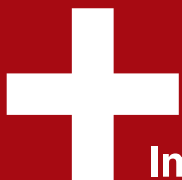


TESIS DOCTORAL



**Impacto del tratamiento empírico inapropiado
en el pronóstico de la infección de tracto urinario
por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC.**

Autor:

Jorge Rodríguez Gómez. Licenciado en Medicina.

Directores:

Julián de la Torre Cisneros. Doctor en Medicina y Cirugía.

Fernando Carlos Rodríguez López. Doctor en Medicina y Cirugía.

TITULO: *IMPACTO DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INAPROPIADO EN EL PRONOSTICO DE LA INFECCION DE TRACTO URINARIO POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE KPC*

AUTOR: *Jorge Rodríguez Gómez*

© Edita: UCOPress. 2020
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/ucopress@uco.es>

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA

Título:

Impacto del tratamiento empírico inapropiado en el pronóstico de la infección de tracto urinario por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC.

Autor:

Jorge Rodríguez Gómez. Licenciado en Medicina.

Directores:

Julián de la Torre Cisneros. Doctor en Medicina y Cirugía.

Fernando Carlos Rodríguez López. Doctor en Medicina y Cirugía.

Córdoba, diciembre de 2019



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA



***Existe el peligro de que un hombre ignorante
pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico,
y al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento,
los haga resistentes.***

*Alexander Fleming.
Discurso Premio Nobel 11 de diciembre de 1945*

***Hay que aprender a mirar, a pensar y a hablar y escribir...
Aprender a mirar significa
«acostumbrar el ojo a mirar con calma y con paciencia,
a dejar que las cosas se acerquen al ojo»***

*Byung-Chul Han.
La sociedad del cansancio. Reflexiones sobre F. Nietzsche.*

AGRADECIMIENTOS

*Mi primer agradecimiento no puede sino estar dirigido al **Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Reina Sofía. A Juan Carlos, Rafael y Carmen,** sin cuyo apoyo para empezar y continuar este proyecto no hubiera sido posible, así como el de los adjuntos y residentes, ahora compañeros y amigos.*

*Al **Servicio de Microbiología,** en especial al **Prof. Luis Martínez,** por su sabiduría y disposición. Todo el trabajo acaba sedimentándose.*

*Al **Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Virgen Macarena.** Haber podido contar con la ayuda de un investigador del reconocimiento del **Prof. Jesús Rodríguez Baño** ha sido un privilegio.*

*Al **Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Reina Sofía** y en especial a la **Dra. Elena Pérez Nadales.** Su impecable método de trabajo y dedicación ha sido una lección.*

*Y por último al **Prof. Julián de La Torre.** Toda mi gratitud. Por su generosidad profesional y personal. Mi certeza de que sin su apoyo y tenacidad nunca hubiera sido posible este proyecto.*

*A mi abuela Rosa.
A mi padre y mi madre.
A mis hermanos.
A Virginia y Rosalía.*

Mi camino.

ÍNDICE

1. Resumen	13
2. Introducción	17
3. Hipótesis y objetivos	29
4. Material y métodos	33
5. Resultados	43
6. Discusión	53
7. Conclusiones	59
8. Bibliografía	63
9. Tablas	71
10. Documentos suplementarios	79

01 RESUMEN

01 RESUMEN

La infección por bacterias multirresistentes constituye un problema de salud pública a nivel global. La evidencia científica relativa a la infección por *Klebsiella pneumoniae* (Kp) productora de carbapenemas (Kp-KPC) es limitada.

El objetivo del estudio es investigar en la infección de tracto urinario (ITU) por Kp, la asociación de la etiología Kp-KPC con el pronóstico (fracaso clínico y mortalidad) y explorar el impacto del tratamiento empírico inapropiado.

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo de pacientes hospitalizados con ITU por Kp. La variable de interés fue la etiología Kp-KPC y las variables resultado fueron el fracaso clínico el día 21 (principal) y la mortalidad cruda el día 30 (secundaria). Se emplearon en el diseño diferentes modelos ajustados.

Se incluyeron 142 pacientes con ITU por Kp. En 46 (32.4%) casos se aisló Kp-KPC y en 96 (67.6%) *Klebsiella pneumoniae* no productora de carbapenemas (No-Kp-KPC), 62 de ellos con cepa salvaje y 34 con cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs).

Se evaluaron los siguientes factores de riesgo relacionados con la etiología Kp-KPC. El número de días de hospitalización los 6 meses previos (odds ratio OR 1.04; Intervalo de confianza IC 95%, 1.01-1.07; $p = 0.004$), índice de comorbilidad de Charlson (OR, 1.65; IC 95% 1.34-2.02, $p < 0.001$), tratamiento antibiótico el mes previo (OR 4.51; IC 95% 1.66-12.29; $p = 0.003$) y presencia de catéter urinario los siete días previos (OR 2.88; IC 95% 1.03-8.00; $p = 0.04$) estaban relacionados con dicha etiología de forma independiente en el modelo ajustado.

El fracaso clínico fue más frecuente en la cohorte Kp-KPC (41.3% vs. 15.6%; $p = 0.001$). La etiología Kp-KPC y el tratamiento empírico inapropiado estuvieron asociados al fracaso clínico en el análisis no ajustado. Ambas variables estaban relacionadas. Cuando se analizaron en modelos ajustados separados, el tratamiento empírico inapropiado (OR 2.51; IC 95% 1.03-6.12; $p = 0.04$) y la etiología Kp-KPC (OR 2.73; IC 95% 1.03-7.22; $p = 0.04$) estaban asociados independientemente a un aumento del fracaso clínico. Siguiendo la dirección causal de nuestra hipótesis, el fracaso clínico se relaciona con la etiología Kp-KPC por la mayor tasa de tratamiento empírico inapropiado.

La mortalidad cruda el día 30, fue más frecuente en los pacientes con etiología Kp-KPC (39.1% vs 15.6%; $p = 0.002$). La bacteriemia también fue más frecuente

en este grupo (23.9% vs 10.4%; $p = 0.034$). En ambos casos la asociación no se confirmaba en el análisis ajustado. Por el contrario, el sexo femenino, índice de bacteriemia de Pitt e índice de comorbilidad Charlson estaban asociados independientemente en el análisis ajustado al fracaso clínico y a la mortalidad.

La principal conclusión del estudio es que en la ITU por Kp, la etiología Kp-KPC está asociada a un mayor fracaso clínico. La mayor frecuencia de fracaso clínico está relacionada con la mayor tasa de tratamiento empírico inapropiado en este grupo.

02

INTRODUCCIÓN

02 INTRODUCCIÓN

2.1 | CARACTERÍSTICAS GENERALES E IMPLICACIÓN CLÍNICA DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Klebsiella fue descrita por primera vez por el microbiólogo alemán Edwin Klebs. Pertenece taxonómicamente al Dominio *Bacteria*, Phylum *Proteobacteria*, Clase *Gammaproteobacteria*, Orden *Enterobacteriales* y Familia *Enterobacteriaceae*. Dentro de esta familia se encuentran siete Tribus, perteneciendo ésta a la tribu *Klebsiellae* que incluye los Géneros *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pantoea*, *Hafnia* y *Serratia*. Tiene diversas especies como *K. pneumoniae* (filogrupo Kp1), con las subespecies *pneumoniae*, *ozaenae* y *rhinoscleromatis*, *K. oxytoca*, *K. ornithinolytica*, *K. granulomatis* y *K. variicola* y *K. terrigena*, y *K. planticola*. Las nuevas técnicas microbiológicas han supuesto una revolución en este campo, poniendo de manifiesto la íntima relación filogenética entre algunas de las especies, con elevada carga genética en común, o revelando la existencia de algunas nuevas (ej. *K. quasivariicola* o *K. quasipneumoniae*). Aislamientos identificados por métodos convencionales como *K. pneumoniae*, han demostrado ser en realidad *K. variicola* (filogrupo Kp3) o *K. quasipneumoniae* (subespecies Kp2 y Kp4). Estas nuevas técnicas hacen que por ejemplo se reconsidere actualmente que Kp1-Kp4, junto con los filogrupos Kp5 y Kp6, formen parte del complejo común *K. pneumoniae*. (1) (2) (3) (4)

Se caracteriza por ser un bacilo gramnegativo aerobio y anaerobio facultativo, corto, de extremos redondeados, no esporulados, sin flagelos y generalmente con cápsula muy prominente que confiere un aspecto mucoso a las colonias aisladas. Se cultiva en medios comunes y selectivos. Puede clasificarse por métodos de serotipia, biotipia, fagotipia, bacteriocinotipia y más actualmente por secuenciación. Existe una asociación de determinados serotipos específicos (77 descritos) a procesos infecciosos. El serotipo K1, ligado al gen *MagA* que codifica una proteína de membrana y al gen *rmpA* que regula la producción de exopolisacárido (hipermucoviscosidad), puede presentar una especial virulencia y relación con el absceso hepático primario. Los serotipos K2 se relacionan con infecciones respiratorias y los K8, K9 y K10 con infecciones urinarias.

Su diagnóstico microbiológico se realiza por pruebas bioquímicas clásicas empleadas en métodos automatizados, mediante espectrometría de masas MALDI-TOF a partir de los cultivos o con técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR).

K. pneumoniae puede encontrarse en orofaringe (1-6%), con mayor prevalencia (20%) en pacientes hospitalizados. Está implicada en procesos infecciosos pulmonares pudiendo desarrollar neumonía lobar, abscesos, cavitaciones y pleuritis. A nivel extrapulmonar puede producir enteritis, meningitis (lactantes), infecciones del tracto urinario (ITU), absceso renal y perinefrítico, endocarditis, prostatitis, infección de la vía biliar, infección del catéter vascular, infecciones de heridas, celulitis, artritis, osteítis y endoftalmitis. A partir de los años 70 se incrementa significativamente su prevalencia en infecciones de origen nosocomial, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, agravándose su repercusión por su especial facilidad a alojar plásmidos de resistencia a los antibióticos con la producción de BLEEs, AmpC, carbapenemasas y metalobetalactamasas. (1) (2) (5)

2.2 | DESARROLLO DE LOS ANTIBIÓTICOS, DESARROLLO DE MULTIRRESISTENCIAS.

Unas décadas después del descubrimiento de la penicilina a partir de hongos del género *Penicillium* (Fleming A, 1928), comenzaron a describirse las primeras resistencias a antibióticos. Alexander Fleming en su discurso del Premio Nobel en 1945 predecía que “Existe el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico, y al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento, los haga resistentes”. La penicilasa fue la primera betalactamasa en describirse a partir de un aislamiento de *Escherichia coli* (1940). Posteriormente, el desarrollo de métodos de purificación y producción en masa (Florey HW y Chain E, 1945), permitió una producción industrial y acceso asequible a los antibióticos, cambiando drásticamente el pronóstico de infecciones comunes como neumonías o infecciones quirúrgicas que se asociaban a una alta mortalidad.

La compañía Beecham en 1959 desarrolló la metilicina como alternativa terapéutica a las crecientes resistencias a las penicilinas. En 1961 se describió en Reino Unido el primer aislamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina. El espectro de los betalactámicos se mejoraba con la introducción de la ampicilina, primera penicilina semisintética (1961). Al mismo tiempo las primeras resistencias a múltiples antibióticos comenzaron a describirse en enterobacterias como *Salmonella*, *Shigella* y *Escherichia coli*.

Durante los años 70 se comercializaban las primeras cefalosporinas, sintetizadas a partir del hongo *Cephalosporium acremonium* (Brotzu G, 1948), que permitían una acción eficaz para gram positivos y enterobacterias. La primera molécula con actividad inhibidora de betalactamasas fue identificada en 1976 a partir de aislamiento de *Streptomyces clavuligerus* (clavulánico). En el año 1983 se describió la primera betalactamasa transferible que asociaba resistencias a algunas cefalosporinas y monobactámicos en aislamientos de *Escherichia coli* y *Serratia marcescens*.

Nuevas moléculas se desarrollaron lo largo de los años 80, destacando entre otras el Imipenem (1983) y Meropenem (1989). La primera carbapenemasa transferible fue comunicada en *Pseudomonas aeruginosa* en 1991, describiéndose posteriormente en Carolina del Norte (EEUU) la producción de carbapenemasa KPC-1 en un aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* (1996). (6)

Cada descubrimiento y universalización de estas “balas mágicas” (Ehlich P, 1900), ha resultado paralelamente en el desarrollo de mecanismos de resistencia a dichas moléculas, selección de poblaciones bacterianas y vuelta al inicio de esta “*Historia Interminable*” (7). Son numerosas las causas argumentadas: el abuso de antibióticos en humanos y no humanos (plantas, alimentos y animales), la exposición de bacterias a antibióticos en sus nichos biológicos (aguas residuales, superficies, etc.), aumento de los cuidados sanitarios asociados, condiciones higiénico-sanitarias deficientes o el aumento del tráfico de viajeros. (6) (7) (8) (9)

2.3 | CARBAPENEMASAS KPC Y CLONES DE “ALTO RIESGO”

Aunque la característica fundamental de las bacterias productoras de carbapenemasas es el incremento de la resistencia a carbapenemas, estas pueden hidrolizar otros betalactámicos y/o asociar otros mecanismos de resistencia como: la producción de otras betalactamasas, la reducción de la permeabilidad, la expresión de bombas de eflujo o alteración de las PBP. (7)

Se han propuesto varios métodos para clasificar a las más de 200 betalactamasas descritas. La clasificación propuesta por Ambler en 1980 se fundamenta en criterios bioquímicos (secuencia de aminoácidos), pero ha adquirido un elevado interés por la aplicabilidad a nivel clínico y epidemiológico. En esta se describen cuatro grupos de betalactamasas: A, B, C y D. Dentro del grupo de las betalactamasas de tipo A se encuentran las carbapenemasas KPC, siendo las enzimas KPC-2 y KPC-3 las predominantes dentro de las 24 descritas.

