



ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

# Factores de riesgo de mortalidad y desarrollo de carbapenemasas en pacientes con *Klebsiella pneumoniae* en Andalucía

Reinoso-Espín Ángela<sup>1,2</sup>; Ávila-Jiménez Ángel Francisco<sup>1,2</sup>; Araújo-Jiménez Miguel Ángel<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

<sup>2</sup>Academia de Alumnos Internos de la Universidad de Granada

\*Autor de correspondencia: [miguelarajim@correo.ugr.es](mailto:miguelarajim@correo.ugr.es)

Fecha de recepción: 26/02/2024

Fecha de revisión: 01/03/2024

Fecha de aceptación: 26/04/2024

## Resumen

**Introducción:** La resistencia a antibióticos es un problema cada vez más frecuente en la medicina actual. *Klebsiella pneumoniae* es una enterobacteria gramnegativa que puede producir carbapenemasas, responsables de resistencias. Este estudio tiene como objetivo valorar la asociación de factores socioeconómicos sobre la mortalidad y el desarrollo de carbapenemasas en pacientes infectados por *K. pneumoniae*.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio transversal. El análisis se realizó mediante el programa Stata® sobre una base de datos proporcionada por el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital San Cecilio de Granada. Se realizó un análisis descriptivo, así como un bivalente usando test chi cuadrado, test exacto de Fisher y test t de student. Posteriormente se realizó un análisis multivariante para controlar factores de confusión.

**Resultados:** Nuestra muestra (n=2765) contaba con pacientes de hospitales andaluces entre los años 2014-2022. Se recogieron las siguientes variables: 40% eran mujeres, la media de edad fue de 64 años y la de tiempo de ingreso unos 48 días, un 95,8% fue hospitalizado, un 17,6% fallecieron y un 42,3% de las infecciones desarrollaron carbapenemasas. Tras hacer el análisis multivariante, solo una mayor edad [OR 1,013 (IC95%:1,007-1,019)] y presencia de carbapenemasas [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)] se asociaron a aumento de mortalidad. La presencia de carbapenemasas se asoció a muerte [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)], mayor edad [OR 1,007(IC95%:1,003-1,012)] y a las provincias de Jaén [OR 1,40 (IC95%:1,05-1,87)] y Cádiz [OR 1,75 (IC95%:1,33-2,29)].

**Conclusiones:** La edad y las carbapenemasas se asociaron a mortalidad, mientras que la edad, muerte y las provincias de Jaén y Cádiz se asociaron a desarrollo de carbapenemasas. Esto sugiere que los factores socioeconómicos también juegan un papel considerable en infecciones por bacterias resistentes a antibióticos, evidenciando la importancia de abrir nuevas líneas de investigación desde esta perspectiva.

**Palabras clave:** *Klebsiella pneumoniae*, resistencia antibiótica, bacterias, carbapenemasas, factores socioeconómicos.

## Abstract

**Introduction:** Antimicrobial resistance is an increasingly common problem in modern medicine. *Klebsiella pneumoniae*, a gram-negative enterobacteriaceae that produces carbapenemases, is the cause of some of these resistances. The aim of this study was to assess the association of certain socioeconomic factors on the mortality and the development of carbapenemases in *K. pneumoniae* infections.

**Material and Methods:** A cross-sectional study was designed. The analysis was carried out using the Stata® software on a database provided by the Preventive Medicine and Public Health Service of San Cecilio Hospital in Granada. A descriptive analysis was made, as well as a bivariate analysis using Chi-square test, Fisher's exact test and T-student test. Finally, a multivariate analysis was performed to control for confounding factors.

**Results:** Our sample (n=2765) was conformed by patients from Andalusian hospitals during 2014-2022. The following variables were collected: 40% were women, the mean age was 64 years, and the mean length of stay was approximately 48 days. 95.8% were hospitalized, 17.6% died, and 42.3% of the infections developed carbapenemases. After the multivariate analysis only older age [OR 1,01 (IC95%:1,01-1,02)] and carbapenemases [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)] were associated with higher risk of mortality. Carbapenemase presence was associated with death [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)], older age [OR 1,01 (IC95%:1,00-1,01)] and the provinces of Jaén [OR 1,40 (IC95%:1,05-1,87)] and Cádiz [OR 1,75 (IC95%:1,33-2,29)].

**Conclusions:** Age and carbapenemases were associated with mortality while age, death and the provinces of Jaén and Cádiz were associated with carbapenemases. This suggests that socioeconomic factors play a relevant role in antibiotic resistant bacteria's infections, revealing the importance of opening new lines of research from this perspective.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*, drug resistance, bacterial, carbapenemase, socioeconomic factors.

## 1. Introducción

La resistencia bacteriana a antibióticos (RBA) es el proceso mediante el que una bacteria se adapta, dejando de responder ante un antimicrobiano (1). Esto supone una gran problemática en la medicina actual, ya que dificulta el tratamiento de las infecciones y favorece la transmisión de cepas más peligrosas (2,3). Existen muchas formas de RBA, siendo una de ellas el desarrollo de carbapenemasas, enzimas que permiten a ciertas bacterias resistir la acción de antibióticos como los carbapenémicos (4). Las bacterias gramnegativas, destacando *K. pneumoniae*, son las que más frecuentemente desarrollan carbapenemasas (4). *K. pneumoniae* es un tipo de enterobacteria encapsulada, no móvil y anaeróbica facultativa que en humanos, tiende a colonizar las mucosas respiratoria y gastrointestinal (5). Está habitualmente implicada en infecciones severas como bacteriemias, neumonías adquiridas en la comunidad, neumonías asociadas a ventilación invasiva, infecciones complicadas del tracto urinario inferior e infecciones intraabdominales complicadas (4). La problemática reside en la alta tasa de mortalidad de las infecciones por este patógeno, que oscila entre el 21 y el 42% (6, 7). A esto se le añade la limitada disponibilidad de tratamientos efectivos, que en muchos casos suelen ser tóxicos, como las polimixinas (8), o carecen de suficiente respaldo de ensayos clínicos aleatorizados (9).

