad de ingreso en UCI o presencia de secuelas.

1 Se realizó el test chi-cuadrado porque se cumplieron las condiciones de aplicación.

2 Se realizó el test U de Mann-Whitney porque no la variable no seguía una distribución normal

Tabla 3. Variables asociadas a la presencia de carbapenemasas

Variable	No carbapenemasas (n=26)	Carbapenemasas (n=326)	Valor p
Sexo (n, %)			
Hombre	11 (4,6)	228 (95,4)	0,014 ¹
Mujer	13 (11,7)	98 (88,3)	
Edad (x, sd)	50,87 (6,1)	61,27 (0,9)	0,276 ²
Edad (m,IQR)	55,5 (47)	65 (16)	
Días ingresados (x, sd)	41,25 (12,2)	43,73 (3,6)	0,484 ²
Días ingresados (m, IQR)	23 (43)	32 (41)	
Infectado/colonizado por <i>E. cloacae</i> multirresistente (n, %)			
Infectado	15 (11,3)	118 (88,7)	0,001 ³
Colonizado	1 (0,6)	163 (99,4)	
Ingreso hospitalario el último año (n, %)			
Sí	9 (11,8)	67 (88,2)	0,008 ¹
No	7 (3,5)	194 (96,5)	
Duración del ingreso hospitalario menor a dos semanas (n, %)	19 (6)	300 (94)	0,027 ¹
Sí	5 (16,7)	25 (83,3)	
No	19 (6)	300 (94)	

1 Se realizó el test chi-cuadrado porque se cumplieron las condiciones de aplicación.

2 Se realizó el test U de Mann-Whitney porque la variable no seguía una distribución normal.

3 Se realizó el test exacto de Fisher porque no se cumplieron las condiciones de aplicación del test chi-cuadrado.

Tabla 4. Análisis multivariante. Modelo de regresión logística

Variable	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)	Valor p
Edad	1,02 (1,01-1,04)	1,01 (0,98-1,04)	0,461
Sexo	2,75 (1,21-6,23)	2,19 (0,72-6,72)	0,169
Ingreso hospitalario el último año	0,26 (0,09-0,72)	0,40 (0,13-1,26)	0,119
Duración del ingreso hospitalario menor a dos semanas	0,32 (0,11-0,88)	0,24 (0,05-1,06)	0,059
Infectado/colonizado por <i>E. cloacae</i> multirresistente ¹	20,72 (2,69-159,04)	22,49 (2,79-181,63)	0,003

El modelo se ajustó para para el sexo, edad, infectado/colonizado por *E. cloacae* multirresistente y duración del ingreso hospitalario menor a dos semanas. Y la variable desenlace fue la presencia *E. cloacae* productor de carbapenemasas.

¹ El valor de referencia fue estar infectado.