Suelen asociarse a enterobacterias, siendo la *Klebsiella pneumoniae* la bacteria más frecuente. Genotípicamente están codificadas en los genes *bla*_{KPC} que se incluyen en el transposón 4401. Se trata de una secuencia de alta movilidad que puede transferirse por diferentes plásmidos (pKpQ1, IncFIIk, IncA/C, IncN, IncK2, IncX, IncR y ColE) e incluir a su vez otros genes de resistencia. Fenotípicamente se pueden expresar con resistencia moderada a carbapenemas y elevada resistencia a penicilinas y cefalosporinas, aunque es común que asocien otros plásmidos y mecanismos que aumenten el espectro de resistencias. (8)

Han sido identificados más de mil clones de *Klebsiella pneumoniae*. Se definen como clones de “alto riesgo” aquellos que tienen como característica común una alta capacidad para colonizar, diseminarse y persistir en gran variedad

En nuestra flora local la situación epidemiológica es algo diferente. La diseminación de aislamientos productores de carbapenemasas tiene una estrecha relación con un brote ocurrido en el año 2012 a partir del traslado de un paciente ingresado en un hospital de Italia. Tras la caracterización genética en el año 2014 se objetivó, mediante técnica de electroforesis de campo pulsado, que los 44 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* correspondían al mismo patrón genético, clon ST512; fueron identificados los genes bla_{SHV-11} , bla_{TEM-1} y bla_{KPC-3} . Este fue el primer brote por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC publicado en España. (14)

2.5 | PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMAS

Las infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenemas se asocian a una mayor mortalidad en comparación con las cepas sensibles. En un metaanálisis publicado por Xu L et al, se observa como el padecer una infección por enterobacterias resistentes a carbapenemas se asocia a mayor mortalidad en comparación con las sensibles (OR cruda 2.80). En este mismo análisis, cuando se exploran los datos acumulados, se objetiva como la *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC está relacionada de forma independiente con un peor pronóstico. (15)

La mortalidad de las infecciones producidas por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas varía según las series entre el 22-72%. Esta variabilidad está relacionada con las diferencias entre poblaciones, edad, comorbilidades (mayor en pacientes con insuficiencia renal o con mayor puntuación en la escala APACHE III), forma de presentación (shock séptico), foco de infección (mayor en las bacteriemias y neumonía) y perfil microbiológico (mayor mortalidad en los aislamientos con resistencia a la colistina). (16)

Uno de los aspectos de mayor interés en estas infecciones es el abordaje terapéutico. El tratamiento inadecuado ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de mortalidad en las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC. (17) Destaca la elevada dificultad para identificar precozmente a los pacientes con esta etiología, a pesar de que se han descrito diferentes factores de riesgo (edad avanzada, comorbilidad, tiempo de hospitalización previa, infección nosocomial, procedimientos invasivos, uso reciente de antibióticos y colonización previa), e iniciar un tratamiento adecuado temprano. Además, los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC suelen ser resistentes a gran parte de los tratamientos empíricos habituales. El impacto que el tratamiento empírico en Kp-KPC pueda tener en otras infecciones de menor gravedad, como la infección de tracto urinario, no es aún claro.

No existe ningún estudio controlado y aleatorizado que haya estudiado el beneficio del tratamiento combinado con dos o más antibióticos en comparación con la monoterapia en infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a

carbapenemas. Varios estudios observacionales y algunos metaanálisis han observado una reducción en la mortalidad en los pacientes que se administraba un tratamiento antibiótico combinado. El mayor impacto parece asociarse en pacientes críticos y en infecciones invasivas como bacteriemia o neumonía, si bien existen dudas en infecciones menos graves como la infección de tracto urinario. Ninguna terapia específica ha demostrado ser superior al resto; la administración de meropenem como parte de terapia combinada parece ser más eficaz en aquellos aislamientos cuya CMI es ≤ 8 mg/dl y con estrategias optimizadoras del pK/pd como el incremento de la dosis. (16) (18) (17) (19)

2.6 | LA “GUERRA” DE LAS MULTIRRESISTENCIAS

La rápida propagación, dificultad para la administración de un tratamiento adecuado y alta mortalidad asociada, ha hecho que las *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas, entre otras bacterias multirresistentes, hayan sido reconocidas como un problema crítico de salud pública.

Las primeras acciones específicas fueron llevadas a cabo por EEUU e Israel, países desarrollados en los que la situación era endémica. En EEUU, el CDC (Centers for Disease Control and Prevention), calcula que hasta 2 millones de estadounidenses al año pueden adquirir infecciones por patógenos multirresistentes, pudiendo asociar una mortalidad de hasta 23.000 personas/año. En 2013 se estableció el plan “U.S National Strategy for Combating Antibiotic Resistant Bacteria”, en 2014 recibió un impulso añadido con un apoyo presupuestario de 1.2 billones de dólares y en 2015 el presidente Barack Obama apeló específicamente en un discurso a este problema de dimensiones globales. En Israel también se desarrollaron acciones específicas; en este caso, pudo constatarse una drástica reducción de infecciones producidas por enterobacterias resistentes a carbapenemas entre otras.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) afronta este problema en su informe de 2014 “Resistencia antibiótica: informe global de vigilancia 2014”. En este se especifica a la *Klebsiella pneumoniae* como una de las bacterias de mayor importancia por implicación en infecciones nosocomiales y de riesgo vital, incluyéndose neumonías, bacteriemias, infecciones de tracto urinario e infecciones en el recién nacido. La prevalencia de la resistencia a cefalosporinas y carbapenemas se estimó de hasta un 54%, estando presente en la práctica totalidad de los países participantes en el informe. En su 68ª asamblea de 2015, definió un plan estratégico de acción global. En esta se incluye, en el segundo objetivo, el fortalecimiento del conocimiento y la evidencia a través de la vigilancia e investigación. (20) (21)

Por último, en Europa se estima que las infecciones multirresistentes están relacionadas con 33.000 muertes al año, generando un coste sanitario asociado de más de 1.5 millones de euros. En 2017 la Comisión Europea impulsa un plan de salud contra la resistencia a antibióticos estableciendo una Acción

Conjunta Europea sobre Resistencia Antimicrobiana e Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria (EU-JAMRAI). En España se desarrolló el “Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos (PRAN)” en 2014-18, renovándose recientemente en 2019. (22)

2.7 | INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS.

A pesar de que puede llegar a considerarse como una infección “menor”, la ITU continúa siendo una de los focos más frecuentes y prevalentes de infección. A las que se originan a nivel comunitario se suma el incremento significativo en la población anciana asistida, padeciéndola hasta un 20% de los internos en residencias geriátricas. Se trata de pacientes que asocian mayor comorbilidad y tendencia a desarrollar infecciones más graves y recurrentes. Las ITU nosocomiales y originadas en centros con cuidados sanitarios asociados están especialmente ligadas a la realización de procedimientos invasivos y al uso de catéteres de drenaje urinario. Todos estos factores están relacionados además con el aumento significativo de la prevalencia de enterobacterias multirresistentes. (23) (24)

No existen ensayos clínicos y aleatorizados en pacientes con ITU por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas. van Duin D et al incluye en su estudio 157 pacientes tratados. En este destaca que únicamente 53 (34%) cumplieron criterios diagnósticos de ITU por el CDC. Se trata de una cohorte con edad 72 (61-82) años, índice de comorbilidad de Charlson 3 (2-5) y fallo renal al ingreso 22%. Se observó una tasa de fracaso terapéutico 34% y respuesta intermedia 51%. La mortalidad fue del 10%. Se administró tratamiento dirigido en monoterapia en el 70%, siendo los antibióticos más habituales tigeciclina y aminoglucósidos. Hubo 8 pacientes tratados con fosfomicina en monoterapia. El tratamiento con aminoglucósidos se asoció a un mejor pronóstico, mientras que el de tigeciclina se relacionó con el fracaso. No hubo mejoría del pronóstico con el tratamiento combinado. (25)

En otro estudio observacional se incluyen 108 pacientes con ITU por *Klebsiella pneumoniae* posterior al trasplante de órgano sólido. En este se incluían 22 pacientes con infección por productores de carbapenemasas describiéndose un fracaso clínico de un 36% en este grupo, y no asociándose a un peor pronóstico en los aislamientos con BLEEs ni los sensibles. Sin embargo en otro estudio de trasplante renal la *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas se asociaba a un aumento de la mortalidad (30 vs 10%). (26) (27)

Quresi ZA et al incluyen a 105 pacientes con bacteriuria por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, de los cuales 21 tenían infección de tracto urinario. La cohorte tenía una mediana de edad de 51 años y el índice de Charlson de 2 (0-7). En estos pacientes se describen un 90% de éxito terapéutico en tratamientos con doxiclina y/o aminoglucósidos. (28)

Por tanto, en comparación a las infecciones de mayor gravedad (bacteriemia, neumonía), etiologías de mayor prevalencia (bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido) o de más fácil diagnóstico (dificultad para diferenciar bacteriuria vs. infección), la evidencia relativa a la infección de tracto urinario por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas es más limitada:

- El peor pronóstico clínico que asocia esta etiología a infecciones graves (bacteriemia y neumonía), no está del todo clarificado en la infección del tracto urinario.
- El impacto del tratamiento empírico, clave en los pacientes críticos y en bacteriemias, no es bien conocido en la ITU.
- Los datos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento dirigido son limitados. Su relevancia es mayor teniendo en cuenta las escasas alternativas terapéuticas, los efectos secundarios que pueden asociar (nefrotoxicidad: colistina y aminoglucósidos) o su eficacia incierta (fosfomicina).
- El papel del tratamiento dirigido combinado es dudoso.
- Por último, si bien la aparición de nuevos betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas (ceftazidima-avibactam, Imipenem-ralebactam) pueden aportar alternativas terapéuticas, no se debe olvidar que aún no existen estudios específicos en estos escenarios y que en el contexto de la era de multirresistencias, la diversificación del tratamiento ha adquirido un papel relevante.

03

**HIPÓTESIS
Y OBJETIVOS**

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 | HIPÓTESIS

- El pronóstico de los pacientes hospitalizados con ITU por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas KPC (Kp-KPC) es peor que el de los pacientes con ITU por *Klebsiella pneumoniae* sensible a carbapenemas (No-Kp-KPC)
- El tratamiento empírico inapropiado está relacionado con el peor pronóstico de los pacientes hospitalizados con ITU por Kp-KPC.

3.2 | OBJETIVOS

Principales:

- Evaluar el impacto de la etiología Kp-KPC en el pronóstico (fracaso clínico y mortalidad) de los pacientes hospitalizados con ITU por Kp.
- Evaluar la relación del tratamiento empírico y etiología Kp-KPC con el pronóstico (fracaso clínico y mortalidad) de los pacientes hospitalizados con ITU por Kp.

Secundarios:

- Describir las características y epidemiología de los pacientes hospitalizados con ITU por Kp.
- Describir las características y epidemiología de los pacientes hospitalizados con ITU por Kp-KPC.
- Estudiar los factores de riesgo relacionados con la etiología Kp-KPC en los pacientes hospitalizados con ITU por Kp.
- Evaluar otras variables asociadas al pronóstico (fracaso clínico y mortalidad) de ITU por Kp.
- Describir la eficacia (fracaso clínico, microbiológica, mortalidad y recurrencia) del tratamiento dirigido en pacientes con ITU por Kp-KPC.

04

**MATERIAL
Y MÉTODOS**

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 | DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, de cohortes y retrospectivo. Se desarrolló en un hospital de tercer nivel (> 40.000 ingresos al año) en Córdoba (España) incluyéndose pacientes hospitalizados con criterios diagnóstico de ITU por Kp. El periodo de inclusión se extendió desde diciembre de 2012 a octubre de 2015 (34 meses) en el contexto epidemiológico de un brote por Kp-KPC (clon ST 512).

El diseño se desarrolló de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para el fortalecimiento de estudios observacionales (material suplementario 1). ⁽²⁹⁾

Ha recibido apoyo por la Red Española de Investigación en Enfermedades Infecciosas (REIPI). Fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS, código FIC-KP-2015-01) y el Comité de Ética (código 2848). Este eximía la necesidad de consentimiento escrito dada la naturaleza observacional del estudio. Se diseñó una base de datos anónima para el estudio de la misma con clave para su acceso.

4.2 | POBLACIÓN

Se recogieron a partir de la base de datos de la Unidad de Gestión Clínica de Microbiología del Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC todos los aislamientos en orina de Kp durante el periodo descrito. Se evaluaron las historias clínicas digitales y en papel de cada uno de los aislamientos incluyéndose en la cohorte global a los pacientes que cumplieran los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con ingreso hospitalario y primer episodio de ITU durante el periodo según criterios de la Food and Drug Administration/center for Drug Evaluation and Research (FDA/CDER). ⁽³⁰⁾
- Aislamiento de Kp en cultivo de orina.
- Edad ≥ 18 años.