En los últimos años, el uso extendido de carbapenémicos en la práctica clínica ha incrementado la resistencia a este tipo de antibióticos en *K. pneumoniae*, aumentando su prevalencia (5). Algunas cepas como ST25, ST11,

ST45 y ST505 son productores de plásmidos que contienen información para la síntesis de carbapenemasas, confiriendo RBA a estos microorganismos y a otros de diferente especie mediante procesos de conjugación (10). Por otro lado, se ha visto que la RBA por carbapenemasas de *K. pneumoniae* está relacionada con la expresión de plásmidos codificados AmpC y con un descenso de la permeabilidad de la membrana debido a modificaciones en OmpK35/36 (11). Un estudio de China relacionó la mortalidad en infecciones del torrente sanguíneo por *K. pneumoniae* con la presencia de los genes iutA y Kvar\_1549 (12). Además, el locus 'tellurite' en plásmidos codificados por *K. pneumoniae* parece aumentar el riesgo de infección (13). En España, la primera enterobacteria productora de carbapenemasas se aisló en 2005, y en los últimos años se han identificado más microorganismos con este mecanismo de RBA (9). En Andalucía, las carbapenemasas más frecuentes son: clase A (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas o KPC), clase B (VIM, IMP, NDM, GIM, SIM) y clase D (OXA-48, una de las más comunes) (14).

Identificar los factores que propician el desarrollo de RBA resulta de vital relevancia clínica para tratar de prevenir dichos factores y para desarrollar protocolos de actuación cuando dichos factores estén presentes (10). También, se debe tener en cuenta el gasto económico que, a nivel sanitario, se estima en unos 1,5 billones de €/año en Europa (15). Las características de las enterobacterias productoras de carbapenemasas varían en función de los pacientes infectados (3) y la susceptibilidad a la infección

por *K. pneumoniae* está determinada por factores tanto del patógeno como del individuo, pudiendo ser estos tanto intrínsecos (genética, edad, estado inmune) como extrínsecos (uso de antibióticos, factores socioeconómicos, nutrición) (5). Los estudios sobre estos factores de riesgo son limitados a unos pocos países (EEUU, China, Israel) y su información epidemiológica es limitada (3). A pesar de la bibliografía existente, no se conocen con seguridad los factores asociados al desarrollo de carbapenemasas ni al pronóstico de pacientes infectados o colonizados por *K. pneumoniae* multirresistente. Además, los estudios originales realizados sobre este tema en España publicados en los últimos años son escasos.

El objetivo principal de este estudio fue analizar factores asociados con el desarrollo de carbapenemasas y con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes infectados o colonizados por *K. pneumoniae* multirresistente.

## 2. Material y métodos

Este estudio se basó en las recomendaciones de la Guía STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) (16).

### 2.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio transversal en el que se incluyeron 2765 pacientes atendidos en hospitales y centros de salud de toda Andalucía desde 2014 hasta 2022 con infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas y betalactamasas.

### 2.2. Fuentes de información

Todos los datos fueron obtenidos por el personal del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Se accedió a los datos a través de las historias clínicas y del SVEA (Sistema de Vigilancia Epidemiológico Andaluz).

### 2.3. Variables y medidas

Se recogieron múltiples variables sobre los pacientes, tanto sociodemográficas (edad, sexo, centro de ingreso, hospital de ingreso, provincia andaluza) como clínicas (fecha de ingreso y alta, evolución, hospitalización, muerte). Además, se estudiaron algunas variables en relación con la RBA (producción de betalactamasas o carbapenemasas y tipo de carbapenemasas). Las únicas variables cuantitativas estudiadas fueron la edad y el tiempo de hospitalización, que no fueron categorizadas en grupos. Las variables de efecto fueron muerte y carbapenemasas y el resto de variables estudiadas se consideraron posibles factores de

confusión. El tamaño de la muestra corresponde con el que disponíamos gracias a la base de datos y no tuvo que hacerse un cálculo muestral, ya que nuestro objetivo era recoger toda la información disponible sobre los pacientes con estas infecciones en hospitales de Andalucía.

### 2.4. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante el programa de análisis estadístico Stata® y se realizaron análisis descriptivos y posteriores análisis bivariantes mediante test de chi-cuadrado y t de student, para los cuales se consideraron significativos los resultados con valores  $p < 0,05$ . Cuando no se daban las condiciones adecuadas para realizar un chi-cuadrado se empleó el test exacto de Fisher. Finalmente, se realizó un análisis multivariante para controlar por factores de confusión. Los datos faltantes no pudieron tenerse en cuenta en el análisis estadístico. Las tablas y gráficas referentes al análisis bivalente fueron diseñadas en Google Sheets®, herramienta con la que también manejamos la base de datos. Las gráficas referentes al análisis multivariante fueron desarrolladas mediante R-Studio®.

### 2.5. Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Humana UGR (CEIH-UGR) y el Comité Provincial de Ética en Investigación Biomédica de Granada (CEI Granada) a fecha 20/01/2023, con código de referencia MR\_011222. Los pacientes firmaron el consentimiento informado, conociendo los objetivos del estudio.

## 3. Resultados

### 3.1. Análisis descriptivo

Nuestra base de datos contó con un tamaño muestral de 2765 pacientes. Sus características fueron recogidas en la Tabla 1. La muestra contaba con 1107 mujeres y 1658 hombres y una media de edad de 64,2 (sd=19,1) años. Un total de 2650 pacientes fueron hospitalizados, siendo el tiempo medio de ingreso de 46,7 (sd=56,3) días, y murieron 487 pacientes. Las provincias con más casos detectados de pacientes infectados con *K. pneumoniae* fueron Málaga, con 759; Cádiz, con 455, y Granada, con 423. El año en que más casos se reportaron fue 2021, con 738. Los servicios donde más casos se detectaron fueron Medicina Interna, Infecciosas y Cirugía General y Digestivo. La cantidad de pacientes infectados por cada tipo de carbapenemasa aparece representada en la Figura 1. Por otro lado, no se contó con la totalidad de los datos de provincias, incidencia previa, origen de infección y tipos de carbapenemasas.