- Administración de tratamiento dirigido en las primeras 72h del resultado del urocultivo con la inclusión de al menos un antibiótico activo *in vitro*. Se incluyeron a los pacientes que no pudo cumplirse este criterio por éxitus.

Criterios de exclusión:

- Bacteriuria sin criterios de ITU (FDA/CDER). (30)
- Aislamiento polimicrobiano en urocultivo.
- Pacientes en tratamiento paliativo.
- Pacientes con episodios recurrentes de ITU durante el periodo de estudio.
- Imposibilidad para extraer datos necesarios para el análisis.

4.3 | VARIABLES

- **Variable principal:** Etiología Kp-KPC
- **Variable resultado principal:** fracaso clínico el día 21 del inicio de la infección. Se consideró el día 0 de infección el día de extracción de cultivos.
- **Variables resultado secundarias:** mortalidad cruda el día 30 del inicio de la infección, fracaso microbiológico el día 14 y recurrencia después de la respuesta clínica a los 3 meses.
- **Otras variables:** sexo, edad, residente en institución, días de hospitalización en los 6 meses previos, colonización colorrectal previa, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, trasplante de órgano sólido, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca crónica, índice de comorbilidad de Charlson, cirugía la semana previa, antibiótico el mes previo, origen (comunitario, asociado a cuidados sanitarios o nosocomial), unidad al diagnóstico (médica, quirúrgica o unidad de cuidados intensivos), ITU complicada (pielonefritis, catéter vesical, obstrucción o retención urinaria), bacteriemia al diagnóstico, índice de bacteriemia de Pitt, shock séptico al diagnóstico, insuficiencia renal aguda, fenotipo microbiológico (cepa salvaje, productora de betalactamasas de espectro extendido o productora de KPC), resistencia *in vitro* (fosfomicina, gentamicina, colistina y meropenem), tratamiento empírico inapropiado y tratamiento dirigido combinado.

4.4 | DEFINICIONES

- **Etiología Kp-KPC:** aislamiento en urocultivo de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemas KPC. Características en sección “Estudios

microbiológicos”.

▸ **Fracaso clínico el día 21:** persistencia de los síntomas relacionados con la infección. El fallecimiento dentro de los primeros 21 del inicio de la infección se consideró fracaso clínico.

▸ **Fracaso microbiológico el día 14:** persistencia del crecimiento de la Kp en el urocultivo de control.

▸ **Mortalidad cruda el día 30:** mortalidad por cualquier causa en los 30 días del inicio de la infección.

▸ **Recurrencia:** nueva ITU por Kp según criterios ITU de CDC/NHSN en los tres meses posteriores a la infección.

▸ **Criterios CDC/NHSN de ITU:** síndrome clínico caracterizado por piuria y aislamiento microbiológico documentado en cultivo, acompañado de signos y síntomas de infección local y/o sistémica como: fiebre (temperatura oral o timpánica superior a 38° Celsius), escalofríos, malestar general, dolor (lumbar, costovertebral o hipogástrico). (30)

▸ **Insuficiencia renal:** aclaramiento de creatina calculado por la fórmula Cockcroft-Gault menor de 60 ml/min.

▸ **Índice de comorbilidad de Charlson:** score de comorbilidad de valor pronóstico demostrado. Se calculó el primer día del ingreso a partir de las 17 categorías de comorbilidad de la revisión de la historia clínica del paciente. A cada categoría se le asocia una ponderación basada en el riesgo de mortalidad a 1 año.

· 1 punto: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, enfermedad hepática leve y diabetes.

· 2 puntos: hemiplejía, enfermedad renal moderada o severa, diabetes con afectación en órgano diana, cualquier tumor, leucemia y linfoma.

· 3 puntos: Enfermedad hepática moderada o severa, tumor sólido metastásico y SIDA. (31)

▸ **Origen nosocomial:** desarrollo de signos de infección / síntomas > 48 horas después del ingreso en el hospital, o en menos de 5 días después del alta hospitalaria. De lo contrario, el caso debe ser considerado como comunitario. (32)

▸ **Cuidados sanitarios:** cumplimiento de uno de los siguientes criterios en los 3 meses anteriores: hospitalización en el centro de atención de casos agudos, cualquier tipo de diálisis, cirugía, atención domiciliar especializada, atención en hospitales de día, cualquier tipo de procedimiento de invasión (endoscopia, el cateterismo urinario o vascular, etc.), o ser residente de un centro de atención.

▸ **Criterios CDC/NHSN de ITU complicada:** ITU con asociación de una alteración anatómica y/o funcional del tracto urinario, cateterización urinaria, diuresis residual de 100 ml del vaciado/vejiga neurógena, uropatía obstructiva (afectación prostática) y/o presentación clínica como pielonefritis. (30)

▸ **Índice de bacteriemia de Pitt (33):** índice relacionado con la gravedad de la bacteriemia y de valor pronóstico demostrado. Fue aplicado a todos los pacientes con criterios de sepsis y/o bacteriemia. Al resto de pacientes se le aplicó una puntuación de 0.

Temperatura:

- 2 puntos = $35 \text{ o } \geq 40^{\circ}\text{C}$;
- 1 punto = $35,1 - 36^{\circ}\text{C}$ o $39 - 30,9^{\circ}\text{C}$;
- 0 puntos = $36,1 - 38,9^{\circ}\text{C}$

Hipotensión.

- 2 puntos = hipotensión aguda con descenso de presión arterial sistólica y diastólica $>20\text{-}30$ mmHg respectivamente o uso de agentes vasopresores o presión sistólica <90 mmHg;

Ventilación mecánica = 2 puntos

Fracaso cardíaco = 4 puntos

Estado mental.

- 0 puntos = alerta
- 1 punto = desorientación
- 2 puntos = estupor
- 4 puntos = coma.

▸ **Shock séptico:** hipotensión arterial mantenida que no responde a una adecuada reposición hidroelectrolítica y que requiere apoyo inotrópico. (34)

▸ **Fenotipo microbiológico.** Ver apartado “Estudios microbiológicos”.

▸ **Resistencias *in vitro*.** Ver apartado “Estudios microbiológicos”.

▸ **Tratamiento empírico inapropiado:** antibiótico administrado previo al diagnóstico microbiológico definitivo, cuya concentración mínima inhibitoria (CMI) es considerada como “resistente” en el estudio microbiológico *in vitro*.

▸ **Tratamiento dirigido activo (monoterapia y terapia combinada):** régimen de tratamiento antibiótico administrado tras el resultado microbiológico del cultivo. Se consideró activo cuando incluya al menos un antibiótico para el que la cepa es sensible o sensibilidad intermedia

in vitro de acuerdo con los criterios que se especifican más adelante (ver “Estudios microbiológicos”). Se exigió que se administrase al menos dentro de las 72h del diagnóstico microbiológico y se mantuviera al menos durante 5 días (o al menos 48 h si el paciente fallecía antes de cumplir 5 días de tratamiento). Cuando existían dos antibióticos que cumplían dichos criterios (durante al menos 72h) se consideró terapia combinada.

▸ **Tratamiento dirigido en pacientes con ITU por Kp-KPC:**

- La gentamicina fue administrada a dosis de 5mg/kg y ajustada a función renal y niveles séricos. Para pacientes con sensibilidad intermedia (CMI = 8 mg/L) este antibiótico fue siempre utilizado en terapia combinada.
- La fosfomicina fue administrada en dosis intravenosa de 4g cada 6h, siendo ajustada a función renal.
- La tigeciclina no fue considerada activa por la baja concentración alcanzada en el sistema urinario.
- El meropenem no fue considerado activo pues la CMI en todos los casos fue ≥ 64 mg/L.
- La ceftazidima-avivactam no estaba disponible durante el periodo del estudio.

4.5 | ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

La identificación y estudios de sensibilidad de los aislamientos se llevaron a cabo con los sistemas Wider panel MIC/UD gram negative urocult (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., West Sacramento, CA 95691). Las concentraciones mínimas inhibitorias fueron interpretadas de acuerdo con los criterios de puntos de corte del Clinical and Laboratorio Standards Institute (CLSI). Gentamicina, fosfomicina y colistina fueron consideradas activas cuando las CMIs fueron ≤ 4 mg/L, ≤ 64 mg/L y ≤ 2 mg/L respectivamente. ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

Como ya se ha referido, en julio de 2012 se estudió el caso índice y 44 aislamientos posteriores de Kp-KPC. Se identificaron como como *K. pneumoniae* (WIDER, Soria Melguizo, y API 20E, BioMérieux), mostrándose fenotípicamente en el antibiograma con resistencia a amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, cefalotina, cefuroxima, ceftazidima, cefotaxima, cefepime, aztreonam, imipenem, meropenem (>32 mg/L), ertapenem, tobramicina, amikacina, nitrofurantoína, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, cotrimoxazol y colistina.

Los resultados de las PCR con cebadores específicos para grupo fueron positivo para SHV-11 (no BLEE), TEM-1 (no BLEE) y KPC-3 (Negativo: CTX-M-1, CTX-M-9, GES, IMI, NMC, SME, SPM, VIM, GIM, OXA-48, NDM, CIT, DHA, ACC, EBC Y FOX).

Para el análisis de la relación clonal se seleccionó un aislado por paciente y se comparó mediante *Xba*I PFGE. Los aislados presentaban una similitud del 99,5% (0 bandas de diferencia) y el análisis mediante MLST identificó el clon como ST512, que ya ha sido identificado en otros países como Israel o Italia.

(14)

Los tests confirmatorios de producción de BLEEs fueron realizados con test de doble disco utilizando ceftazidima con y sin ácido clavulánico en medio de Mueller Hinton suplementado con cloxacilina cuando era necesario de acuerdo con las recomendaciones CLSI. (36)

4.6 | ESTUDIOS ESTADÍSTICOS

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo de la cohorte global. Las variables categóricas fueron descritas con el valor absoluto y porcentual (proporción) y las variables continuas con la mediana y el percentil 25 y 75.

Posteriormente fueron comparadas las dos cohortes Kp-KPC y No-Kp-KPC. Las variables categóricas (proporciones), se compararon utilizando el test χ^2 o test de Fisher cuando fue necesario. Para las variables continuas se realizó inicialmente una prueba de normalidad Saphiro-Wilk y se compararon según el resultado con la prueba *t* de Student o con el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Para el análisis de los factores de riesgo asociados a etiología Kp-KPC en pacientes con ITU por Kp, se realizó un estudio multivariante de regresión logística. Se incluyeron en los modelos las variables de acuerdo con su asociación ($p \leq 0.2$) o el interés clínico, evaluándolas mediante la metodología “paso atrás”. El valor predictivo (validez) del modelo final fue estudiado con el cálculo del área de la Curva Operador Receptor (AUROC) con un intervalo de confianza del 95%.

Para evaluar como la asociación de etiología Kp-KPC y el pronóstico (fracaso clínico y mortalidad) de ITU por Kp depende del tratamiento empírico inapropiado, se realizaron dos modelos multivariantes. Dos para el fracaso clínico el día 21 día empleando regresión logística y dos para la mortalidad el 30 día utilizando el análisis de Cox.

En el modelo 1 la etiología Kp-KPC fue ajustada a las potenciales variables confusoras y en modelo 2 el análisis se repitió ajustando tratamiento empírico inapropiado sin la etiología Kp-KPC. Para el proceso del análisis se incluyeron otras variables de acuerdo con su asociación ($p \leq 0.2$) o el interés clínico evaluándolas mediante la metodología “paso atrás”.

Finalmente se realizó una descripción del pronóstico de los pacientes con ITU por Kp-KPC según los diferentes tratamientos dirigidos administrados, analizando comparativamente los mismos con la metodología ya expuesta.

Los análisis se realizaron utilizando el software SPSS (SPSS 15.0, IBM corp, Armonk, New York, USA)

05

RESULTADOS

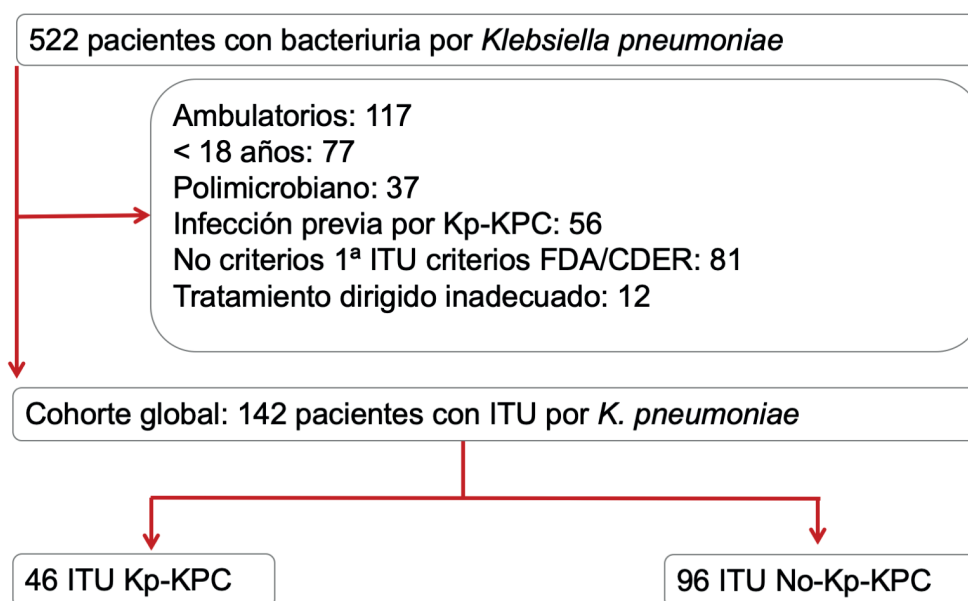
RESULTADOS

5.1 | ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON ITU POR KP

Durante los 34 meses del periodo de estudio se evaluaron a 522 pacientes con bacteriuria por *Klebsiella pneumoniae*. 380 pacientes no cumplían los criterios de inclusión o presentaban alguno de exclusión: 117 eran ambulatorios (no hospitalizados), 77 con edad inferior a 18 años, 37 con infección polimicrobiana, 56 con episodios de infección previa por Kp-KPC, 81 no cumplían criterios de primer episodio de ITU con criterios FDA/CDER y en 12 el tratamiento dirigido fue inadecuado.

Finalmente fueron incluidos en el estudio a 142 pacientes con infección de tracto urinario por Kp, de los cuales en 46 (32.4) se aisló Kp-KPC y en 96 (67.7) se aisló No-Kp-KPC. (Figura 3)

Figura 3.
Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes con infección de tracto urinario por *Klebsiella pneumoniae*.



ITU: infección del tracto urinario; FDA/CDER: Food and Drug Administration/ Center for Drug Evaluation and Research; No-Kp-KPC: *Klebsiella pneumoniae* no productora de KPC; Kp-KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC.

Las características de la cohorte global y las cohortes ITU Kp-KPC y No-Kp-KPC están expuestas en la tabla 1. La cohorte global estaba constituida por pacientes de 78 (68-83) años (mediana, p25-75), 57% (81) mujeres, mediana de 12 (5-25) días de hospitalización los 6 meses previos, 21.1% (30) de residentes en instituciones, el 82.4% (117) procedentes de unidades médicas, índice de comorbilidad de Charlson de 4 (2-6), administración de antibióticos el mes previo en 45.8% (65), catéter urinario en los 7 días previos presente en el 57.7% (82), presentación de infección de tracto urinario como complicada en el 73.2% (104) y aislamiento de cepa salvaje en el 43.7% (62), productora de BLEEs en el 23.9% (34) y Kp-KPC en 32.4% (46).

Los pacientes con ITU por Kp-KPC en comparación con los que tuvieron ITU por No-Kp-KPC tuvieron significativamente: más días de hospitalización en los 6 meses previos (mediana, 24 vs 8, $p < 0.001$), mayor índice de comorbilidad de Charlson (mediana, 6 vs 3, $p < 0.001$), mayor frecuencia de administración de antibióticos el mes previo (65.2% vs. 36.5%, $p = 0.001$), origen nosocomial (63% vs. 37.5%, $p = 0.004$), procedencia de unidad médica (93.5% vs. 77.1%, $p = 0.01$), presentación como infección de tracto urinario complicada (91.3% vs. 68.8%, $p 0.003$), mayor presencia de catéter urinario los siete días previos (76.1% vs. 49%, $p 0.002$), bacteriemia al diagnóstico (23.9 vs 10.4%, $p 0.034$) y administración inapropiada de antibiótico empírico (73.9% vs. 38.5%, $p < 0.001$). El 28.3% (13) de pacientes con Kp-KPC presentaban colonización rectal previa. Los aislados con Kp-KPC presentaban resistencia a la colistina en el 89.1% (41).

La frecuencia de fracaso clínico el día 21 (41.3% vs. 15.6%, $p = 0.001$) y mortalidad el día 30 (39.1% vs. 15.6%, $p = 0.002$) fue mayor en los aislados Kp-KPC con respecto a los No-Kp-KPC. No hubo diferencias en cuanto al fracaso microbiológico el día 14 (11.5% vs. 11.9%, $p = 1$) ni en la recurrencia después de la curación a los 3 meses (7.4% vs. 6.2%, $p = 1$).

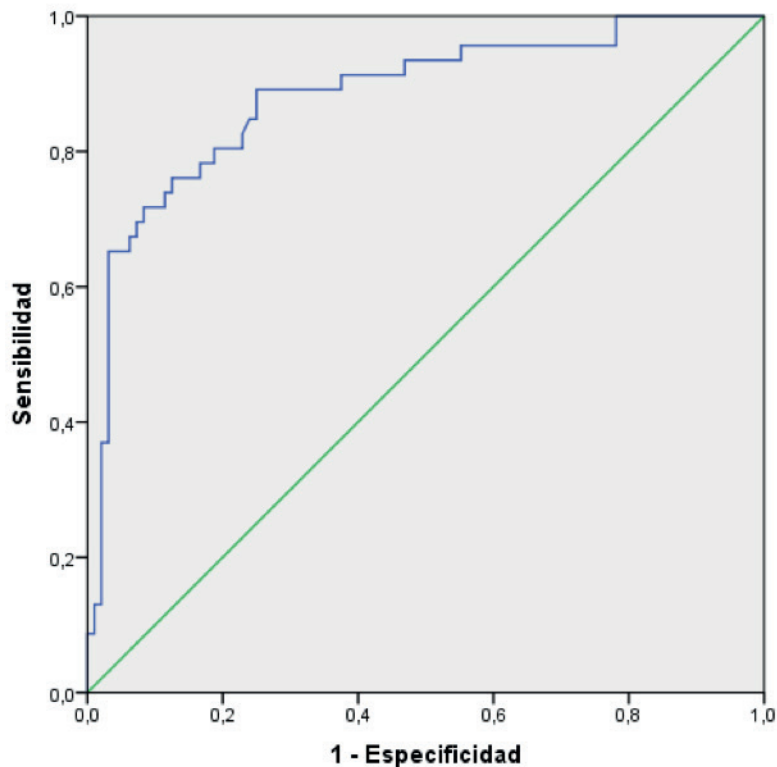
5.2 | FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO POR KP-KPC

Para el estudio de los factores de riesgo relacionados con la etiología Kp-KPC se realizó un análisis ajustado que se muestra en la tabla 2. Las variables consideradas para el análisis fueron las previas al inicio de la infección (urocultivo positivo). La colonización rectal previa por Kp-KPC no se incluyó como variable puesto que no fue estudiada en todos los pacientes con No-Kp-KPC. La bacteriemia no fue incluida pues el hemocultivo no estaba disponible antes del inicio del tratamiento empírico. Las variables incluidas en el modelo final, y por tanto considerándose como factores de riesgo independientes asociados a la etiología Kp-KPC fueron: el número de días de hospitalización los 6 meses previos (Odds ratio OR 1.04; Intervalo de confianza IC 95%, 1.01-1.07; $p = 0.004$); índice de comorbilidad de Charlson (OR 1.65; IC 95% 1.34-2.02, $p < 0.001$); tratamiento antibiótico el mes previo (OR 4.51; IC 95% 1.66-

12.29; $p = 0.003$ y presencia de catéter urinario los siete días previos (OR 2.88; IC 95% 1.03-8.00; $p = 0.04$).

No existieron diferencias cuando se estudiaron grupos de antibióticos. El área bajo la curva operador receptor (AUROC) para este modelo final fue de 0.88.

Figura 4.
Curva operador receptor de predictibilidad de factores de riesgo asociados a ITU por Kp-KPC.



* AUROC 0.88; IC 95% 0.82-0.94; $p \leq 0.001$

5.3 | ASOCIACIÓN DE LA ETIOLOGÍA KP-KPC CON EL FRACASO CLÍNICO: IMPACTO DEL RETRASO DEL TRATAMIENTO ADECUADO

El fracaso clínico el día 21 fue más frecuente en los pacientes con ITU por Kp-KPC (41.3% vs 15.6%; $p = 0.001$). El espectro fenotípico que presentó la etiología Kp-KPC fue de extremada resistencia: resistencia a colistina 89,1% (41), resistencia fosfomicina 32.6% (15), gentamicina 2.2% (1) y meropenem 100% (46), siendo significativamente diferentes a los de la etiología No-Kp-KPC, la resistencia a la colistina (89.1% vs. 6.2%, $p < 0.001$), fosfomicina (32.6% vs. 17.7%; $p = 0.04$) y meropenem (100% vs. 2.1%; $p < 0.001$). En este escenario microbiológico, fue significativamente más frecuente el tratamiento

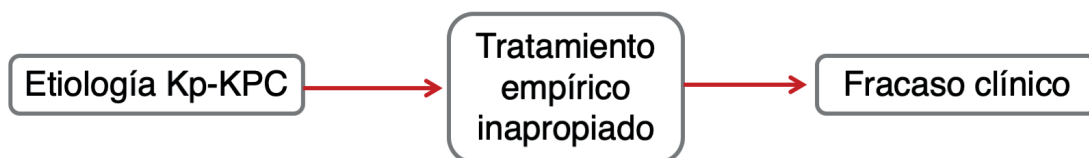
empírico inapropiado en el grupo con aislamiento Kp-KPC con respecto a los que se aisló No-Kp-KPC (73.9 vs 38.5%; $p < 0.001$). (Tabla 1)

Tras valorar estos hallazgos, se desarrollaron varios modelos ajustados para evaluar la asociación entre etiología Kp-KPC y fracaso clínico el día 21 (Tabla 3). En el modelo no ajustado las variables etiología Kp-KPC (OR 3.8; IC 95% 1.69-8.49; $p = 0.001$), sexo femenino (OR 2.58; IC 95% 1.1-6.03; $p = 0.02$), índice de comorbilidad de Charlson (OR 1.15; IC 95% 1.01-1.30; $p = 0.02$), índice de bacteriemia de Pitt (OR 1.51; IC 95%, 1.15-1.98; $p = 0.003$) y tratamiento empírico inapropiado (OR 2.61; IC 95% 1.16-5.89; $p = 0.02$) se asociaron a fracaso clínico el día 21.

Tanto la etiología Kp-KPC como el tratamiento empírico inapropiado estaban relacionados con el fracaso clínico y se observó que ambas variables estaban íntimamente correlacionadas: el 61.7% (58/94) de pacientes con etiología No-Kp-KPC recibieron tratamiento empírico apropiado (tratamiento adecuado precoz), mientras que el 70% (28/40) de los pacientes con etiología Kp-KPC recibieron un tratamiento empírico inapropiado (retraso en la administración de un tratamiento adecuado). En el planteamiento de nuestra hipótesis, consideramos que el tratamiento empírico inapropiado se encuentra en el “camino” patogénico entre la etiología Kp-KPC y fracaso clínico; es decir, la etiología Kp-KPC se relaciona con el fracaso clínico por el aumento de probabilidad de iniciar un tratamiento empírico inapropiado, no por tener un efecto causal por sí misma (Figura 5). Teniendo en cuenta esta hipótesis, la relación entre tratamiento empírico inapropiado y etiología Kp-KPC, no debe ser considerada como confusora y ambas variables no deben incluirse en el mismo modelo. (37)

Por tanto, se realizaron dos modelos independientes, uno con cada variable, con objetivo de evaluar la predictividad con el fracaso clínico. En sus respectivos modelos ajustados, la etiología Kp-KPC (OR 2.73; IC 95% 1.03-7.22; $p = 0.004$) y el tratamiento empírico inapropiado relacionado con el fracaso (OR 2.51; IC 95% 1.03-6.12; $p = 0.04$) se asociaban a un incremento del riesgo de fracaso clínico.

Figura 5.
Diagrama causal de la hipótesis principal



*Kp-KPC = *klebsiella Pneumoniae* productora de KPC

5.4 | RELACIÓN DE ETIOLOGÍA Kp-KPC CON OTRAS VARIABLES PRONOSTICAS: IMPACTO DEL RETRASO DEL TRATAMIENTO ADECUADO.

La mortalidad cruda el día 30 fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes en los que se aislaba Kp-KPC en comparación con los pacientes en los que se aislaba No-Kp-KPC (39.1% vs 15.6%; $p = 0.002$). Con respecto a la evaluación de fracaso microbiológico, se realizaron cultivos de orina después del tratamiento en 42.7% (42/96) pacientes con aislamiento No-Kp-KPC y en el 56.5% (26/46) de pacientes con Kp-KPC. No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos (11.5 vs 11.9; $p = 1$). Tampoco se observaron diferencias significativas en la recurrencia de la infección a los 3 meses después de respuesta clínica (7.4 vs 6.2%; $p = 1$). (Tabla 1)

Para la evaluación de variables asociadas a la mortalidad cruda el día 30, se realizó un primer análisis no ajustado con las variables relacionadas (Tabla 4). Las variables etiología Kp-KPC (Hazard ratio HR 2.83; IC 95% 1.42-5.63; $p = 0.003$), sexo femenino (HR 3.23; IC 95% 1.40-7.45; $p = 0.006$), índice de comorbilidad de Charlson (HR 1.13; IC 95% 1.03-1.24; $p = 0.007$), índice de bacteriemia de Pitt (HR 1.37; IC 95% 1.18-1.59; $p \leq 0.001$) y tratamiento empírico inapropiado (HR 2.10; IC 95% 1.02-4.34; $p = 0.04$) se asociaron significativamente con la mortalidad cruda el día 30.