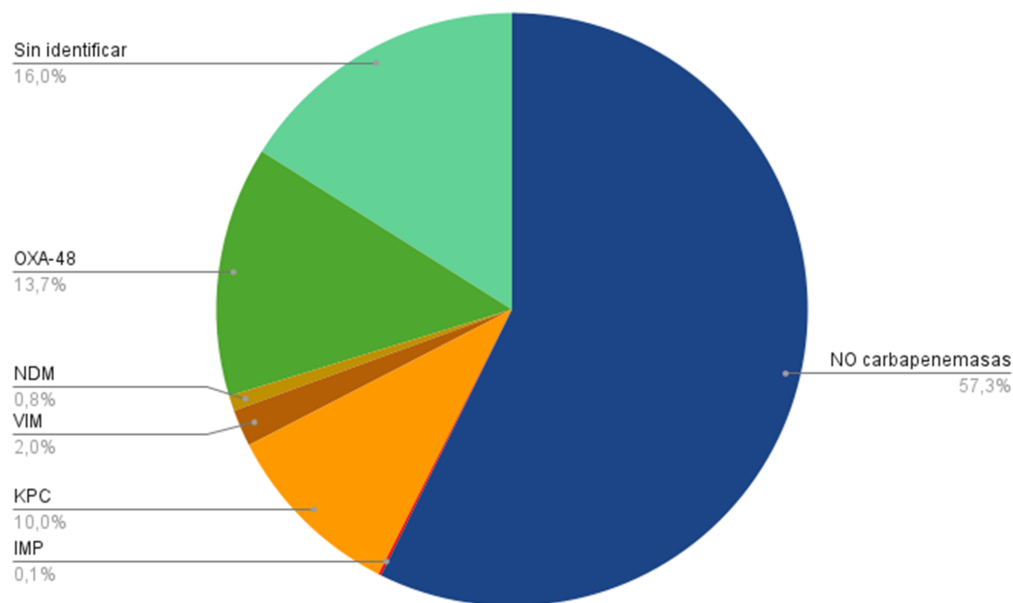


Figura 1. Representación de las carbapenemasas presentes en la muestra

### 3.2. Análisis bivariante de los factores asociados a mortalidad

El análisis bivariante de los factores asociados a la mortalidad se recoge en la Tabla 2. El desarrollo de muerte se recogió de los 2765 pacientes que incluía la base de datos. Se observó asociación con la edad ( $p < 0,001$ ), la producción de carbapenemasas ( $p = 0,005$ ). También se encontró asociación con las provincias ( $p = 0,015$ ), siendo Almería en la que más pacientes morían (22,4%) y Málaga, la que menos (14,6%). Además, se asoció también el año de ingreso ( $p < 0,001$ ), siendo 2016 el año de mayor porcentaje de defunciones (27,1%) y 2014, el de menor (12,9%). No se observó asociación para el sexo ( $p = 0,220$ ), tiempo de ingreso ( $p = 0,127$ ), incidencia previa ( $p = 0,246$ ), cantidad de carbapenemasas distinta que producía una cepa ( $p = 0,080$ ) y servicio hospitalario de origen de infección ( $p = 0,221$ ). Tampoco se observó asociación para ninguno de los tipos de carbapenemasas (IMP 0,588, KPC 0,351, VIM 0,907,

### 3.4. Análisis multivariante de los factores asociados a mortalidad y al desarrollo de carbapenemasas

Tras el análisis multivariante de los factores estudiados se obtuvieron los resultados ajustados por factores de confusión. Así, aquellos que aumentaban el riesgo de mortalidad de los pacientes de la muestra fueron una mayor edad [OR 1,01 (IC95%:1,01-1,02)] y la presencia de carbapenemasas [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)]. Por otro

NDM 0,856, OXA-48 0,383).

### 3.3. Análisis bivariante de los factores asociados a desarrollo de carbapenemasas

El análisis bivariante de los factores asociados al desarrollo de carbapenemasas se recoge en la Tabla 3. La presencia de carbapenemasas se recogió de los 2765 pacientes que incluía la base de datos. Se observó asociación con la incidencia ( $p = 0,008$ ) y el servicio hospitalario de origen de la infección ( $p < 0,001$ ). También se encontró asociación con las provincias ( $p < 0,001$ ), siendo Cádiz (57,4%) la que más infecciones por cepas productoras de carbapenemasas presentó y Huelva (25,5%) la que menos. Además, se asoció el año de ingreso ( $p < 0,001$ ), siendo 2019 la que más presentó (53,6%) y 2017 la que menos (25,9%).

La información sobre los resultados más interesantes de los análisis y algunas características relevantes de la *K. pneumoniae* se resumen en la Figura 2.

lado, una mayor edad [OR 1,01 (IC95%:1,00-1,01)], la mortalidad [OR 1,30 (IC95%:1,06-1,60)] y las provincias de Jaén [OR 1,40 (IC95%:1,05-1,87)] y Cádiz [OR 1,75 (IC95%:1,33-2,29)], respecto a la de Granada, se asociaron a un incremento en el riesgo de desarrollo de carbapenemasas.

Los resultados se recogen en la Tabla 4. Además, fueron representados en la Figura 3.

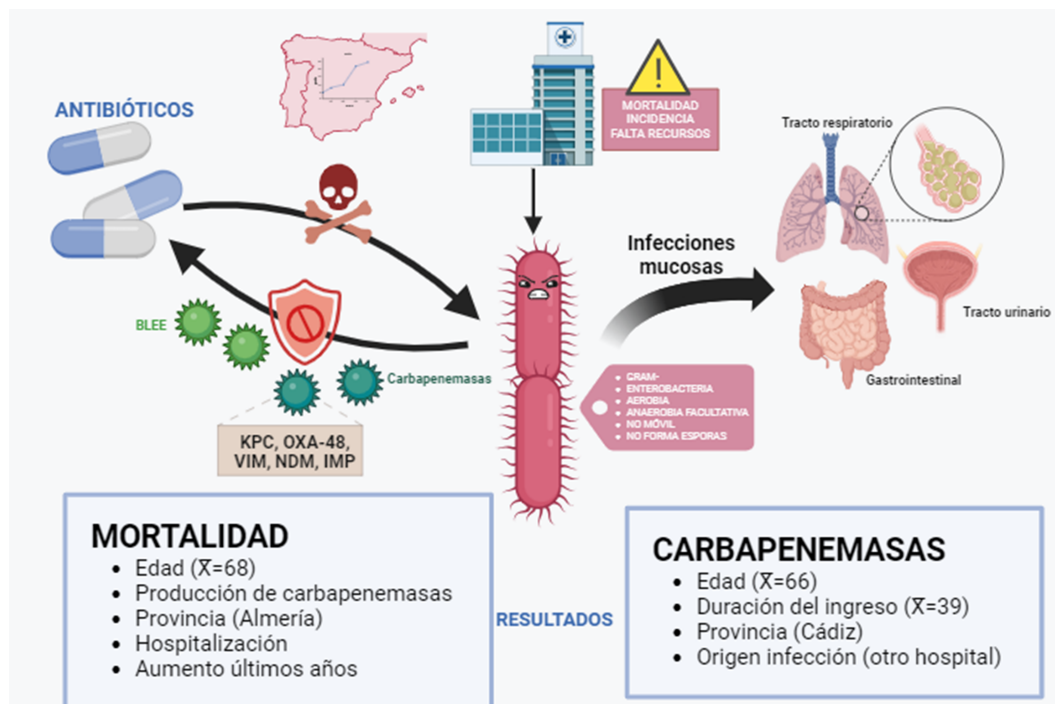


Figura 2. Imagen resumen del artículo creada por los autores a través de BioRender