Para el análisis ajustado, se tuvo en cuenta nuevamente la hipótesis expuesta en el anterior punto: la relación entre tratamiento empírico inapropiado y etiología Kp-KPC no fue considerada como confusora, no incluyendo por ello ambas variables en el mismo modelo (ver “Asociación de la etiología Kp-KPC con el fracaso clínico: impacto del retraso del tratamiento adecuado”).

Se realizaron por tanto dos modelos independientes, uno con la variable etiología Kp-KPC y otro con la variable tratamiento empírico inapropiado, para evaluar la predictividad con la mortalidad cruda el día 30. En el análisis ajustado de la variable etiología Kp-KPC, sin la variable tratamiento empírico inapropiado, no estaba asociada de forma significativa a la mortalidad cruda el día 30 (HR 1.87; IC95% 0.83-4.23; $p = 0.13$). En el segundo modelo, la variable tratamiento empírico inapropiado, si bien, no se encontraba asociada significativamente a la mortalidad el día 30 (HR 1.99; IC95% 0.94-4.21; $p = 0.07$), sus intervalos de confianza no permiten descartar que pueda haber algún efecto protector de un tratamiento empírico apropiado. (Tabla 4)

5.5 | ASOCIACIÓN DE OTRAS VARIABLES DIFERENTES A ETIOLOGÍA Kp-KPC CON EL PRONÓSTICO.

Otras variables que se encontraban asociadas de forma independiente al fracaso clínico a los 21 días en los dos modelos ajustado expuestos fueron: el

sexo femenino (Modelo 1: OR 2.91; IC 95% 1.15-7.35; $p = 0.02$. Modelo 2: OR 2.97; IC 95% 1.17-7.52 $p = 0.02$), el índice de bacteriemia de Pitt (Modelo 1: OR 1.52; IC 95% 1.14-2.04; $p = 0.004$. Modelo 2: OR 1.56; IC 95% 1.17-2.08; $p = 0.04$) e índice de comorbilidad de Charlson en el modelo 2 (Modelo 1: OR 1.10; IC 95% 0.94-1.29; $p = 0.21$. Modelo 2: OR 1.16; IC 95% 1.01-1.34 $p = 0.03$) (Tabla 3)

Con respecto a la mortalidad cruda el día 30, variables que se asociaron de forma independiente fueron: el sexo femenino (Modelo 1: HR 3.43; IC 95% 1.47-7.99; $p = 0.004$. Modelo 2: HR 3.46; IC 95% 1.49-8.04; $p = 0.004$), el índice de bacteriemia de Pitt (Modelo 1: HR 1.4; IC 95% 1.19-1.65; $p < 0.001$. Modelo 2: HR 1.42; IC 1.21-1.68; $p < 0.001$) y el índice de Charlson en el Modelo 2 (HR 1.15; IC 95% 1.04-1.28; $p = 0.005$). (Tabla 4)

La bacteriemia al diagnóstico fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes en los que se aisló Kp-KPC (23.9% vs. 10.4%, $p = 0.034$) (Tabla 1). Teniendo en cuenta el impacto que este hecho podía tener, se realizó un análisis independiente para valorar la asociación entre la bacteriemia y etiología Kp-KPC y con ello su potencial relación con un peor pronóstico. Aunque en el análisis no ajustado se observó una asociación de bacteriemia con la etiología Kp-KPC (OR 2.70; IC 95% 1.05-6.93; $p = 0.03$), esta dejaba de ser estadísticamente significativa cuando se ajustaban otras variables confusoras. (OR 1.51; IC 95% 0.49-4.66; $p = 0.46$). (Tabla 5)

No hubo diferencias significativas entre la frecuencia de tratamiento combinado en el grupo de pacientes con ITU por Kp-KPC en comparación con los pacientes con aislamiento No-Kp-KPC (23.9% vs. 13.5%, $p = 0.12$). Ni en los análisis no ajustados ni en los ajustados el tratamiento combinado estaba relacionado con el fracaso clínico el 21° día ni con la mortalidad cruda el 30° día.

5.6 | RESULTADOS DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DIRIGIDOS EN LA ITU POR KP-KPC.

En 40 pacientes con ITU por Kp-KPC pudo administrarse tratamiento dirigido. Se asoció fosfomicina en 23 y gentamicina en 28 pacientes. En 11 casos se administró un tratamiento combinado (fosfomicina y gentamicina). No se encontraron diferencias en el pronóstico entre los diferentes regímenes terapéuticos: fracaso clínico el 21 día (26.1%, 35.7%, 27.3%), mortalidad cruda el día 30 (26.1%, 28.6%, 18.2%), fracaso microbiológico el día 14 (14.3%, 10.5%, 14.3%) y recidiva de la infección en los tres meses posteriores a la curación (4.3%, 3.6%, 0%) (Tabla 6). No fue posible demostrar ninguna ventaja concreta de ninguno de los regímenes empleados.

Dos pacientes en tratamiento con fosfomicina adquirieron resistencia durante el tratamiento y desarrollaron fracaso microbiológico. Dos pacientes tuvieron recurrencia a los 3 meses del tratamiento, manteniendo en ambas la

sensibilidad al tratamiento antibiótico anteriormente administrado (fosfomicina y gentamicina en monoterapia). (Tabla 6)

06

DISCUSIÓN

06 DISCUSIÓN

El conocimiento relativo a las infecciones por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas ha mejorado en las últimas décadas, pero como se ha expuesto, la evidencia es menor en la ITU: existe incertidumbre sobre si la etiología Kp-KPC asocia un peor pronóstico clínico, y si la estrecha relación demostrada entre tratamiento empírico y pronóstico en pacientes y/o infecciones graves (bacteriemias y neumonías) mantiene su impacto en la ITU.

En este contexto, se trata de la primera publicación en analizar el impacto en el pronóstico del tratamiento empírico inapropiado en la infección de tracto urinario por Kp-KPC. La principal conclusión del estudio, es que en los pacientes con ITU por Kp, la etiología Kp-KPC está asociada a un mayor fracaso clínico, y que este fracaso clínico está relacionado estrechamente con la alta prevalencia de tratamiento empírico inapropiado que asocian.

Esta conclusión se fundamenta en los resultados obtenidos tras el análisis de la hipótesis de estudio. En el análisis ajustado, las variables Kp-KPC (OR 2.73; IC 95% 1.03-7.22; $p = 0.04$) y tratamiento empírico inapropiado (OR 2.51; IC 95% 1.03-6.12; $p = 0.04$), estaban relacionadas con el fracaso clínico en sus respectivos modelos. Como se ha referido en la sección “Resultados”, ambas variables están correlacionadas, de forma que en los pacientes con aislamiento Kp-KPC existía una alta tasa de tratamiento empírico inapropiado y los No-Kp-KPC una mayor tasa de tratamiento empírico adecuado. Teniendo en cuenta la dirección causal de nuestra hipótesis (figura 5), suponemos que el retraso en la administración de un tratamiento activo (tratamiento empírico inapropiado) es el elemento que tiene una relación causal con el fracaso clínico. La etiología Kp-KPC está relacionada a un mayor fracaso clínico por asociar mayor probabilidad de tener un tratamiento empírico inapropiado, no por tener un efecto causal por sí misma.

Esta relación entre retraso del tratamiento adecuado y mayor fracaso clínico en Kp-KPC está descrita en la bibliografía, aunque no específicamente en la ITU. En el estudio observacional de Temkin E et al, se incluye a pacientes con infecciones por bacterias gram negativas resistentes a carbapenemas tratadas con ceftazidima-avibactam de diversos focos (predominantemente foco abdominal, aunque también 3 pacientes con ITU): el retraso en el inicio del tratamiento etiología antibiótico adecuado se asociaba a un peor pronóstico y fracaso microbiológico. ⁽³⁸⁾

No se puede obviar la existencia de otros factores que puedan influir en el fracaso clínico. Como se ha citado, existen elementos intrínsecos a la

bacteria que se han relacionado con la mayor virulencia de la misma. El mayor desarrollo en la cápsula de hilos mucoviscosos (hipermucoviscosidad), una mayor actividad siderófila, etc, son mecanismos que pueden conferirle mayor invasividad. Si bien no han sido evaluados en este estudio, estos se han visto especialmente asociados a otras poblaciones clonales. (39) (40)

La bacteriemia es otro elemento que puede estar relacionado con un mayor fracaso clínico. Se estudió de forma independiente. A pesar de presentarse de forma más frecuente en los pacientes con etiología Kp-KPC (23.9% vs. 10.4%; $p = 0.034$), no se confirmó una asociación independiente entre etiología Kp-KPC y bacteriemia cuando se ajustó con otros confusores.

Por tanto, el tratamiento antibiótico, es una de las piedras angulares en el abordaje de los pacientes con ITU por Kp-KPC. A pesar de la importancia de la terapia dirigida y la existencia de nuevos antibióticos que pudieran mejorar la curación (ceftazidima-avibactam o meropenem-varbobactam), nuestros resultados demuestran la importancia del tratamiento empírico: un tratamiento adecuado precoz puede reducir el fracaso clínico. (38) (41) (42) (43) Si bien es posible tratar de mejorarlo, existen serias dificultades en el contexto de episodios esporádicos o de brotes epidémicos.

En nuestro medio, hemos evidenciado factores de riesgo que se asociaban independientemente a la etiología Kp-KPC como el mayor número de días de hospitalización los 6 meses previos (OR 1.04; IC 95%, 1.01-1.07; $p = 0.004$), el mayor índice de comorbilidad de Charlson (OR, 1.65; IC 95% 1.34-2.02, $p < 0.001$) o la mayor frecuencia de sondaje previo con catéter 7 días previos (OR 2.88; IC 95% 1.03-8.00; $p = 0.04$); aun así, existen serias dificultades en la práctica clínica habitual para la identificación con respecto a los pacientes que padecen ITU por No-Kp-KPC hospitalizados u otras etiologías. Variables como la administración el mes previo de antibióticos (OR 4.51; IC 95% 1.66-12.29; $p = 0.003$) y la colonización previa, en 13 (28.3%) pacientes con ITU por KPC puede ayudar a identificarlos y adecuar la terapia precozmente.

En centros con brotes epidémicos, se debe considerar la cobertura de Kp-KPC para el tratamiento empírico inicial. Existen scores o algoritmos que pueden ser de utilidad para el inicio de un tratamiento empírico adecuado en estos casos. (44)

El grupo de pacientes con aislamiento Kp-KPC presentaban mayor mortalidad el día 30 (41.3% vs 15.6%, $p = 0.001$). A pesar de que ambas variables eran significativas en el modelo no ajustado, dejaban de serlo de forma independiente cuando se ajustaban otras variables confusoras (sexo femenino, índice de comorbilidad de Charlson e índice de bacteriemia de Pitt). Aunque se ha demostrado que un tratamiento adecuado precoz está relacionado con un mejor pronóstico y menor mortalidad en pacientes y/o infecciones graves, en estudios de pacientes con bacteriemia por Kp-KPC el foco urinario ha demostrado presentar habitualmente un mejor pronóstico clínico. (34) (45) (46)

Se objetivaron otros factores diferentes al tratamiento empírico inapropiado relacionados con el pronóstico. El índice de bacteriemia de Pitt, que no tiene en cuenta solo la bacteriemia sino en la gravedad de la presentación clínica, el sexo femenino y un mayor índice de comorbilidad de Charlson (mayor comorbilidad) se asociaban de forma independiente a un peor pronóstico con mayor fracaso clínico y mortalidad. Estos resultados son consistentes con los de la cohorte “carbapenemase producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT)” donde incluyen a 437 con bacteriemia, y si bien se incluyen fundamentalmente infecciones de origen no urinario ni biliar (<20%) existe una asociación del pronóstico con el índice de comorbilidad de Charlson e índice de bacteriemia de Pitt. (17) Cabe destacar que en otros estudios específicos de ITU por Kp-KPC como el de van Duin et al describen un índice de comorbilidad de Charlson de 3 (2-5), mientras que en nuestra cohorte la comorbilidad era mayor con valores de 6 (4-8). (11)

Si bien el tratamiento dirigido es otro elemento de interés en el abordaje terapéutico de estos pacientes con aislamiento de Kp-KPC, no se pueden extraer conclusiones sólidas debido al tamaño muestral. No se objetivaron diferencias entre las modalidades terapéuticas empleadas: terapia con fosfomicina, gentamicina o terapia combinada (fosfomicina y gentamicina).

Cabe destacar el papel de la fosfomicina. Se trata de un antibiótico prácticamente en desuso, que en la última década ha ido adquiriendo un progresivo protagonismo en el contexto de la era de la multirresistencia. Las limitaciones terapéuticas en estas cepas (resistencia a colistina en el estudio del 89.1%), su singular mecanismo de acción, altas concentraciones en orina y menor nefrotoxicidad, en comparación con otras alternativas como aminoglucósidos o colistina, explican su creciente interés. En este estudio la administración de fosfomicina presentaba en monoterapia unas tasas de fracaso clínico de 26.1% y mortalidad cruda de 26.1%, y en terapia combinada (con gentamicina) de 27.3% y 18.2% respectivamente. Aunque se trata de cohortes no comparables, en el estudio de van Duin et al con tratamiento dirigido (colistina, aminoglucósidos, tigeciclina y fosfomicina en monoterapia o combinación) se observó globalmente una tasa de fracaso terapéutico 34%, respuesta intermedia 51% y mortalidad fue del 10%. (25)

Este estudio tiene algunas limitaciones importantes. La primera es la relativa a cualquier estudio observacional y retrospectivo, si bien se han tratado de limitar los sesgos inherentes mediante el seguimiento de las recomendaciones del acuerdo STROBE para el fortalecimiento de estudios observacionales (Documento suplementario 1). A pesar de que los confusores se intentan controlar a través de la metodología aplicada, pueden estar sujetos a sesgos. Otra limitación es la relativa al tamaño muestral. Dado que el número de casos fue limitado, la precisión de las estimaciones es reducida y los resultados del análisis ajustado debe ser tomado en cuenta con cautela. Por último, el índice de bacteriemia de Pitt no ha sido validado para pacientes sin bacteriemia.

A pesar de estas limitaciones, hay que poner en relieve algunos aspectos. La inexistencia de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, hace que este tipo de estudios observacionales con resultados propios de la práctica clínica habitual, sean la mejor evidencia disponible. La publicación de estos resultados constituye un apoyo para abordar el manejo de estos pacientes hasta una evidencia más sólida. Por otro lado, el diseño de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, está apoyado necesariamente en los resultados preliminares de este tipo de estudios observacionales. Estos estudios permiten estudiar variables, como es el caso del tratamiento empírico inadecuado, que no pueden ser controladas y ni aleatorizadas por motivos éticos. A pesar de tener un tamaño muestral limitado, la revisión de la literatura (ver “Infección de tracto urinario por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas”), pone de manifiesto las dificultades para la inclusión de pacientes con esta infección y etiología específicas, ITU por Kp-KPC, que por otro lado empiezan a no ser infrecuentes en la práctica clínica habitual del manejo de infecciones hospitalarias.

07

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- En los pacientes hospitalizados con ITU por Kp, el grupo con aislamiento de Kp-KPC presenta con mayor frecuencia fracaso clínico el día 21 (41.3% vs 15.6%; $p = 0.001$) y mortalidad cruda a los 30 días (39.1% vs. 15.6%; $p = 0.002$).
- La etiología Kp-KPC se relaciona con mayor fracaso clínico por la mayor prevalencia de tratamiento empírico inapropiado en este grupo. (OR 2.51; IC 95% 1.03-6.12; $p = 0.04$).
- La etiología Kp-KPC y el tratamiento empírico inapropiado no muestran una asociación clara con la mortalidad cruda el día 30.
- En la ITU por Kp, el sexo femenino, índice de comorbilidad de Charlson y el índice de bacteriemia de Pitt se asociaban de forma independiente al fracaso clínico el 21 día y a la mortalidad cruda el día 30.
- Existen dificultades para sospechar la etiología Kp-KPC en pacientes hospitalizados con ITU, aunque existen algunas herramientas.
- Son necesarios ensayos controlados y aleatorizados para mejorar la evidencia disponible.

08

BIBLIOGRAFÍA

08 BIBLIOGRAFÍA

1. Madigan MT, Martinko JM, Parker J. Brock, Biología de Los Microorganismos, 10 edición. 2004; Pearson Education 2004; ISBN 8420536792.
2. Murray PR, Rosenthal KP, Pfaller MA. Microbiología médica. 2009; Elsevier; ISBN 978-84-8086-465-7.
3. Long SW, Linson SE, Ojeda Saavedra M, Cantu C, Davis JJ, Brettin T, Olsen RJ. Whole genome sequencing of human clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates reveals misidentification and misunderstandings of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, and *Klebsiella quasipneumoniae*. mSphere. 2017;2. e00290-17.
4. Rodrigues C, Passet V, Rakotondrasoa A, Brisse S. Identification of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae*, *Klebsiella variicola* and related phylogroups by MALDI-TOF mass spectrometry. Front Microbiol. 2018;9:3000
5. Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):5873-84.
6. Gould K. Antibiotics: from prehistory to the present day. J Antimicrob Chemother. 2016;71(3):572-5.
7. Martínez-Martínez L. Carbapenemases: The never-ending story. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;37(2):73-75.
8. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: types and molecular epidemiology. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32 Suppl 4:4-9.
9. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(4):1151-61.

10. Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol.* 2014;22(12):686-96.
11. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence.* 2017;19(8(4)):460-469.
12. Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, Kohlenberg A; European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network (EURGen-Net) capacity survey group. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(9):pii=1900123.
13. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, González-López JJ, Martínez-García L, Martínez-Martínez L, Merino M, Miró E, Mora M, Navarro F, Oliver A, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, Ruiz-Carrascoso G, Ruiz-Garbajosa P, Zamorano L, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from 83 hospitals in Spain reveals high *in vitro* susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3406-12.
14. López-Cerero L, Egea P, Gracia-Ahufinger I, González-Padilla M, Rodríguez-López F, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Characterisation of the first ongoing outbreak due to KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST512) in Spain. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(6):538-40.
15. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;29;16(1):18.
16. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, Losito AR, Bartoletti M, Del Bono V, Corcione S, Maiuro G, Tedeschi S, Celani L, Cardellino CS, Spanu T, Marchese A, Ambretti S, Cauda R, Viscoli C, Viale P. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2133-43.
17. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, Horcajada JP, López-Cerero L, Martínez JA, Molina J, Montero M, Paño-Pardo JR, Pascual A, Peña C, Pintado V, Retamar P, Tomás M, Borges-Sa M. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(5):337.

18. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, Venditti M, Tumbarello M, Daikos G, Cantón R, Doi Y, Tuon FF, Karaiskos I, Pérez-Nadales E, Schwaber MJ, Azap ÖK, Souli M, Roilides E, Pournaras S, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):726-734.
19. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos GL, Dimopoulos G, De Rosa FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rossolini GM, Righi E, Karaiskos I, Tumbarello M, Nicolau DP, Viale PL, Poulakou G y Society, Critically Ill Patients Study Group of European. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):133-144.
20. Organization World Health. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. 2014; Última entrada 16/10/2019 <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
21. Organization World Health. Global action plan on antimicrobial resistance. Organization, Worl Health. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2015. Última visita 16/10/2019. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
22. Comision, European. A European One Health Action Against Antimircobial Resisntance. Última visita 16/10/2019 https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf.
23. Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, Gamallo R, Gozalo M, Rodríguez-Baño J, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(10):962-8.
24. Shaw E, Benito N, Rodríguez-Baño J, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Pallarés MA, Gozalo M, Ruiz-Garbajosa P, Horcajada JP y REIPI/ITUBRAS-GEIH group. Risk factors for severe sepsis in community-onset bacteraemic urinary tract infection: impact of antimicrobial resistance in a large hospitalised cohort, Spain. *J Infect*. 2015;70(3):247-54.
25. van Duin D, Cober E, Richter SS, Perez F, Kalayjian RC, Salata RA, Evans S, Fowler VG Jr, Kaye KS, Bonomo RA. Impact of therapy and strain type on outcomes in urinary tract infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(4):1203-11.
26. Brizendine KD, Richter SS, Cober ED, van Duin D. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infection following solid

organ transplantation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):553-7.

27. Pouch SM, Kubin CJ, Satlin MJ, Tsapepas DS, Lee JR, Dube G, Pereira MR. Epidemiology and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(6):800-9.

28. Qureshi ZA, Syed A, Clarke LG, Doi Y, Shields RK. Epidemiology and Clinical Outcomes of Patients with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteriuria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(6):3100-3104.

29. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *STROBE Initiative. Lancet.* 2017;370:1453-7.

30. (CDER), U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2018. Última visita el 16/10/2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/complicated-urinary-tract-infections-developing-drugs-treatment>.

31. 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;40:373-83.

32. Q Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance Definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36:309-32.

33. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for pseudomonas aeruginosa bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med.* 1989;87:540-6.

34. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–10.

35. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Document M100-S25; twenty-fifth informational supplement, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.

36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 11th Ed. CLSI standard M07, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2018

37. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2002;15;155(2):176-84.

38. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic , Benito N, Giannella M, Gilarranz R, Jeremiah C, Loeches B, Machuca I, Jiménez-Martín MJ, Martínez JA, Mora-Rillo M, Navas E, Osthoff M, Pozo JC, Ramos Ramos JC, Rodríguez M, Sánchez-García M et al. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;24,61(2).

39. Arena F, Henrici De Angelis L, D'Andrea MM, Cannatelli A, Fossati L, Di Pilato V, Giani T, Cavallo R, Rossolini GM. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with hypermucoviscous phenotype: A case report and literature review. *Virulence.* 2017;8(8):1900-1908.

40. Lee CR, Lee JH, Park KS, Jeon JH, Kim YB, Cha CJ, Jeong BC, Lee SH. Antimicrobial Resistance of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;21,7:483.

41. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, Watkins RR, Doi Y, Kaye KS, Fowler VG Jr, Paterson DL, Bonomo RA, Evans S y Group. Antibacterial Resistance Leadership. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis.* 2018;6,66(2):163-171.

42. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, Menichetti F, Viscoli C, Campoli C, Venditti M, De Gasperi A, Mularoni A, Tascini C, Parruti G, Pallotto C, Sica S, Concia E, Cultrera R, De Pascale G. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2019;18,68(3):355-364.

43. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, Cornely OA, Solomkin J, Bhowmick T, Bishara J, Daikos GL, Felton T, Furst MJL, Kwak EJ, Menichetti F, Oren I, Alexander EL, Griffith D, Lomovskaya O, Loutit J, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):439-455.

44. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, Castón JJ, Guzman-Puche J, Torre-Giménez J, Kindelán L, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Torre-Cisneros J. Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1204-1210.
45. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, Venditti M, Tumbarello M, Daikos G, Pintado V, Doi Y, Tuon FF, Karaiskos I, Machuca I, Schwaber MJ, Azap ÖK, REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(10):1362-1371.
46. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Rivera-Espinar F, Cano A, Gracia-Ahufinger I, Guzman-Puche J, Marfil-Pérez E, Pérez-Nadales E, Castón JJ, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson D, Pascual Á, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Torre-Cisneros J y REIPI/ESGBIS/. External validation of the INCREMENT-CPE mortality score in a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia cohort: the prognostic significance of colistin resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(4):442-448.

09

TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*.

	Total	No-Kp-KPC	Kp-KPC	P
Número de casos	142	96	46	
Demográficos				
Edad, mediana (p25-75)	78 (68-83)	75 (64-84)	79 (75-83)	0.12
Sexo femenino	81 (57)	54 (56.2)	27 (58.7)	0.78
Situación previa				
Residente en institución	30 (21.1)	20 (20.8)	10 (21.7)	0.90
Días de hospitalización en los 6 meses previos, mediana (p25-75)	12 (5-25)	8 (5-18)	24 (10-37)	<0.001
Colonización rectal previa por KPC-Kp	ND	ND	13 (28.3)	
Comorbilidades:				
Insuficiencia renal crónica	43 (30.3)	29 (30.2)	14 (30.4)	0.9
Hemodiálisis	7 (4.9)	7 (7.3)	0 (0)	0.09
Trasplante de órgano sólido	11 (7.7)	10 (10.4)	1 (2.2)	0.10
Diabetes mellitus	69 (48.6)	43 (44.8)	26 (56.5)	0.19
Insuficiencia cardíaca crónica	51 (35.9)	35 (36.5)	16 (34.8)	0.84
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (p25-75)	4 (2-6)	3 (2-5)	6 (4-8)	<0.001
Cirugía la semana previa	10 (7)	9 (9.4)	1 (2.2)	0.16
Tratamiento antibiótico el mes previo.	65 (45.8)	35 (36.5)	30 (65.2)	0.001
Características clínicas de la ITU				
Adquisición				
Comunidad	54 (38)	44 (45.8)	10 (21.7)	0.06
Asociada a cuidados sanitarios	23 (16.2)	16 (16.7)	7 (15.2)	0.82
Nosocomial	65 (45.8)	36 (37.5)	29 (63)	0.004
Unidad al diagnóstico				
Médica	117 (82.4)	74 (77.1)	43 (93.5)	0.01
Quirúrgica	12 (8.5)	10 (10.4)	2 (4.3)	0.33
Unidad de Cuidados Intensivos	13 (9.2)	12 (12.5)	1 (2.2)	0.06
Infección de tracto urinario complicada				
Pielonefritis	104 (73.2)	66 (68.8)	42 (91.3)	0.003
Catéter urinario la semana previa	13 (9.2)	8 (8.3)	5 (10.9)	0.75
Obstrucción o retención	82 (57.7)	47 (49)	35 (76.1)	0.002
Procedimientos urinarios el mes previo	14 (9.9)	10 (10.4)	4 (8.7)	1
Bacteriemia al diagnóstico	19 (13.4)	13 (13.5)	6 (13)	0.93
Índice de bacteriemia de Pitt, mediana (p25-75)*	21 (14.8)	10 (10.4)	11 (23.9)	0.034
Shock séptico al diagnóstico	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-3)	0.13
Insuficiencia renal aguda	24 (16.9)	18 (18.8)	6 (13)	0.39
	60 (42.3)	40 (41.7)	20 (43.5)	0.83
Características microbiológicas				
Fenotipo de <i>Klebsiella pneumoniae</i>				
Cepa salvaje	62 (43.7)	62 (64.6)	0 (0)	
Productor de BLEEs	34 (23.9)	34 (35.4)	0 (0)	
Productor de KPC	46 (32.4)	0 (0)	46 (100)	
Resistencia <i>in vitro</i>				
Fosfomicina	32 (22.5)	17 (17.7)	15 (32.6)	0.04
Gentamicina	8 (5.6)	7 (7.3)	1 (2.2)	0.43
Colistina	47 (33.1)	6 (6.2)	41 (89.1)	<0.001
Meropenem	48 (33.8)	2 (2.1)	46 (100)	<0.001
Tratamiento				
Tratamiento empírico inapropiado	71 (50.0)	37 (38.5)	34 (73.9)	<0.001
Tratamiento dirigido combinado	24 (17.8)	13 (13.5)	11 (23.9)	0.12
Pronóstico				
Fracaso clínico el día 21	34 (23.9)	15 (15.6)	19 (41.3)	0.001
Fracaso microbiológico el día 14 (n= 68)	8/68 (11.8)	5/42 (11.9)	3/26 (11.5)	1
Mortalidad cruda el día 30	33 (23.2)	15 (15.6)	18 (39.1)	0.002
Recurrencia después de curación	7/108 (6.5)	5/81 (6.2)	2/27 (7.4)	1

Todos los datos son expuestos en n (%) excepto otras indicaciones. P25-75: Percentil 25-75; No-Kp-KPC: Aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* no productor KPC; Kp-KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC; Kp: *Klebsiella pneumoniae*; ND, no disponible; ITU Infección de tracto urinario; BLEEs: Betalactamasa de espectro extendido.