#### 4. Discusión

Los factores que demostraron asociación con la mortalidad fueron la edad, producción de carbapenemasas, provincia, año de ingreso y si los pacientes fueron hospitalizados. Aquellos que demostraron asociación con el desarrollo de carbapenemasas fueron la edad, duración del ingreso, muerte, provincia y origen de la infección. Nuestro estudio parece apuntar a que la producción de carbapenemasas por parte de la cepa causante de la infección aumenta la mortalidad en los pacientes. No obstante, el análisis sobre los distintos tipos de carbapenemasas no resultó significativo para ninguna de ellas, lo que podría deberse a que el tamaño muestral para cada tipo de carbapenemasas es menor. La provincia de la que proceden los datos también mostró una asociación con la mortalidad y la producción de carbapenemasas. En concreto, la provincia del estudio que presentó una mayor mortalidad fue Almería, mientras que la que se asoció con la menor mortalidad fue Málaga. Por otra parte, la provincia con más pacientes infectados con bacterias productoras de carbapenemasas fue Cádiz y la que menos fue Huelva, aunque creemos que no se debería considerar esta última como representativa de la población onubense por la escasez de datos sobre esta provincia en nuestra muestra. Nuestros resultados parecen apuntar a que existe una tendencia en los últimos años al aumento de mortalidad por las infecciones producidas por *K. pneumoniae*. También se aprecia un incremento en la prevalencia de las infecciones por *K. pneumoniae*

productora de carbapenemasas. El año parece que rompe con esta tendencia a la subida, lo que consideramos que podría deberse a la falta de datos y no a un detrimento de la mortalidad. Por otro lado, los resultados apuntan a que la hospitalización del paciente se relaciona positivamente con la mortalidad. Aunque estas variables pudiesen estar directamente relacionadas, señalamos que en esta relación pueden influir otras condiciones que no se tienen en cuenta en el análisis bivalente. La probabilidad de que la cepa de *K. pneumoniae* produzca carbapenemasas parece relacionarse con la edad. Es posible que esto se deba a comorbilidades asociadas a la edad, como el deterioro del sistema inmune o incluso a un mal uso de los antibióticos, especialmente en colectivos ancianos. La duración del ingreso podría ser un factor clave para el desarrollo de carbapenemasas por la bacteria. Esto podría deberse a que cuanto mayor sea la duración de un tratamiento antibacteriano sin que este dé resultado, mayor será el tiempo del que dispondrá la bacteria para desarrollar RBA. También podría deberse a una mayor dificultad en el tratamiento de estas infecciones, alargándose así los tiempos de ingreso (5). La asociación entre el origen de la infección y la producción de carbapenemasas parece indicar que el método más frecuente de infección por una cepa resistente a los carbapenémicos consiste en contraer dicha infección en un hospital diferente al de diagnóstico. Los resultados de nuestro estudio sugieren que una mejora en las medidas de prevención hospitalarias podría tener un

papel relevante en la disminución de contagios (17).

Tras realizar el análisis multivariante ajustado con algunos posibles factores de confusión obtuvimos que sólo se asociaban con la mortalidad la edad avanzada y la presencia de carbapenemasas, siendo ambas factor de riesgo. Se podría pensar que las asociaciones entre mortalidad y provincia, año de ingreso y hospitalización de los pacientes obtenidas en el análisis bivariante estaban influenciadas por la edad y la infección por una cepa productora de carbapenemasas. Por otra parte, se obtuvo que una edad avanzada y ser oriundo de Jaén y Cádiz suponían un factor de riesgo para contraer una cepa de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas respecto a los pacientes granadinos, mientras que proceder de Málaga, Sevilla y Huelva parece suponer un factor de protector. Esto podría deberse a otros factores cuyos datos no se recogieron en nuestro estudio, como el clima y las condiciones ambientales de cada lugar.

Se sabe que las cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas suponen un alto riesgo para la vida de los pacientes (7). Aunque existen ya diversos trabajos que se centran en el estudio de genes que predisponen a la cepa a producir carbapenemasas (18), son pocas las investigaciones centradas en los factores socioeconómicos que afectan a esta misma producción (19,20). Mientras que nuestro estudio toma como variable las provincias de la región, otros estudios se centraron en cómo la temperatura global y/o de la zona ha afectado a las condiciones en las que las bacterias producen carbapenemasas (21,22). Estos concluyen que el aumento de temperatura facilita la producción de carbapenemasas en las bacterias, lo que podría dar sentido a por qué en algunas provincias se es más propenso a contraer cepas productoras de carbapenemasas. Por otra parte, muchos estudios han relacionado la estancia prolongada en el hospital con un mayor riesgo de infectarse por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, lo que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio (23–25). Un estudio de Arabia Saudí describe ser adulto, mujer y paciente con trastornos neurológicos como factores que predisponen el desarrollo de RBA de *K. pneumoniae* a otros antibióticos como las cefalosporinas en lugar de a los carbapenémicos (26). Otro estudio en ancianos de una residencia de Tenerife identificó algunos factores de riesgo de infección por bacterias productoras de carbapenemasas como ser hombre (27). Ser hombre suele tener más comorbilidades en edades avanzadas, previas hospitalizaciones, infecciones activas, incontinencia urinaria y fecal, previo uso de antibióticos

## 5. Conclusiones

La RBA supone un reto cada vez mayor en el panorama médico actual, respaldando la necesidad de impulsar la investigación en este campo por lo que nuestro estudio

y previa colonización por bacterias multirresistentes (28). Tener COVID parece ser otro factor de riesgo para la infección por bacterias resistentes a carbapenemasas, además de aumentar la mortalidad en este tipo de infecciones, según un estudio del Hospital Ramón y Cajal de Madrid (29). En otra investigación de Israel se habla de riesgo aumentado, tanto para el desarrollo de carbapenemasas como para la infección por bacterias multirresistentes, cuando hubo previo uso de antimicrobianos (30).

Sin embargo, nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Sería recomendable tratar de aumentar el tamaño de muestra, con el objetivo de que los resultados obtenidos fueran más precisos. Por otra parte, la existencia de datos faltantes hace que algunas de las variables sean más difíciles de estudiar y de comparar. Además, en este estudio no se pudo realizar una revisión exhaustiva de los sesgos ni un análisis cuantitativo de sensibilidad. Por otro lado, en la base de datos no se incluyen otras variables que podrían ser de utilidad en los análisis que se proponen en el estudio, como podrían ser raza/etnia, profesión, adherencia al tratamiento y la presencia de comorbilidades. Además, se utilizó una base de datos externa, pudiendo ser esto fuente de sesgo. La validez externa de nuestro artículo es limitada. Pese a contar con una cantidad equilibrada de hombres y mujeres, así como de un amplio rango de edades, consideramos que la muestra utilizada no podría ser completamente representativa de la población general. Esto puede deberse a que la información sobre algunas variables políticas es reducida, destacando el caso de Huelva. Sería interesante recoger muchas otras características de los pacientes para poder extrapolar los resultados del este estudio. Respecto a las fortalezas de nuestro estudio, se aportan nuevos datos epidemiológicos que pueden resultar útiles en el manejo de pacientes con este tipo de infecciones, dejando una vía abierta para posibles ampliaciones futuras del estudio. Sobre todo, el estudio ayuda a aproximarse un poco más a esta problemática tan vigente e importante de investigar. Además, se siguió correctamente la Guía STROBE.

Pese a considerarse de interés actual, son necesarios más estudios que investiguen la relación entre los diversos factores socioeconómicos de los pacientes y la producción de carbapenemasas por *K. pneumoniae*, con el objetivo de poder prevenir estas infecciones. A pesar del reducido tamaño de la muestra, nuestros hallazgos parecen concordar con los resultados obtenidos en la literatura previa.

podría suponer una fuente de información relevante.

Las variables que parecen ser un factor de riesgo para la mortalidad en nuestros análisis fueron una edad avanzada y la producción de carbapenemasas. Aquellas que

parecen asociadas a un mayor riesgo de infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas fueron una edad avanzada y proceder de Cádiz o Jaén.

Se remarca la importancia de evaluar factores socioeconómicos posiblemente implicados en el aumento de incidencia de RBA, claves tanto para la prevención como para el tratamiento.

## 6. Declaraciones

### Agradecimientos

A la Universidad de Granada, por ofrecer el curso de 'Publicación de artículos biomédicos'. Al servicio de Preventiva y Salud Pública del Hospital San Cecilio de Granada, por proporcionarnos la base de datos necesaria para la realización de este artículo. A nuestros tutores, Mario Rivera Izquierdo y Pablo Redruello Guerrero, por ayudarnos en todo el proceso y por la infinita paciencia.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Financiación

Ninguna.

## Referencias

1. Economic burden of antimicrobial resistance: An analysis of additional costs associated with resistant infections. Dublin; 2021.
2. Who.int [Internet]. Resistencia a los antimicrobianos [citado 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
3. Jeong IS, Song JY. Epidemiological Characteristics of Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Colonization. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2022;16(3):134-9.
4. Calvo Bernal B, López Rus MÁ. Estado actual de la resistencia a carbapenemas: epidemiología y aspectos microbiológicos. *Actualidad Médica*. 2022;107(816):102-109.
5. Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, Zhang D. Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Front Microbiol*. 2021;12:750662.
6. Arcari G, Carattoli A. Global spread and evolutionary convergence of multidrug-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* high-risk clones. *Pathog Glob Health*. 2023;117(4):328-41.
7. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2017;16(1):18.
8. Sampaio JLM, Gales AC. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on  $\beta$ -lactams and polymyxins. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2016;47:31-7.
9. Soria-Segarra C, González-Bustos P, López-Cerero L, Fernández-Cuenca F, Rojo-Martín MD, Fernández-Sierra MA, et al. Tracking KPC-3-producing ST-258 *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a third-level hospital in Granada (Andalusia, Spain) by risk factors and molecular characteristics. *Mol Biol Rep*. 2020;47(2):1089-97.
10. Veloso M, Arros P, Acosta J, Rojas R, Berríos-Pastén C, Varas M, et al. Antimicrobial resistance, pathogenic potential, and genomic features of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated in Chile: high-risk ST25 clones and novel mobile elements. *Microbiol Spectr*. 2023;11(5):e0039923.
11. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends in Molecular Medicine*. 2012;18(5):263-72. .
12. Wu X, Shi Q, Shen S, Huang C, Wu H. Clinical and Bacterial Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* Affecting 30-Day Mortality in Patients With Bloodstream Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:688989.
13. Martin RM, Cao J, Wu W, Zhao L, Manthei DM, Pirani A, et al. Identification of Pathogenicity-Associated Loci in *Klebsiella pneumoniae* from Hospitalized Patients. *mSystems*. 2018;3(3):e00015-18.
14. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemas in Enterobacteriaceae: types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32 Suppl 4:4-9..
15. Norrby R, Powell M, Aronsson B, L. Monnet D, Lutsar I, Stelian BocsanIoan I. ECDC/EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react [Internet]. ECDC/EMEA; 2009 sep [citado 20 de marzo de 2024] p. 1-54. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/eCDC/emea-joint-technical-report-bacterial-challenge-time-react>
16. Fernández E, STROBE group. [Observational studies in epidemiology (STROBE)]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125 Suppl 1:43-8.
17. Joachim A, Manyahi J, Issa H, Lwoga J, Msafiri F, Majigo M. Predominance of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria on Contaminated Surfaces at a Tertiary Hospital in Tanzania: A Call to Strengthening Environmental Infection Prevention and Control Measures. *Curr Microbiol*. 2023;80(5):148.
18. Abril D, Lesmes-Leon DN, Marquez-Ortiz RA, Leal AL, Tovar-Acero C, Corredor Roza ZL, et al. Draft genome of the *Klebsiella pneumoniae* 24Kpn33 and complete sequence of its pCOL-1, a plasmid related to the blaKPC-2 acquisition in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology Resource Announcements*. 2024;0(0).

19. Nouvenne A, Ticinesi A, Lauretani F, Maggio M, Lippi G, Guida L, et al. Comorbidities and disease severity as risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: report of an experience in an internal medicine unit. *PLoS One*. 2014;9(10):e110001.
20. Chen J, Allel K, Zhuo C, Luo W, He N, Yang X, et al. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors and Economic Burden Among Patients with Bloodstream Infections. *RMHP*. 2024;17:375-85.
21. Kaba HEJ, Kuhlmann E, Scheithauer S. Thinking outside the box: Association of antimicrobial resistance with climate warming in Europe - A 30 country observational study. *Int J Hyg Environ Health*. 2020;223(1):151-8.
22. Zeng Y, Li W, Zhao M, Li J, Liu X, Shi L, et al. The association between ambient temperature and antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* in China: a difference-in-differences analysis. *Front Public Health*. 2023;11:1158762.
23. Jalali Y, Sturdik I, Jalali M, Payer J. Isolated carbapenem resistant bacteria, their multidrug resistant profile, percentage of healthcare associated infection and associated mortality, in hospitalized patients in a University Hospital in Bratislava. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(6):379-85.
24. Santos ALSD, Rodrigues YC, Melo MVH de, Silva Dos Santos PA, Oliveira TN da C, Sardinha DM, et al. First Insights into Clinical and Resistance Features of Infections by *Klebsiella pneumoniae* among Oncological Patients from a Referral Center in Amazon Region, Brazil. *Infect Dis Rep*. 2020;12(3):110-20.
25. Quijada-Martínez P, Flores-Carrero A, Labrador I, Araque M. [Clinical and microbiological study of catheter-associated urinary tract infections in internal medicine services of a Venezuelan university hospital]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(1):52-61.
26. Hafiz TA, Alanazi S, Alghamdi SS, Mubarak MA, Aljabr W, Madkhali N, et al. *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia epidemiology: resistance profiles and clinical outcome of King Fahad Medical City isolates, Riyadh, Saudi Arabia. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):579.
27. 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(1):163.
28. Rodríguez-Villodres Á, Martín-Gandul C, Peñalva G, Guisado-Gil AB, Crespo-Rivas JC, Pachón-Ibáñez ME, et al. Prevalence and Risk Factors for Multidrug-Resistant Organisms Colonization in Long-Term Care Facilities Around the World: A Review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):680.
29. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Escudero-Sanchez R, Gioia F, Herrera S, Vizcarra P, et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales infections in COVID-19 patients. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(1):36-45.
30. Assis R, Lasnoy M, Adler A. Clinical and epidemiological features of patients colonised by different types of carbapenemase-producing Enterobacterales. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;26:108-13.



Variable	n/ $\bar{x}$ <sup>1</sup>	%/sd <sup>2</sup>	Datos faltantes (%)
<b>Edad (<math>\bar{x}</math>, sd)</b>	64,23	19,12	0 (0)
<b>Edad (mediana, IQR)</b>	68	22	
<b>Sexo</b>			
Mujer	1107	40,04	
Hombre	1658	59,96	
<b>Hospitalización</b>	2650	95,84	0 (0)
<b>Tiempo de ingreso (<math>\bar{x}</math>, sd)</b>	46,69	56,25	1396 (50,49)
<b>Tiempo de ingreso (mediana, IQR)</b>	31	37,50	
<b>Incid/Prev<sup>3</sup></b>			1294 (46,80)
Incid	1376	93,54	
Prev	70	4,76	
Desconocido	25	1,70	
<b>Muerte</b>	487	17,61	0 (0)
<b>Provincia</b>			44 (1,59)
Almería	116	4,26	
Cádiz	455	16,72	
Córdoba	190	6,98	
Granada	423	15,55	
Huelva	49	1,80	
Jaén	335	12,31	
Málaga	759	27,89	
Sevilla	394	14,48	
<b>Año de ingreso</b>			0 (0)
2014	93	3,36	
2015	194	7,02	
2016	229	8,28	
2017	320	11,57	
2018	351	12,69	
2019	420	15,19	
2020	370	13,38	
2021	738	26,69	
2022	50	1,81	
<b>Portador de carbapenemasas</b>	1176	42,53	0 (0)
<b>Tipo de carbapenemasa</b>			0 (0)
IMP	4	0,34	
KPC	277	23,55	
VIM	56	4,76	
NDM	23	1,96	
OXA-48	379	32,23	
Sin especificar	477	40,56	
<b>Origen de infección</b>			657 (23,76)
Domicilio	104	4,93	
Centro de Estancia Prolongada	58	2,75	
Misma unidad de diagnóstico	1589	75,38	
Unidad diferente del mismo hospital	164	7,78	
Otro hospital	79	3,75	
Desconocido	114	5,41	
<b>Unidad de ingreso</b>			1125 (40,69)
Cirugía general y digestivo	181	11,04	
Hematología/TMO4	74	4,51	
Medicina interna/Infeccioso	437	26,65	
Trauma y ortopedia	101	6,16	
UCI adultos	129	7,87	

Variable	n/ $\bar{x}$ <sup>1</sup>	%/sd <sup>2</sup>	Datos faltantes (%)
Otros	718	43,78	

Tabla 1. Descripción de la muestra

<sup>1</sup>n = para variables cualitativas, individuos observados para la variable (muestra).  $\bar{x}$  = para variables cuantitativas, media de los valores observados.

<sup>2</sup>sd = para variables cuantitativas, desviación estándar de los valores observados.

<sup>3</sup>Incid/prev = primer incidente / historia previa

<sup>4</sup>TMO = Trasplante de Médula Ósea

Variable	Muerte	No muerte	Valor p
<b>Edad<sup>1</sup> (<math>\bar{x}</math>, sd)</b>	67,84 (15,30)	63,46 (19,76)	<0,001
<b>Sexo<sup>2</sup> (n, %)</b>			
Mujer	183 (16,53)	924 (83,47)	0,220
Hombre	304 (18,34)	1354 (81,66)	
<b>Hospitalización<sup>2</sup> (n, %)</b>	482 (18,19)	2168 (81,81)	<0,001
<b>Incidencia previa<sup>2</sup> (n, %)</b>	7 (10,00)	63 (90,00)	0,246
<b>Tiempo de ingreso<sup>1</sup> (<math>\bar{x}</math>, sd)</b>	43,16 (42,13)	48,21 (61,33)	0,127
<b>Portador de carbapenemasas (n, %)</b>	235 (19,98)	941 (80,02)	0,005
<b>Tipo de carbapenemasa (n, %)</b>			
IMP <sup>3</sup>	0 (0,00)	4 (100,00)	0,588
KPC <sup>2</sup>	61 (22,02)	216 (77,98)	0,351
VIM <sup>2</sup>	11 (19,64)	45 (80,36)	0,907
NDM <sup>2</sup>	5 (21,74)	18 (78,26)	0,856
OXA-48 <sup>2</sup>	72 (19,00)	307 (81,00)	0,383
<b>Provincia<sup>2</sup> (n, %)</b>			
Almería	26 (22,41)	90 (77,59)	
Cádiz	69 (15,16)	386 (84,84)	
Córdoba	36 (18,95)	154 (81,05)	
Granada	78 (18,44)	345 (81,56)	0,015
Huelva	10 (20,41)	39 (79,59)	
Jaén	75 (22,39)	260 (77,61)	
Málaga	109 (14,63)	650 (85,64)	
Sevilla	81 (20,56)	313 (79,44)	
<b>Año de ingreso<sup>2</sup> (n, %)</b>			<0,001
2014	12 (12,90)	81 (87,10)	
2015	45 (23,20)	149 (76,80)	
2016	62 (27,07)	167 (72,93)	
2017	54 (16,88)	266 (83,13)	
2018	49 (13,96)	302 (86,04)	
2019	72 (17,14)	348 (82,86)	
2020	74 (20,00)	296 (80,00)	
2021	119 (16,12)	619 (83,88)	
2022	0 (0,00)	50 (100,00)	
<b>Origen de infección<sup>2</sup> (n, %)</b>			
Domicilio	15 (14,42)	89 (85,58)	
Centro de Estancia Prolongada	6 (10,34)	52 (89,66)	
Misma unidad de diagnóstico	295 (18,57)	1294 (81,43)	0,221
Unidad diferente del mismo hospital	33 (20,12)	131 (79,88)	
Otro hospital	12 (15,19)	67 (84,81)	
Desconocido	14 (12,28)	100 (87,72)	

Tabla 2. Factores asociados a la mortalidad en pacientes infectados por *K. pneumoniae* multirresistente

<sup>1</sup>Valor p t de Student tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

<sup>2</sup>Valor p chi-cuadrado tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

<sup>3</sup>Valor p de Fischer tras haber comprobado que no se cumplen las condiciones para poder aplicar el test chi-cuadrado

Variable	Carbapenemasas Sí	Carbapenemasas No	Valor p
Edad <sup>1</sup> ( $\bar{x}$ , sd)	66,12 (17,32)	62,82 (20,24)	<0,001
Sexo <sup>2</sup> (n, %)			0,886
Mujer	469 (42,37)	638 (57,63)	
Hombre	707 (42,64)	951 (57,36)	
Hospitalización <sup>2</sup> (n, %)	1121 (42,30)	1529 (57,70)	0,241
Incidencia previa <sup>2</sup> (n, %)	47 (67,14)	23 (32,86)	0,008
Tiempo de ingreso <sup>1</sup> ( $\bar{x}$ , sd)	39,35 (47,86)	51,87 (60,99)	<0,001
Provincia <sup>2</sup> (n, %)			<0,001
Almería	51 (43,97)	65 (56,03)	
Cádiz	261 (57,36)	194 (42,64)	
Córdoba	75 (39,47)	115 (60,53)	
Granada	183 (43,26)	240 (56,74)	
Huelva	13 (26,53)	36 (73,47)	
Jaén	174 (51,94)	161 (48,06)	
Málaga	277 (36,50)	482 (63,50)	
Sevilla	122 (30,96)	272 (69,04)	
Año de ingreso <sup>2</sup> (n, %)			<0,001
2014	26 (27,96)	67 (72,04)	
2015	65 (33,51)	129 (66,49)	
2016	73 (31,88)	156 (68,12)	
2017	83 (25,94)	237 (74,06)	
2018	113 (32,19)	238 (67,81)	
2019	225 (53,57)	195 (46,43)	
2020	187 (50,54)	183 (49,46)	
2021	379 (51,36)	359 (48,64)	
2022	25 (50,00)	25 (50,00)	
Origen de infección <sup>2</sup> (n, %)			<0,001
Domicilio	56 (53,85)	48 (46,15)	
Centro de Estancia Prolongada	26 (44,83)	32 (55,17)	
Misma unidad de diagnóstico	651 (40,97)	938 (59,03)	
Unidad diferente	69 (42,07)	95 (57,93)	
Otro hospital	62 (78,48)	17 (21,52)	
Desconocido	63 (55,26)	51 (44,74)	

Tabla 3. Factores asociados al desarrollo de carbapenemasas en pacientes infectados por *K. pneumoniae* multirresistente

<sup>1</sup>Valor p t de Student tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

<sup>2</sup>Valor p chi-cuadrado tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

<b>Mortalidad</b>		
<b>Variable</b>	<b>OR cruda (IC 95%)</b>	<b>OR ajustada (IC 95%)</b>
Edad	1,014 (1,008 – 1,019)	1,013 (1,007 – 1,019)
Sexo (Mujer)	0,88 (0,72 – 1,08)	0,87 (0,71 – 1,07)
Portador de carbapenemasas	1,32 (1,09 – 1,61)	1,30 (1,06 – 1,60)
Provincia <sup>1</sup>		
Granada	Referencia	Referencia
Almería	1,28 (0,77 – 2,11)	1,32 (0,80 – 2,19)
Cádiz	0,79 (0,55 – 1,13)	0,73 (0,51 – 1,05)
Córdoba	1,03 (0,67 – 1,60)	0,99 (0,63 – 1,54)
Huelva	1,13 (0,54 – 2,37)	1,32 (0,63 – 2,79)
Jaén	1,28 (0,89 – 1,82)	1,24 (0,87 – 1,77)
Málaga	0,74 (0,54 – 1,02)	0,78 (0,57 – 1,08)
Sevilla	1,14 (0,81 – 1,62)	1,19 (0,84 – 1,69)

<b>Desarrollo de carbapenemasas</b>		
<b>Variable</b>	<b>OR cruda (IC 95%)</b>	<b>OR ajustada (IC 95%)</b>
Edad	1,009 (1,005 – 1,013)	1,007 (1,003 – 1,012)
Sexo (Mujer)	0,99 (0,85 – 1,15)	0,95 (0,81 – 1,12)
Portador de carbapenemasas	1,32 (1,09 – 1,61)	1,30 (1,06 – 1,60)
Provincia <sup>1</sup>		
Granada	Referencia	Referencia
Almería	1,03 (0,68 – 1,56)	1,04 (0,69 – 1,58)
Cádiz	1,76 (1,35 – 2,31)	1,75 (1,34 – 2,29)
Córdoba	0,86 (0,60 – 1,21)	0,83 (0,58 – 1,18)
Huelva	0,47 (0,24 – 0,92)	0,50 (0,26 – 0,98)
Jaén	1,42 (1,06 – 1,90)	1,40 (1,05 – 1,87)
Málaga	0,75 (0,59 – 0,96)	0,78 (0,61 – 0,99)
Sevilla	0,59 (0,24 – 0,78)	0,59 (0,44 – 0,78)

Tabla 4. Análisis multivariante de los factores asociados a mortalidad en pacientes infectados por *K. pneumoniae* multirresistente y de los factores asociados al desarrollo de carbapenemasas en pacientes infectados por *K. pneumoniae* multirresistente

<sup>1,2</sup>El análisis de las provincias se usó tomando como provincia de referencia a Granada.

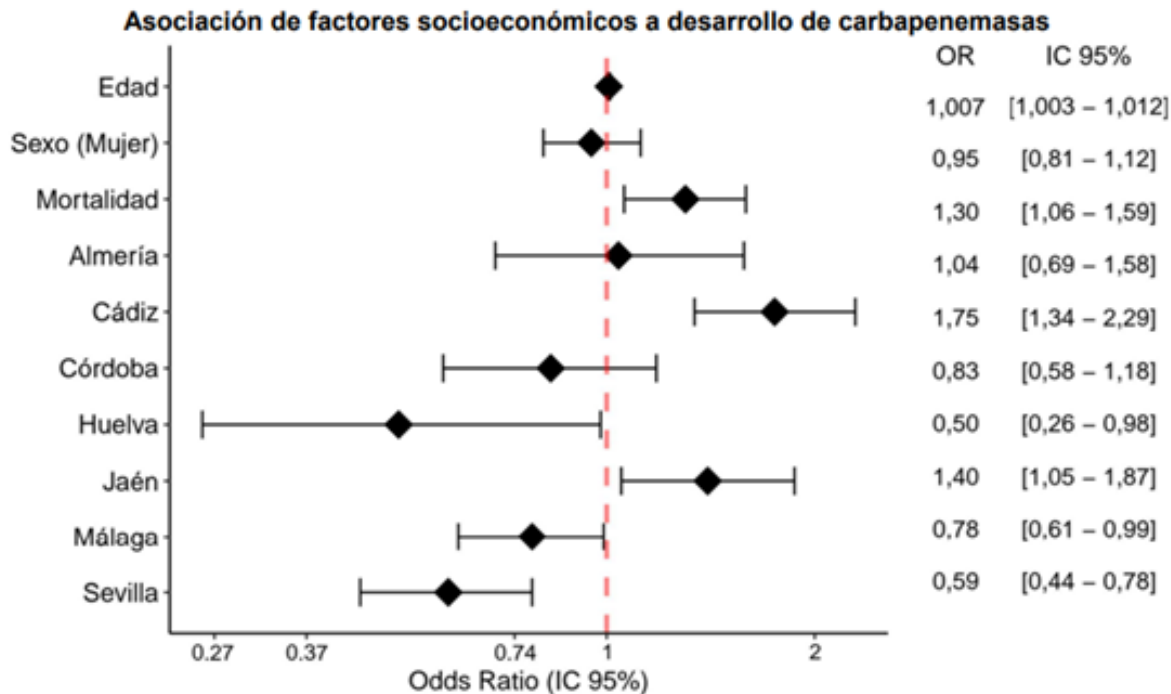
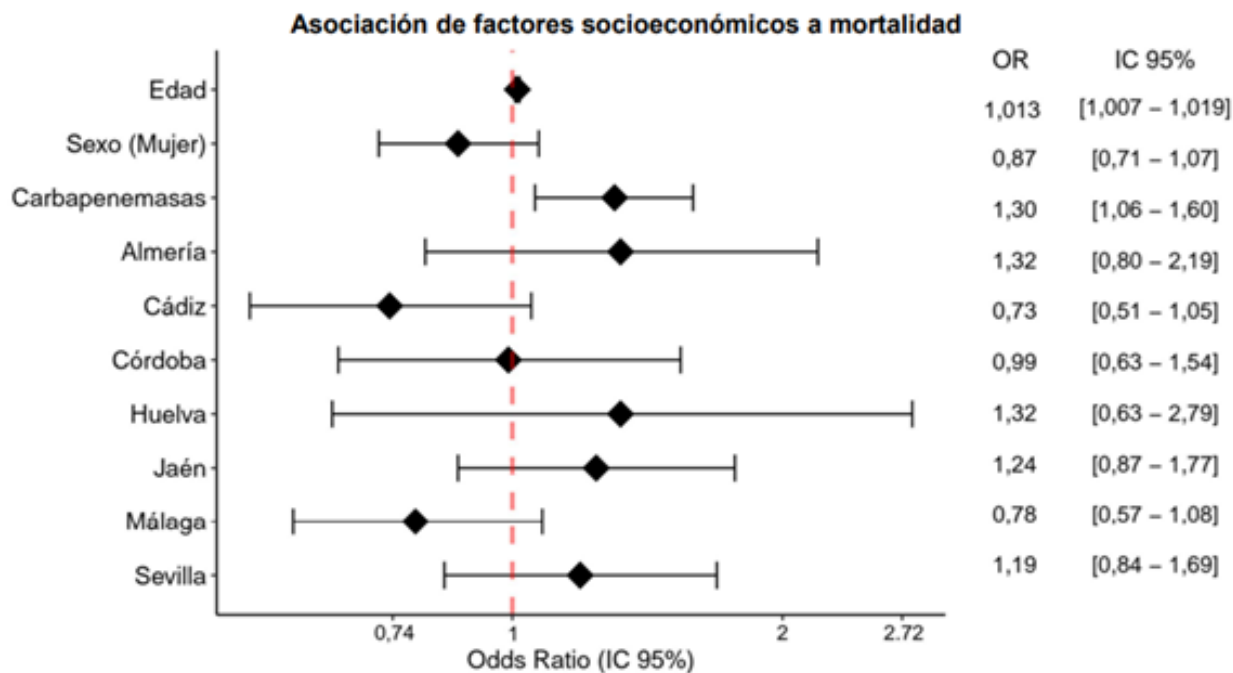


Figura 3. Gráfico de cotizaciones del análisis multivariante para los factores socioeconómicos asociados a mortalidad y del análisis multivariante para los factores socioeconómicos asociados a desarrollo de carbapenemasas