* El Índice de bacteriemia de Pitt se aplicó a todos los pacientes con criterios de sepsis y/o bacteriemia; en todos los demás pacientes la puntuación adjudicada fue de 0.

TABLA 2. ANÁLISIS CRUDO Y AJUSTADO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE DIFERENTES VARIABLES E INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE KPC.

Variable	Cohorte global de Kp		Análisis crudo	
	No-Kp-KPC (n= 96)	Kp-KPC (n=42)	OR (95% IC)	p
Sexo femenino	54 (56.2)	27 (58.7)	1.10 (0.54-2.25)	0.78
Residencia en institución	20 (20.8)	10 (21.7)	1.05 (0.44-2.48)	0.90
Días hospitalización en los 6 meses previos, mediana (p25-75)	8 (5-18)	24 (10-37)	1.04 (1.02-1.07)	<0.001
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (p25-75)	3 (2-5)	6 (4-8)	1.55 (1.30-1.84)	<0.001
Cirugía la semana previa	9 (9.4)	1 (2.2)	0.21 (0.02-1.74)	0.15
Tratamiento antibiótico el mes previo*	35 (36.5)	30 (65.2)	3.26 (1.56-6.81)	0.002
Catéter urinario la semana previa	47 (49)	35 (76.1)	3.31 (1.51-7.28)	0.003
Shock séptico al diagnóstico	18 (18.8)	6 (13)	0.65 (0.23-1.76)	0.39

Variable	Análisis ajustado a		OR (95% IC)	p
	No-Kp-KPC (n= 96)	Kp-KPC (n=42)		
Sexo femenino				
Residencia en institución				
Días de hospitalización en los 6 meses previos, mediana (p25-75)			1.04 (1.01-1.07)	0.004
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (p25-75)			1.65 (1.34-2.02)	<0.001
Cirugía la semana previa				
Tratamiento antibiótico el mes previo*			4.51(1.66-12.29)	0.003
Catéter urinario la semana previa			2.88 (1.03-8.00)	0.04
Shock séptico al diagnóstico				

Todos los datos son expuestos en n (%) excepto otras indicaciones Kp: aislamiento de *Klebsiella pneumoniae*; P25-75: Percentil 25-75; No-Kp-KPC: Aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* no productor KPC; Kp-KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC; OR, odds ratio; IC: intervalo de confianza.
 * No se observaron diferencias cuando se analizaron los subgrupos de antibióticos.
 a Área bajo la curva ROC (AUROC) = 0.883

TABLA 3. ANÁLISIS CRUDO Y AJUSTADO DE LA ASOCIACIÓN DE LA ETIOLOGÍA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE KPC CON FRACASO CLÍNICO EL DÍA 21 EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*.

	Curación clínica	Fracaso clínico	Análisis crudo	
	108 (76.1)	34 (23.9)	OR (95% CI)	p
Etiología Kp-KPC	27 (25)	19 (55.9)	3.8 (1.69-8.49)	0.001
Sexo femenino	56 (51.9)	25 (73.5)	2.58 (1.10-6.03)	0.02
Índice de comorbilidad de Charlson, 4 (2-6) mediana (p25-75)		5 (3-8)	1.15 (1.01-1.30)	0.02
ITU Nosocomial	53 (49.1)	12 (35.3)	0.75 (0.50-1.12)	0.16
ITU Complicada	81 (75)	25 (79.4)	1.28 (0.50-3.28)	0.60
Índice de bacteriemia de Pitt*, mediana (p25-75)	1 (0-2)	2 (1-3)	1.51 (1.15-1.98)	0.003
Tratamiento empírico inapropiado	48 (44.4)	23 (67.6)	2.61 (1.16-5.89)	0.02
Tratamiento dirigido combinado	18 (16.7)	6 (17.6)	1.07 (0.38-2.96)	0.89

	Análisis ajustado (Modelo 1)a		Análisis ajustado (Modelo 2)b	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Etiología Kp-KPC	2.73 (1.03-7.22)	0.04		
Sexo femenino	2.91 (1.15-7.35)	0.02	2.97 (1.17-7.52)	0.02
Índice de comorbilidad Charlson, mediana (p25-75)	1.10 (0.94-1.29)	0.21	1.16 (1.01-1.34)	0.03
ITU Nosocomial				
ITU Complicada				
Índice de bacteriemia de Pitt*, mediana (p25-75)	1.52 (1.14-2.04)	0.004	1.56 (1.17-2.08)	0.02
Tratamiento empírico inapropiado			2.51 (1.03-6.12)	0.04
Tratamiento dirigido combinado				

Todos los datos son expuestos en n (%) excepto otra indicación. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; Kp-KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC; p25-75: percentil 25-75; ITU: infección de tracto urinario. * El índice de bacteriemia de Pitt se aplicó a todos los pacientes con sepsis y/o bacteriemia; para el resto de pacientes la puntuación adjudicada fue de 0.

a Modelo ajustado con variable Kp-KPC y sin tratamiento empírico inapropiado.

b Modelo ajustado sin variable Kp-KPC y con tratamiento empírico inapropiado.

TABLA 4. ANÁLISIS CRUDO Y AJUSTADO DE LA ASOCIACIÓN DE LA ETIOLOGÍA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE KPC Y MORTALIDAD CRUDA EL DÍA 30 EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*.

Variables	Vivos	Éxitus	Análisis crudo	
	96 (67.6)	46 (32.4)	HR (95% IC)	p
Etiología Kp-KPC	28 (25.7)	18 (54.5)	2.83 (1.42-5.63)	0.003
Sexo femenino	55 (50.5)	26 (78.8)	3.23 (1.40-7.45)	0.006
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (p25-75)	4 (2-6)	6 (4-8)	1.13 (1.03-1.24)	0.007
ITU Nosocomial	52 (47.7)	13 (39.4)	0.86 (0.60-1.22)	0.39
ITU Complicada	83 (76.1)	25 (75.8)	0.95 (0.43-2.11)	0.91
Bacteriemia al diagnóstico	14 (12.8)	7 (21.2)	1.70 (0.73-3.92)	0.21
Índice de bacteriemia de Pitt*, mediana (p25-75)	1 (0-2)	2 (1-3)	1.37 (1.18-1.59)	<0.001
Tratamiento empírico inapropiado	49 (45)	22 (66.7)	2.10 (1.02-4.34)	0.04
Tratamiento dirigido combinado	18 (16.5)	6 (18.2)	1.08 (0.44-2.61)	0.86

	Análisis ajustado (Modelo 1)a		Análisis ajustado (Modelo 2)b	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Etiología Kp-KPC	1.87 (0.83-4.23)	0.13		
Sexo femenino	3.43 (1.47-7.99)	0.004	3.46 (1.49-8.04)	0.004
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (p25-75)	1.12 (0.99-1.26)	0.05	1.15 (1.04-1.28)	0.005
ITU Nosocomial				
ITU Complicada				
Bacteriemia al diagnóstico				
Índice de bacteriemia de Pitt*, mediana (p25-75)	1.40 (1.19-1.65)	<0.001	1.42 (1.21-1.68)	<0.001
Tratamiento empírico inapropiado			1.99 (0.94-4.21)	0.07
Tratamiento dirigido combinado				

Todos los datos son expuestos como n (%) excepto otra indicación. HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; Kp-KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC; p25-75: percentil 25-75; ITU: infección de tracto urinario. * El Índice de bacteriemia de Pitt fue aplicado a todos los pacientes con criterios de sepsis y/o bacteriemia. Para el resto de pacientes la puntuación adjudicada fue de 0.

a Modelo ajustado con variable Kp-KPC y sin tratamiento empírico inapropiado.

b Modelo ajustado sin variable Kp-KPC y con tratamiento empírico inapropiado.

TABLA 5. ANÁLISIS CRUDO Y AJUSTADO DE LAS ASOCIACIONES ENTRE DIFERENTES VARIABLES Y BACTERIEMIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*.

		Análisis crudo		
	No bacteriemia(n=121)	Bacteriemia(n=21)	OR (IC 95%)	p
Etiología Kp-KPC	35 (28.9)	11 (52.4)	2.70 (1.05-6.93)	0.03
Edad	78 (68-83.5)	75 (68-83)	0.99 (0.96-1.02)	0.80
Sexo femenino	69 (57)	12 (57.1)	0.99 (0.39-2.56)	0.99
Residente en institución	26 (21.5)	4 (19)	0.86 (0.26-2.77)	0.80
Días de hospitalización en los 6 meses previos, mediana (p25-75)	10 (5-24)	17 (8-37.5)	1.01 (0.99-1.04)	0.24
Índice comorbilidad de Charlson, mediana (p25-75)	4 (2-6)	6 (4.5-7)	1.17 (1.01-1.35)	0.02
Tratamiento antibiótico mes previo	53 (43.8)	12 (57.1)	1.7 (0.67-4.36)	0.26
Adquisición nosocomial	51 (42.1)	14 (66.7)	1.65 (1.01-2.70)	0.04
Infección tracto urinario complicada	89 (73.6)	15 (71.4)	0.89 (0.32-2.51)	0.83
Tratamiento empírico	63 (52.1)	8 (38.1)	0.56 (0.21-1.46)	0.24

		Análisis ajustado	
		OR (IC 95%)	p
Etiología Kp-KPC		1.51 (0.49-4.66)	0.46
Edad			
Sexo femenino			
Residente en institución			
Días de hospitalización en los 6 meses previos, mediana (p25-75)			
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (p25-75)		1.12 (0.95-1.33)	0.15
Tratamiento antibiótico el mes previo			
Adquisición nosocomial		1.54 (0.92-2.56)	0.09
Infección de tracto urinario complicada			
Tratamiento empírico			

Todos los datos son expuestos como n (%) excepto otra indicación. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; Kp-KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC; p25-75: percentil 25-75.

TABLA 6. PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE KPC (N=40) TRATADA CON FOSFOMICINA, GENTAMICINA O COMBINACIÓN

	Fosfomicina (23 casos)	Pa	Gentamicina (28 casos)	Pb	Combinación (11 casos)	Pc
Fracaso clínico el día 21	6 (26.1)	0.31	10 (35.7)	0.71	3 (27.3)	1
Mortalidad cruda el día 30	6 (26.1)	0.53	(28.6)	1	2 (18.2)	0.45
Fracaso microbiológico día 14 (n=26)	2/26 (14.3)	1	2/26 (10.5)	1	1/7 (14.3)	1
Recurrencia después de curación microbiológica en 3 meses (n=2).	1 (4.3)	1	1 (3.6)	1	0 (0)	1

a Fosfomicina vs. No Fosfomicina

b Gentamicina vs. No Gentamicina.

c Monoterapia vs. Terapia combinada

10

MATERIAL SUPLEMENTARIO

DOCUMENTO SUPLEMENTARIO 1. CHECKLIST DE ACUERDO CON DOCUMENTO STROBE.

Título y resumen	<ul style="list-style-type: none"> · Indicar el diseño del estudio con un término común en título o resumen · Aportar información resumida en el resumen los resultado principales 	<ul style="list-style-type: none"> · El diseño del estudio se refirió en el resumen · Se aportó información en el resumen de los resultado principales
Introducción/justificación	Explica la evidencia científica previa y el interés del estudio	El conocimiento científico previo y el interés del mismo está expuesto
Objetivos	Detallar los objetivos incluyendo la hipótesis de trabajo	Tanto la hipótesis como los objetivos son expuestos en el trabajo
Diseño del estudio	Presentar inicialmente los elemento claves del diseño	En el apartado material y métodos en el primer párrafo se incluye los elementos clave del diseño
Escenario	Describe el escenario, localización y datos relevantes, incluyendo los periodos de reclutamiento, seguimiento, exposición y recolección de datos	Explicado en Material y Métodos
Participantes	<ul style="list-style-type: none"> · Aportar criterios detallados y legibles, fuente y método de selección de participantes. Describir el seguimiento · Para estudios apareados aportar el criterio de apareamiento e incluir el número de expuestos y no expuestos. 	<ul style="list-style-type: none"> · Explicado en Material y Métodos · Estudio no apareado
Variables	Definir claramente todas las variables resultado, exposición, predictores, potenciales factores de confusión o efectos modificadores. Aportar si precisa criterios diagnósticos	Explicado en Material y Métodos
Fuente de los datos	Para cada variable de interés, aportar la fuente de los datos y la metodología de medición. Describir los métodos de comparación entre los grupos	Explicado en Material y Métodos. Los mismos métodos de recogida de datos fue utilizado
Sesgos	Describir las acciones para controlar sesgos	<p>Sesgos de selección: Se incluyeron casos consecutivos.</p> <p>Sesgo de información: Se utilizaron variables bien definidas. Control de la exposición durante el tiempo de riesgo</p>
Tamaño del estudio	Explicar cómo se calcula el tamaño del estudio	Se incluyeron casos consecutivos en un espacio temporal concreto
Variables cuantitativas	Explicar cómo se procesaron las variables cuantitativas. En caso de agrupación cual fue el criterio	Las variables cuantitativas fueron descritas con el valor absoluto y su proporción
Métodos estadísticos	<ul style="list-style-type: none"> · Describe todos los métodos estadísticos incluyendo aquellos que se utilizaron para las variables confusoras · Describir los métodos empleados para analizar subgrupos · Explicar cómo se procesaron los datos perdidos · Describir como se procesaron las pérdidas de seguimiento · Describir la sensibilidad de los análisis 	<ul style="list-style-type: none"> · Explicado en Material y Métodos · No se analizaron subgrupos · Una variable de exclusión fue imposibilidad para incluir las variables del estudio · No pérdidas de pacientes por problemas en el seguimiento · Explicado en Material y Métodos

Participantes	<ul style="list-style-type: none"> · Aportar las características de los participantes aportando información sobre la exposición y potenciales factores de confusión. · Indicar el flujo de participantes · Resumir el tiempo de seguimiento (ej. tiempo de media) 	<ul style="list-style-type: none"> · Expuesto en Tabla 1 · Descrito en gráfica de flujo de participantes · Toda la información hasta el alta estuvo disponible
Datos descriptivos	Aportar el número de variables resultado y resumir el periodo temporal	Tabla 1
Resultados principales	<ul style="list-style-type: none"> · Aportar datos no ajustados, si es aplicable, variables confundentes y su precisión (ej. 95% intervalo de confianza). Aclarar cuales fueron la variables confundentes y el criterio · Aportar los límites de la categorización de variables continuas · Si fuera relevante, considerar trasladar el riesgo relativo estimado en riesgo absoluto para mejor comprensión temporal 	<ul style="list-style-type: none"> · Incluido en Material y Métodos, Resultados y Tablas 2, 3, 4 y 5 · No se categorizaron variables continuas · No realizado/no aplicable
Datos de resultados	Aportar los datos resultado y resumirlos	Tabla 1
Otros análisis	Aportar los análisis realizados. Ej. análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad	Especificado en Material y Métodos y Resultados
Resultados claves	Resumir los resultados clave relativos a los objetivos del estudio	Incluido en Resumen y en Discusión
Limitaciones	Discutir las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta, fuentes y potenciales sesgos o imprecisiones. Discutir la magnitud y dirección	Incluido en Discusión
Interpretación	Aportar interpretación cautelosa sobre los resultados considerando los objetivos, limitaciones, múltiples análisis, similares resultados de otros estudios o relevancia de la evidencia.	Incluido en Discusión
Generalización/impacto	Discutir la generabilidad (validez externa) de los resultados	Incluido en Discusión
Financiación	Aportar las fuentes de financiación, el rol de los conflictos de intereses, si es preciso, para el artículo original	Incluido. Apoyo por personal de red REIPI

DOCUMENTO SUPLEMENTARIO 2. DOCUMENTO DE RECOGIDA DE DATOS.

Hoja de recogida de datos _ Estudio KPC

- NºIdentificación paciente:
- Paciente: NHC: Edad:____ Sexo:____
- Nº de Cepa(s):
- Fecha ingreso hospitalario:
- Fecha primer aislamiento microbiológico (resultado y localización):
- Fecha diagnóstico infección (Fecha de salida):
- Fecha seguimiento a los 30 días:
- Fecha exitus:
- Fecha de alta
- Días de ingreso Hospitalario.
- Días de tiempo en riesgo (días de ingreso hospitalario últimos 6 meses):
- Colonización conocida previa a infección: SI / NO
- **Foco de la colonización:** respiratorio urinario
rectal abdominal
- P- catéter Exudado herida Qx Piel – p.blandas
- Colonización durante el ingreso: SI / NO
- UCI: si/no
- Unidad de ingreso al diagnóstico de la **Infección:**
- **Unidad de ingreso:** Médica / Quirúrgica / UCI
- **Origen Infección:** Comunitaria Nosocomial IRAS
- **Hemocultivos positivos independiente de foco:** SI / NO

I.CHARLSON

Puntos Enfermedades

1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad vascular periférica Demencia Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad del tejido conectivo Enfermedad ulcerosa Enfermedad hepática leve Diabetes
2	Hemiplejía Enfermedad renal moderada o severa Diabetes con afectación en órgano diana Cualquier tumor Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática severa
6	Tumor sólido metastásico SIDA

PITT (al ingreso). Índice de Bacteriemia de Pitt

Puntos Enfermedades

2	Temperatura 35 o \geq 40°C
1	35.1-36° o 39.9 °C
0	36.1-38.9° C
2	Hipotensión Descenso de la TA s y d de 30 a 20 respectivamente, amins o PAS < 90
2	Ventilación mecánica
4	Fracaso cardíaco
0	Estado mental Alerta
1	Desorientación
2	Estupor
4	Coma

Otras Enfermedades de base

- Cirugía mayor 3 meses previos
- DM
- Neoplasia
- Trasplante órgano sólido
- Enfermedad renal crónica (Acl<60) Hemodialisis
- HIV
- Insuficiencia cardiaca
- HTA
- EPOC

Aspectos epidemiológicos

- Ingresos previos 3 meses
- Hospitales de día / centros de diálisis
- Residencia de ancianos

Antecedentes Episodio

Antibioterapia mes previo (+ de 2 días de duración de ATB)

- Quinolonas
- Cefalosporinas (se excluye cefazolina)
- PIP/TAZ
- Imipenem
- Meropenem
- Ertapenem
- Amoxi-clavulánico
- Aminoglucósidos
- Fosfomicina
- Tigeciclina
- Otros

Semana previa a la infección:

- Ventilación mecánica:
- CVC
- Nutrición parenteral
- Cirugía semana previa:

Episodio Infección

- Presentación clínica: Cistitis / Pielonefritis
- ITU complicada: (pielonefritis, catéteres y malformaciones vía urinaria): SI / NO
- Catéter urinario 7 días previos SI / NO
- Pielonefritis SI / NO
- Patología de la vía urinaria: Síndromes obstructivos, malformaciones vía urinaria, nefrolitiasis
- Insuficiencia renal

- Procedimientos urológicos 7 días previos
- Situación al inicio: SHOCK SÉPTICO: si/no
- Insuficiencia renal al diagnóstico: SI/NO
- Bacteriemia asociada: SI/NO
- Índice de PIT:

Microbiología

TIGE | GENTA | FOSFO | COLI | MINO | piP/ta | IMIP | MEROP | AMIK | TOBR | CIP | AMO | A/C | CEFTA | CEFE | ERT

CMI

Recordar que en la base de datos tenemos que definir si es S o R o I según EUCAST
 Para fosfomicina CLSI <64 S
 Gentamicina EUCAST genta 2-4 (CLSI 4-8)

Tratamiento empírico utilizado

Pauta	Dosis	Duración

Tratamiento empírico apropiado: si/no

Tratamiento Dirigido con antibiograma

Duración hasta inicio de tratamiento dirigido desde el diagnóstico de la infección (tiempo desde la fecha de salida en micro hasta cambio a terapia dirigida):
 Fármacos tratamiento dirigido:

Pauta	Dosis	Duración

Monoterapia: SÍ / No Doble terapia combinada: SÍ / NO
 Duración del tratamiento dirigido:
 Motivo finalización:
 Curación clínica
 Mejoría clínica
 Fracaso Clínico
 Intolerancia

Resultados

Variable	14 días	30 días
Curación Microbiología		
Curación Clínica:		
Mortalidad cruda: Si / No		
Mortalidad atribuible: Si / No		
	3 meses	Resistencia ¿ATB previo?

Recurrencia Si / No

Complicaciones

- Reacciones adversas
- Disfunción renal.
- Hipersensibilidad
- Na (hipernatremia)
- K (hipopotasemia)

DEFINICIONES (y su equivalencia en la base de datos INCREMENT):

Intolerancia: Suspensión del tratamiento por reacciones adversas

Mejoría clínica = Mejoría: control parcial o resolución de los signos y síntomas relacionados con la infección, o resolución, aunque el tratamiento antibiótico aún es necesario

Fracaso clínico = No mejoría o deterioro: situación clínica calificada como igual o peor en comparación con la que tenía el paciente al diagnóstico de la bacteriemia.

Curación clínica = Curación: resolución de todos los signos y síntomas relacionados con la infección.

Muerte = Muerte del paciente por cualquier razón



TÍTULO DE LA TESIS:

Impacto del tratamiento empírico inapropiado en el pronóstico de la infección de trato urinario por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC

DOCTORANDO/A: JORGE RODRÍGUEZ GÓMEZ

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

Evolución y desarrollo de la tesis.

La hipótesis de investigación establecida en el plan de análisis inicial por el doctorando en el periodo lectivo 2014-15, ha evolucionado según el desarrollo de la investigación. A pesar de que la muestra de pacientes con infección urinaria por *Klebsiella pneumoniae* Kp-KPC era de interés, teniendo en cuenta las series descritas en el a bibliografía, no tenía el tamaño suficiente para encontrar conclusiones sólidas sobre el tratamiento dirigido con fosfomicina. Observando los resultados preliminares, se decidió enfatizar en el aspecto del impacto del tratamiento antibiótico empírico en el curso clínico de pacientes con infección de tracto urinario por *Klebsiella pneumoniae*. Los análisis finales demostraron que el mayor fracaso clínico en los pacientes con infección de tracto urinario con ITU por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC estaba relacionado de manera independiente con la mayor tasa de tratamiento empírico inadecuado en este grupo.

En lo referente a la actividad formadora desarrollada durante el periodo de investigación, el doctorando ha cumplido con el plan de formación previsto.

Trabajos y publicaciones derivadas de la tesis.

Publicación revista Journal of Infection: Se procedió al envío de un manuscrito inicial a algunas revistas con rechazo a su publicación. Tras realizar una reconfiguración de la mismo y ajustar algunos de los aspectos citados por los revisores, fue finalmente aceptado para su publicación en la revista Journal of Infection. Se trata de una revista de primer decil (9ª de 89 revistas indexadas) con Factor de Impacto por JCR 2018 de 5.099.

Otras publicaciones: Se han publicado durante este periodo resultados relacionados con la investigación en los siguientes congresos nacionales e internacionales:

- Epidemiología y eficacia del tratamiento con fosfomicina intravenosa en dosis altas en la infección del tracto urinario por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemasas. Congreso Nacional Sociedad Española de Medicina Intensiva, Críticos y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Madrid 2017
- Prognosis of urinary tract infections caused by colistin-resistant KPC-*Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance. 9th IMIBIC Young Investigator Meeting. Instituto Maimonides de Investigación Biomédica Córdoba (IMIBIC). Córdoba 2018
- Prognosis of urinary tract infections caused by colistin-resistant KPC-*Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious disease (ECCMID). Madrid. 2018.
- Impact of adequate empirical treatment in patients with urinary tract infection by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* with high level meropenem resistance: an observational study. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious disease (ECCMID). Amsterdam 2019.
- Impacto del tratamiento empírico adecuado en pacientes con infección del tracto urinario por *klebsiella pneumoniae* con alto nivel de resistencia a meropenem. Congreso Nacional Sociedad Española de Medicina Intensiva, Críticos y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Mallorca 2019

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

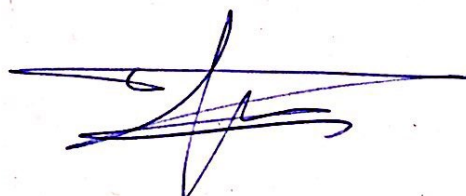
Córdoba, 30 de Octubre de 2019

Firma del/de los director/es



Fdo.: Julián de La Torre Cisneros

Fdo.: Fernando Carlos Rodríguez López



® 2019-2020 | Córdoba



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA