

Mortalidad asociada a bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas resistente a colistina y con alto nivel de resistencia a meropenem: la importancia de la terapia combinada sin colistina y carbapenemas y la eficacia de la descolonización con aminoglucósidos para reducir la infección y la mortalidad en pacientes de alto riesgo.

Mortality associated with bacteremia due to colistin - resistant *Klebsiella pneumoniae* with high - level meropenem resistance: importance of combination therapy without colistin and carbapenems and the efficacy of oral decontamination with aminoglycosides to reduce the risk of mortality and infections in high-risk patients

Programa de doctorado:
BIOMEDICINA

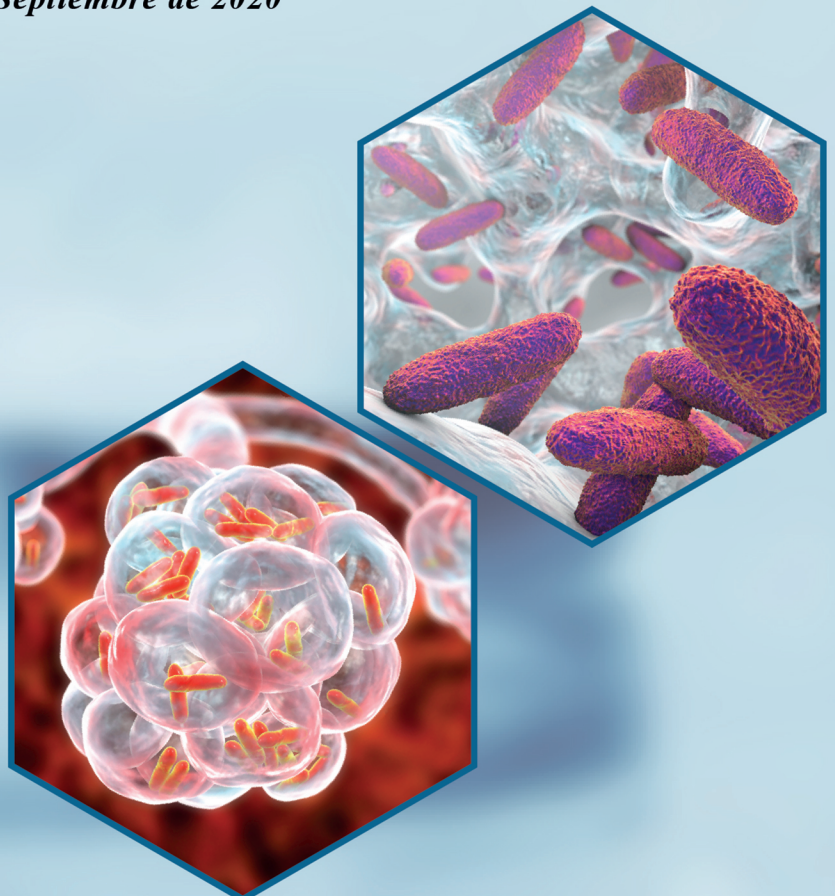
Autor de la tesis:
ISABEL MACHUCA SÁNCHEZ

Directores de la tesis:
Dr. D. Julián de la Torre Cisneros / Dr. D. Jesús Rodríguez Baño

3 de Septiembre de 2020



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA



TITULO: MORTALIDAD ASOCIADA A LA BACTERIEMIA POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS RESISTENTE A COLISTINA Y CON ALTO NIVEL DE RESISTENCIA A MEROPENEM: LA IMPORTANCIA DE LA TERAPIA COMBINADA SIN COLISTINA Y CARBAPENEMAS Y LA EFICACIA DE LA DESCOLONIZACION CON AMINOGLUCOSIDOS PARA REDUCIR LA INFECCION Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE ALTO RIESGO

AUTOR: *Isabel Machuca Sánchez*

© 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

Mortalidad asociada a bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas resistente a colistina y con alto nivel de resistencia a meropenem: la importancia de la terapia combinada sin colistina y carbapenemas y la eficacia de la descolonización con aminoglucósidos para reducir la infección y la mortalidad en pacientes de alto riesgo.

Mortality associated with bacteremia due to colistin - resistant *Klebsiella pneumoniae* with high - level meropenem resistance: importance of combination therapy without colistin and carbapenems and the efficacy of oral decontamination with aminoglycosides to reduce the risk of mortality and infections in high-risk patients

Programa de doctorado:
BIOMEDICINA

Autor de la tesis:
ISABEL MACHUCA SÁNCHEZ

Directores de la tesis:
Dr. D. Julián de la Torre Cisneros / Dr. D. Jesús Rodríguez Baño

2 de Septiembre de 2020



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA



TÍTULO DE LA TESIS:

MORTALIDAD ASOCIADA A BACTERIEMIA POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS RESISTENTE A COLISTINA Y CON ALTO NIVEL DE RESISTENCIA A MEROPENEM: LA IMPORTANCIA DE LA TERAPIA COMBINADA SIN COLISTINA Y CARBAPENEMAS Y LA EFICACIA DE LA DESCOLONIZACIÓN CON AMINOGLUCÓSIDOS PARA REDUCIR LA INFECCIÓN Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE ALTO RIESGO.

DOCTORANDO/A: ISABEL MACHUCA SÁNCHEZ

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

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

Dña. Isabel Machuca Sánchez presenta un trabajo original cuyo objetivo principal de ha sido mejorar el pronóstico de los pacientes con infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en concreto KPC. Para ello la doctoranda ha publicado tres artículos como primera autora en diferentes revistas científicas de reconocido prestigio internacional en el campo de las enfermedades infecciosas (Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Antimicrobial Agents and Chemotherapy and International Journal of Antimicrobial Agents). Además, ha presentado sus resultados en varios congresos y ha colaborado en la publicación de otros trabajos científicos directamente relacionados con la temática de su tesis.

El desarrollo de la tesis le ha permitido adquirir conocimientos científicos y metodológicos que le permiten continuar desarrollando futuros proyectos de investigación.

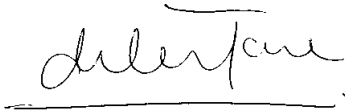
Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 19 de agosto de 2020

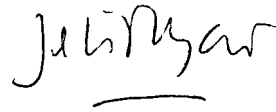
Firma del/de los director/es

Dr. D. Julián de la Torre Cisneros

Dr. D. Jesús Rodríguez Baño

Handwritten signature of Julián de la Torre Cisneros in cursive script, underlined.

Fdo.:

Handwritten signature of Jesús Rodríguez Baño in cursive script, underlined.

Fdo.:

Agradecimientos:

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, Dr. D. Julián de la Torre Cisneros y Dr. D. Jesús Rodríguez Baño, por transmitirme el entusiasmo de la investigación y el rigor científico. Gracias por guiarme en cada una de las etapas de este proyecto.

También quiero agradecer el cariño y la motivación de todos y cada uno de mis compañeros de la Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, así como a mis compañeros del Instituto de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

Quiero hacer mención especial a dos personas, compañeras y amigas, las Dra. Belén Gutiérrez Gutiérrez y Elena Pérez Nadales, por su apoyo e incondicional ayuda depositada en los diferentes trabajos realizados. Sin ellas, probablemente hoy, no pudiera estar escribiendo estas letras.

Y muy en especial a mi familia.

A mis padres, Manuel y Juana Lucía, que me hicieron el regalo más maravilloso de la vida, mis hermanos, José Domingo y Lucía. Agradecerles su confianza depositada en mí, que desde muy pequeña siempre me han mostrado su apoyo incondicional en este largo y arduo camino que es la medicina. No tendré en la vida palabras suficientes para mostrarles mi gratitud por tanto apoyo y amor.

A mi marido Ángel, mi compañero de viaje, y a mi hija, Lucía, por su comprensión ante tantas horas de trabajo que nos han privado de pasar más tiempo juntos. Si en el mundo existieran más personas como tú, Ángel, la vida sería más bonita.

A todos, muchas gracias.

*“Hay reglas sencillas para el uso de la penicilina:
usarla sólo para los microbios que sean vulnerables a ella,
aplicar la dosis indicada y que el tratamiento dure lo
suficiente para eliminar la infección;
siguiendo estas reglas, todos quedarán satisfechos;
de lo contrario,
el resultado será decepcionante”*

Alexander Fleming, 1945

Índice

| | |
|--|------------|
| ABREVIATURAS | 3 |
| ABSTRACT | 5 |
| RESUMEN | 9 |
| INTRODUCCIÓN | 13 |
| 1. IMPACTO CLÍNICO DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA (RAM)..... | 15 |
| 2. RESISTENCIA A CARBAPENEMAS..... | 19 |
| 2.1. <i>Antibióticos carbapenemas: modo de acción, usos y efectos adversos</i> | 20 |
| 2.2. <i>Mecanismos de resistencia a carbapenemas</i> | 23 |
| 3. <i>ENTEROBACTERALES</i> RESISTENTES A CARBAPENEMAS..... | 30 |
| 3.1. <i>Epidemiología global</i> | 31 |
| 3.2. <i>Factores de riesgo de colonización por ERC</i> | 33 |
| 3.3. <i>Manejo de las infecciones por ERC: opciones terapéuticas</i> | 34 |
| 4. INFECCIONES POR <i>K. PNEUMONIAE</i> PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA DEL TIPO KPC..... | 53 |
| 4.1. <i>Prevención</i> | 54 |
| 4.2. <i>Factores de riesgo de infección: el papel de la colonización rectal por KPCKP</i> | 55 |
| 4.3. <i>Estrategias de descolonización intestinal en pacientes colonizados por KPCKP</i> | 57 |
| 4.4. <i>Mortalidad</i> | 59 |
| HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 63 |
| COLECCIÓN DE PUBLICACIONES | 71 |
| 1. ORAL DECONTAMINATION WITH AMINOGLYCOSIDES IS ASSOCIATED WITH LOWER RISK OF MORTALITY AND INFECTIONS IN HIGH-RISK PATIENTS COLONIZED WITH COLISTIN-RESISTANT, KPC-PRODUCING <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> | 75 |
| 2. MORTALITY ASSOCIATED WITH BACTEREMIA DUE TO COLISTIN-RESISTANT <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> WITH HIGH-LEVEL MEROPENEM RESISTANCE: IMPORTANCE OF COMBINATION THERAPY WITHOUT COLISTIN AND CARBAPENEMS..... | 83 |
| 3. EXTERNAL VALIDATION OF THE INCREMENT-CPE MORTALITY SCORE IN A CARBAPENEM-RESISTANT <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> BACTERAEMIA COHORT: THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF COLISTIN RESISTANCE..... | 95 |
| DISCUSIÓN | 103 |
| ÁREA I: LA DESCONTAMINACIÓN ORAL CON AMINOGLUCÓSIDOS SE ASOCIA A UNA DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN Y MORTALIDAD EN PACIENTES DE ALTO RIESGO COLONIZADOS POR <i>K. PNEUMONIAE</i> PRODUCTORA DE KPC Y RESISTENTE A COLISTINA..... | 105 |
| ÁREA II: MORTALIDAD ASOCIADA A BACTERIEMIA POR <i>K. PNEUMONIAE</i> RESISTENTE A COLISTINA Y CON ALTO NIVEL DE RESISTENCIA A MEROPENEM: IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO COMBINADO SIN COLISTINA Y CARBAPENEMAS..... | 111 |
| ÁREA III: VALIDACIÓN EXTERNA DEL SCORE DE MORTALIDAD INCREMENT-CPE EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON BACTERIEMIA POR <i>K. PNEUMONIAE</i> RESISTENTE A CARBAPENEMAS: EL SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA RESISTENCIA A LA COLISTINA..... | 116 |
| CONCLUSIONES | 121 |
| BIBLIOGRAFÍA | 125 |
| ANEXOS | 161 |
| ANEXO 1. OTRAS PUBLICACIONES DERIVADAS DEL TRABAJO DEL DOCTORANDO..... | 163 |
| ANEXO 2. COLABORACIÓN EN LA REDACCIÓN DE DOCUMENTOS DE CONSENSOS..... | 167 |
| ANEXO 3. PARTICIPACIÓN EN CURSOS DE FORMACIÓN CONTINUADA (DOCENTE)..... | 168 |
| ANEXO 4. PARTICIPACIÓN EN DEBATES Y MESAS REDONDAS RELACIONADAS CON EL TRABAJO DEL DOCTORANDO..... | 168 |

ABREVIATURAS

| | |
|--------------|---|
| ARN | Ácido ribonucleico |
| AUROC | Área bajo la curva ROC |
| BGN-MR | Bacilos gram-negativos Multirresistentes |
| BGN-NF | Bacilos gram-negativos No Fermentadores |
| BLEE | β -lactamasa de espectro extendido |
| CAZ-AVI | Ceftazidima-avibactam |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CLSI | Clinical and Laboratory Standards Institute |
| CMI | Concentración mínima inhibitoria |
| DHP-1 | Dehidropeptidasa 1 |
| ECA | Ensayo Clínico Aleatorizado |
| ECDC | Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades |
| EDTA | Ácido etilendiaminotetraacético |
| EMA | Agencia Europea del Medicamento |
| EPC | Enterobacteria productora de carbapenemasa |
| ERC | Enterobacteria resistente a carbapenemas |
| ESCMID-EUCIC | European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-European Committee on Infection Control |
| EUCAST | European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GES | Guiana extended-spectrum β -lactamase enzymes |
| HR | Hazard ratio |
| ICS | Score INCREMENT-CPE |
| IMI | Imipenem-hydrolyzing β -lactamase enzyme |

| | |
|---------|--|
| IMI-REL | Imipenem-Relebactam |
| IMP | Active-on-imipenem metallo- β -lactamase |
| IRAS | Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria |
| KPC | <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemasa |
| KPCKP | <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de KPC |
| MBL | Metallo- β -lactamase o metalo- β -lactamasa |
| MDR | Microorganismos multirresistentes |
| MEM-VAB | Meropenem-vaborbactam |
| NCBI | National Center for Biotechnology |
| NDM | New Delhi metallo- β -lactamase |
| Nmc-A | Non-metallo-carbapenemase-A |
| OMP | Outer membrane protein |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OXA | Oxacillinase type enzyme |
| PBP | Penicilin binding protein o proteína de unión a penicilina |
| PDR | Microorganismos panresistentes |
| PK/PD | Farmacocinética/farmacodinamia |
| RAM | Resistencia Antimicrobiana |
| REIPI | Red Española de Investigación en Patología Infecciosa |
| SARM | <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina |
| SBL | Serine β -lactamase o β -lactamasas de serina |
| SEIMC | Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica |
| SFC | <i>Serratia fonticola</i> carbapenemase |
| SME | <i>Serratia marcescens</i> enzyme |
| TD | Tratamiento de descontaminación Intestinal |
| UCI | Unidad de Cuidados Intensivos |
| VIM | Verona integron-encoded metallo- β -lactamase |
| XDR | Microorganismos extremadamente resist |

ABSTRACT

The main objective of this work has been to improve the prognosis of patients with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections, specifically KPC (KPCKP). The results of our study have been published in different works, which are summarized below.

First, we evaluated the effect of intestinal decontamination treatment (DT) in our cohort of patients colonized by KPCKP. We included 77 patients at high risk of developing infection and colonized by KPCKP, of which 44 patients received DT. The multivariate analysis showed that the use of DT was associated with a decrease in the risk of mortality at 180 days of follow-up (HR 0.18; 95% CI 0.06-0.55) and a decrease in the risk of infection by KPCKP (HR 0.14, 95% CI 0.02-0.83). When we stratified according to the decontamination therapy used, only the use of a decontamination treatment with gentamicin was associated with a decrease in crude mortality (HR 0.15; 95% CI 0.04-0.54), as well as a decrease in the risk of infection by KPCKP (HR 0.86, 95% CI 0.008-0.94) and higher microbiological success (HR 5.67, 95% CI 1.33-24.1). Neomycin / streptomycin treatment was only associated with a decreased risk of crude mortality (HR 0.22, 95% CI 0.06-0.9). Based on the results of our study, our first article concluded that the use of DT with

gentamicin was associated with a decrease in crude mortality and a decrease in the risk of infection in high-risk colonized patients.

Second, we wanted to assess the impact of using a carbapenem-free combination treatment on the management of patients with KPCKP infections. For this we carried out a prospective cohort study in which a total of 104 patients were included; 72 receiving combined treatment were compared with 32 who received monotherapy treatment. In the Cox regression analysis, 30-day follow-up mortality was independently associated with the variable "septic shock" (HR 6.03, 95% CI 1.65-21.9) and the variable "admission in an intensive care unit" (HR 2.87, 95% CI 0.99-8.27). It was interesting to discover that the combined treatment was only associated with a decrease in mortality in patients with septic shock, that is, in the most severe patients (HR 0.14; 95% CI 0.03-0.67).

And finally, after the publication of the INCREMENT-CPE score, which results changed the clinical practice of patients with infections by *Enterobacteriaceae* resistant to carbapenems, we wanted to carry out an external validation of this score in our cohort of patients with bacteremia by KPCKP. The ICS showed an AUROC 0.77 (95% CI 0.68-0.86), the cut-off points of 8 points showed a sensitivity of 96.8% and a specificity of 50.7%. The mortality of high-risk patients was significantly lower in those treated with combination therapy (37.8%) than those treated with monotherapy (68.4%). In this same work we wanted to evaluate the impact of colistin

resistance of our strain. To do this, we compared our patients (with infections due to colistin-resistant KPCKP) with 83 selected cases of patients with carbapenem-resistant, but colistin-susceptible *K. pneumoniae* bacteremia from the INCREMENT cohort. Our study could not demonstrate that colistin resistance was associated with a worse prognosis.

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo ha sido mejorar el pronóstico de los pacientes con infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en concreto KPC (KPCKP). Los resultados de nuestro estudio han sido publicados en diferentes trabajos, los cuales son resumidos a continuación.

En primer lugar, evaluamos el efecto del empleo de un tratamiento de descontaminación intestinal (TD) en nuestra cohorte de pacientes colonizados por KPCKP. Para ello incluimos un total de 77 pacientes de alto riesgo de desarrollar infección y colonizados por dicho microorganismo, de los cuales 44 pacientes recibieron TD. El análisis multivariante mostró que el empleo de un TD se asoció a una disminución del riesgo de mortalidad a los 180 días de seguimiento (HR 0,18; IC 95% 0,06-0,55) y a una disminución del riesgo de infección por KPCKP (HR 0,14; IC 95% 0,02-0,83). Cuando estratificamos en función de la terapia de descontaminación empleado, sólo el empleo de un tratamiento de descontaminación con gentamicina se asoció a una disminución de la mortalidad cruda (HR 0,15; IC 95% 0,04-0,54), así como a una disminución del riesgo de infección por KPCKP (HR 0,86; IC 95% 0,008-0,94) y a un mayor éxito microbiológico (HR 5,67; IC 95% 1,33-24,1). El tratamiento con neomicina/estreptomicina sólo se asoció a una disminución del riesgo de mortalidad cruda (HR 0,22;

IC 95% 0,06-0,9). En base a los resultados de nuestro estudio, nuestro primer artículo concluyó que el empleo de un tratamiento de descontaminación intestinal con gentamicina se asociaba a una disminución de la mortalidad cruda y a una disminución del riesgo de infección en pacientes colonizados de alto riesgo.

En segundo lugar, quisimos evaluar el impacto del empleo de un tratamiento combinado sin carbapenemas en el manejo de los pacientes con infecciones bacteriémicas por KPCKP. Para ello llevamos a cabo un estudio de cohorte prospectivo en el que se incluyeron un total de 104 pacientes, 72 recibieron tratamiento combinado frente a 32 que recibieron tratamiento con monoterapia. En el análisis de regresión de Cox, la mortalidad a los 30 días de seguimiento se asoció de forma independiente con la variable “shock séptico” (HR 6,03, IC 95% 1,65-21,9) y la variable “ingreso en una unidad de cuidados intensivos” (HR 2,87; IC 95% 0,99-8,27). Fue interesante descubrir que el tratamiento combinado sólo se asoció a una disminución de la mortalidad en pacientes con shock séptico, es decir en los pacientes más graves (HR 0,14; IC 95% 0,03-0,67).

Y, por último, tras la publicación del score INCREMENT-CPE, cuyos resultados cambiaron la práctica clínica de los pacientes con infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemas, quisimos realizar una validación externa de dicho score en nuestra cohorte de pacientes con bacteriemia por KPCKP. El ICS mostró un AUROC 0,77 (IC 95% 0,68-

0,86), el punto de corte de 8 puntos mostró una sensibilidad del 96,8% y una especificidad del 50,7%. La mortalidad de los pacientes de alto riesgo fue significativamente menor en los tratados con terapia combinada (37,8%) que los tratados con monoterapia (68,4%). En este mismo trabajo quisimos evaluar el impacto de la resistencia a la colistina de nuestra cepa. Para ello, comparamos nuestros pacientes (con bacteriemia por KPCKP resistente a colistina) con 83 casos seleccionados de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas y procedentes de la cohorte INCREMENT. Nuestro estudio no pudo demostrar que la resistencia a colistina se asociara a un peor pronóstico.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Impacto clínico de la resistencia antimicrobiana (RAM)

Las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes (MDR) constituyen un problema sanitario a nivel mundial, no sólo por la elevada tasa de mortalidad asociada sino por su rápida dispersión, la dificultad de tratamiento y el aumento del coste sanitario que generan¹⁻³.

El *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) informó que, cada año, más de 670.000 pacientes sufren una infección causada por bacterias resistentes a antibióticos en Europa, y aproximadamente unas 33.000 personas/año fallecen por esta causa⁴. Todo ello supone unos costes hospitalarios de 1.100 billones de euros/año⁵.

Desde un punto de vista clínico se han empleado diferentes criterios para definir la multirresistencia antimicrobiana. En una iniciativa conjunta del ECDC y del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de EEUU se consensuaron las definiciones de microorganismos multirresistentes, extremadamente resistentes y panresistentes (**Tabla 1**), en base a los perfiles fenotípicos de resistencia⁶. Desde un punto de vista microbiológico, el desarrollo de un fenotipo de multirresistencia conlleva un proceso biológico complejo. De partida, la adquisición de resistencias a los antibióticos puede originarse por mutación en genes cromosómicos o por adquisición de genes exógenos localizados en estructuras genéticas móviles (plásmidos,

transposones e integrones). Este último mecanismo ha tenido un papel relevante en la rápida diseminación de resistencias. Por otro lado, la dispersión mundial de estos microorganismos multirresistentes se ha asociado con la propagación de los denominados clones de alto riesgo, caracterizados por tener una gran capacidad de persistencia y de transmisión entre los hospedadores⁷. En este escenario, la exposición a antibióticos promueve la selección de las poblaciones bacterianas resistentes en detrimento de las poblaciones sensibles. En ambientes donde la exposición a distintos antibióticos es frecuente (ej. hospitales), las bacterias multirresistentes pueden ser seleccionadas por diferentes tipos de antibióticos o bien un antibiótico puede seleccionar diferentes bacterias multirresistentes⁷.

Tabla 1.

| Definición de microorganismo multirresistente, extremadamente resistente y panresistente (tabla adaptada de Magiorakos y colaboradores)⁶ | |
|--|--|
| Concepto | Definición |
| Multirresistente | No sensible al menos a un antibiótico de ≥ 3 familias antibióticas a las que naturalmente es sensible |
| Extremadamente resistente | No sensible al menos a un antibiótico de todas las familias excepto ≤ 2 familias antibióticas |
| Panresistente | No sensible a ningún antibiótico de ninguna categoría |

La rápida propagación mundial de las bacterias multirresistentes y su enorme impacto clínico y sanitario (prolongación de estancias hospitalarias, aumento de los costes médicos, incremento de la mortalidad), así como su repercusión en otros ámbitos como el veterinario, la seguridad alimentaria y el medio ambiente hace necesario que se aúnen esfuerzos y acciones locales, nacionales y mundiales para su control. En el año 2015, la 68ª Asamblea Mundial de la Salud adoptó el Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos que plasma el consenso mundial acerca del grave peligro

que entraña este fenómeno para la salud humana⁸. Este plan incluía cinco acciones principales: concienciar y sensibilizar a la población acerca de la resistencia a los antimicrobianos, mejorar la vigilancia y la investigación, reducir la propagación de las infecciones mediante medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de las infecciones, optimizar el uso de antibióticos en la atención de la salud humana y animal y aumentar la innovación y la inversión⁸.

A nivel europeo se han financiado iniciativas público-privadas, como el consorcio COMBACTE (*Combatting Bacterial Resistance in Europe*, <https://www.combacte.com/>), que han respondido a esta necesidad de acción. En España, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios elaboró en el año 2016 el "Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos" con el objetivo de reducir la selección y diseminación de las bacterias resistentes mediante un abordaje multidisciplinar que atiende tanto al ámbito humano como el veterinario⁹. Entre las líneas estratégicas se incluían la identificación de medidas alternativas de tratamiento para infecciones por microorganismos multirresistentes y la vigilancia y control de las resistencias a antimicrobianos. En consonancia, la acción investigadora de Red Española de Investigación y Patología Infecciosa (REIPI) tiene dos programas activos: "Antimicrobial Resistance: Knowledge for action" (Programa 1) y "Treatment and management of antimicrobial resistance organisms and

complex infections” (Programa 2). Esta tesis doctoral se enmarca en este último programa de REIPI, y parte del objetivo general de optimizar el manejo clínico de los pacientes que desarrollan infecciones por enterobacterias multirresistentes y evaluar la eficacia y seguridad de los antimicrobianos disponibles en la práctica clínica.

2. Resistencia a carbapenemas

En los últimos años, se ha incrementado el número de bacterias gram-negativas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)¹⁰. Las cepas que producen BLEE, en su mayoría enterobacterias, y en particular *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, son resistentes a todos los antibióticos β -lactámicos con excepción de las carbapenemas, las cefamicinas y las asociaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas¹¹, salvo que coexistan otros mecanismos de resistencia a estos fármacos. La rápida diseminación de los microorganismos productores de BLEE incrementó de forma significativa el uso de carbapenemas para el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos. Esta situación a su vez contribuyó a la diseminación de cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas, β -lactamasas con capacidad de hidrolizar a las carbapenemas¹². Esto nos ha llevado al paradigma actual de la resistencia

extensa y de la panresistencia a antibióticos, lo que representa una grave amenaza para la salud de los pacientes y para la salud pública.

2.1. Antibióticos carbapenemas: modo de acción, usos y efectos adversos

Las carbapenemas son los antibióticos β -lactámicos de mayor espectro, actividad y resistencia a las β -lactamasas, lo que los ha convertido en una opción terapéutica importante para el tratamiento de infecciones serias causadas por *Enterobacterales* resistentes (incluidos los aislados productores de BLEE o sobreproductores de AmpC), anaerobios, *P. aeruginosa*, y *Acinetobacter* spp. Al igual que los demás β -lactámicos, las carbapenemas presentan una alta afinidad por un grupo de proteínas denominadas PBP (*penicilin binding proteins*) que se encuentran dentro de la pared celular bacteriana y que participan en el ensamblaje del peptidoglucano, estructura esencial en la pared celular de las bacterias¹³. La unión del carbapenémico a las PBP hace que la célula experimente una lisis rápida mediada por enzimas autolíticas bacterianas de la pared celular (autolisinas)¹⁰. Para ejercer su acción, las carbapenemas deben atravesar la pared celular, lo que resulta sencillo en el caso de bacterias gram-positivas al no presentar membrana externa, mientras que en bacterias gram-negativas las carbapenemas traspasan la membrana externa a través de porinas inespecíficas denominadas OMP (*outer membrane proteins*).

El primer carbapenémico data del año 1976, la tienamicina, producto del metabolismo de la bacteria gram-positiva *Streptomyces catleya*¹⁴. La inestabilidad química de este compuesto estimuló la búsqueda de derivados análogos que presentaran mayor estabilidad y unos años después, en 1984, se sintetizó y se aprobó un derivado de la tienamicina, el N-forminidoil tienamicina o imipenem¹⁵. Este compuesto fue muy útil desde el punto de vista terapéutico al ser más estable en estado sólido y en solución concentrada, si bien presentaba la desventaja de ser degradado por la enzima dehidropeptidasa 1 (DHP-1), una enzima presente a nivel tubular renal, lo que disminuía los niveles de compuesto en orina y a su vez resultaba en la producción de un metabolito potencialmente nefrotóxico. El desarrollo de la cilastatina, un antagonista competitivo de la DHP-1, y su administración junto con imipenem conseguía prevenir la hidrólisis por DHP-I y reducir la nefrotoxicidad¹⁶. Así, meropenem fue el primer carbapenema que mostró estabilidad frente a DHP-I. Posteriormente se sintetizaron otros carbapenemas para administración parenteral, incluidos ertapenem y doripenem. Hoy en día el imipenem/cilastatin se usa para el tratamiento de una gran variedad de infecciones, incluidas infecciones del tracto urinario e infecciones de vías respiratorias bajas y especialmente aquellas causadas por bacterias resistentes a cefalosporinas. Meropenem no requiere, como se ha comentado, la administración de cilastatina. Comparado con imipenem, meropenem es menos activo frente a bacterias gram-positivas

(especialmente *Enterococcus*) y más activo frente a bacterias gram-negativas¹⁰, destacar que *Proteus mirabilis* tiende a tener CMI más altas para imipenem que para meropenem. En cuanto a doripenem, presenta un espectro de actividad similar al de meropenem, con mayor actividad frente a algunas cepas de *Pseudomonas* resistentes. Ertapenem, presenta menor actividad frente a *P. aeruginosa*, *Enterococcus* y las especies de *Acinetobacter* que imipenem y meropenem (de hecho, no tiene actividad relevante clínicamente frente a estas bacterias), pero tiene una vida media más prolongada lo que permite la administración en una sola dosis diaria. Ertapenem muestra buena actividad frente a *Enterobacterales* y anaerobios por lo que se considera la opción terapéutica de primera línea para el tratamiento empírico de infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad¹⁷. Doripenem, imipenem y meropenem suelen emplearse para tratar infecciones abdominales de alto riesgo de origen nosocomial o comunitario.

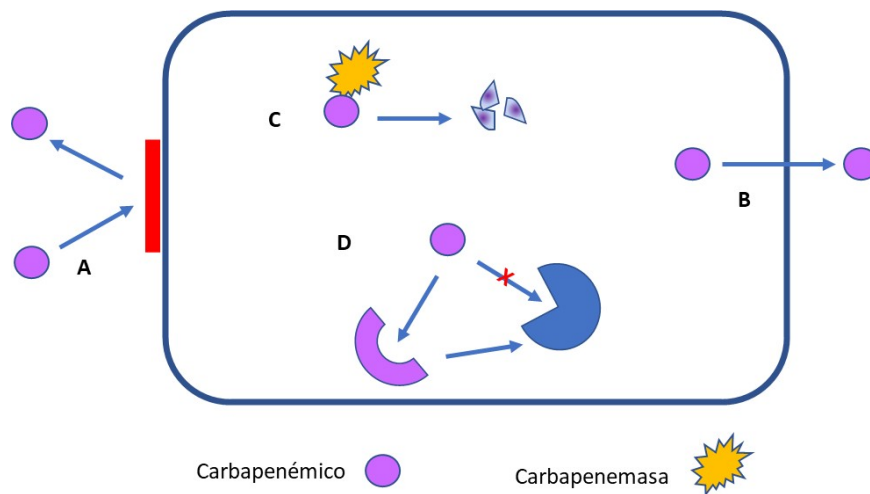
En cuanto a los potenciales eventos adversos, debido a las similitudes estructurales, los pacientes con alergias a otros β -lactámicos pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad cruzada cuando se les administran carbapenemas (aproximadamente 10%)¹⁸. El perfil de toxicidad es similar para todos los carbapenémicos salvo a nivel del sistema nervioso central. La toxicidad neurológica, aunque es rara, es más frecuente tras la administración de imipenem/cilastatina¹⁹. Las reacciones adversas más

comunes son náuseas y vómitos, que ocurren en aproximadamente en 1 a 20% de los pacientes tratados²⁰. Además, se han descrito alteraciones hematológicas como leucopenia, eosinofilia o trombocitosis y bioquímicas como incrementos moderados de transaminasas o prueba de Coombs positiva²⁰.

2.2. Mecanismos de resistencia a carbapenemas

Los mecanismos de resistencia a carbapenemas mejor estudiados incluyen (**Figura 1**): A) alteración de la permeabilidad de la membrana externa mediante la pérdida o modificación de porinas, con la consiguiente reducción en la absorción de los carbapenemas; B) sobreexpresión de bombas de expulsión (eflujo) que bombean el carbapenema fuera de las células; (C) producción de carbapenemasas, capaces de hidrolizar los carbapenemas y otros antimicrobianos; y (D) modificaciones del sitio de unión al antibiótico (proteínas PBP)²¹. En bacterias gram-negativas la resistencia suele ser consecuencia de la asociación de varios mecanismos.

Figura 1. Representación esquemática de los mecanismos principales de resistencia a carbapenemas. (A) Reducción de la permeabilidad celular; (B) Expresión de bombas de eflujo inespecíficas; (C) Producción de enzimas tipo β -lactamasa; (D) Modificaciones del sitio diana.



2.2.1. Resistencia mediada por porinas

Las porinas forman canales proteicos en la membrana externa de las bacterias gram-negativas que permiten el transporte de moléculas hidrofílicas desde el medio externo al espacio periplasmático²². Así, las carbapenemas difunden al espacio periplasmático a través de las porinas y allí interactúan con sus moléculas diana, las PBP. Las bacterias pueden limitar la entrada de las carbapenemas al espacio periplásmico mediante alteraciones en los genes que codifican las porinas o alteraciones en su expresión²². Por ejemplo, el principal mecanismo de resistencia a imipenem en aislados de *P. aeruginosa* consiste en la desregulación del gen que codifica la porina OrpD²³. También se ha observado que la expresión alterada en las porinas OmpK35 y OmpK36

se asocia a una elevada tasa de resistencia a ertapenem en aislados de *K. pneumoniae*²⁴.

2.2.2. Resistencia mediada por sobreexpresión de bombas de eflujo

Las bombas de eflujo son estructuras proteicas capaces de expulsar del citoplasma compuestos tóxicos para las bacterias, incluido los antibióticos²⁵. Los genes que codifican estas proteínas pueden estar localizados en el cromosoma bacteriano o bien en elementos genéticos transmisibles como los plásmidos²⁵.

Las bacterias gram-negativas como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* son bien conocidas por su resistencia a los antibióticos β -lactámicos mediada por bombas de eflujo²⁶. Por ejemplo, en *P. aeruginosa*, la sobreexpresión de bombas de expulsión (especialmente MexAB-OprM) contribuye a elevado nivel de resistencia intrínseca a diversos antibióticos en esta especie²⁷. Asimismo, en *A. baumannii*, las bombas de eflujo están asociadas a la resistencia frente a una amplia clase de antibióticos, tales como imipenem y tigeciclina²⁸.

2.2.3. Resistencia mediada por enzimas

Es el mecanismo de resistencia que plantea mayor amenaza en la actualidad, ya que estas enzimas pueden inactivar la mayoría de los β -

lactámicos y están codificadas por genes transportados en transposones, plásmidos u otros elementos genéticos móviles, que pueden transferirse horizontalmente a otras especies bacterianas²⁹. Debido a su capacidad para hidrolizar carbapenemas se conocen con el nombre de carbapenemasas²⁹.

Basándose en su estructura molecular, las carbapenemasas pertenecen a tres de las cuatro clases de β -lactamasas descritas por Ambler: clase A (penicilinasas), B (metaloenzimas) y D (oxacilinasas) (**Tabla 2**). Las de clase B o metalo- β -lactamasas (MBL) se caracterizan por presentar un ión (o iones) de Zinc en su sitio activo³⁰. Las de clase A y D poseen un residuo de serina en su sitio activo, por lo que a su vez se conocen como serín- β -lactamasas (SBL)³⁰. Inhibidores de las β -lactamasas como el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam pueden inhibir algunas SBL pero no las MBL. Las MBL son inhibidas por iones metálicos como el EDTA o el ácido dipicolínico entre otros (ninguno de ellos aprobados para su uso clínico hasta la fecha)¹⁰.

Las carbapenemasas más relevantes desde el punto de vista clínico y epidemiológico son las carbapenemasas de clase A del tipo KPC y las de clase B o MBL del tipo NDM, IMP y VIM³¹. Aunque en los últimos años ha aumentado la prevalencia y diseminación de carbapenemasas clase D (principalmente OXA-48)¹², siendo esta última la más frecuente en España.

2.2.3.1. Carbapenemasas de clase A

Las carbapenemasas de clase A incluyen a KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), Nmc-A (*non-metallo-carbapenemase-A*), IMI (*imipenem-hydrolyzing β -lactamase*), SFC (*Serratia fonticola carbapenemase*), SME (*Serratia marcescens enzyme*), GES (*Guiana extended spectrum*) y BIC³¹.

Las β -lactamasas con actividad carbapenemasa pueden estar codificadas en cromosomas o plásmidos. Las enzimas codificadas por plásmidos incluyen KPC y GES³¹. Salvo las KPCs, la detección del resto de carbapenemasas de clase A es relativamente infrecuente³¹. SME han sido detectadas en aislados de *Serratia marcescens*³², IMI y Nmc-A en aislados de *Enterobacter*^{33,34}, BIC en aislados de *P. fluorescens*, y por último, las GES han sido descritas en aislados de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *A. baumannii*³¹.

Las carbapenemasas del tipo KPC tienen la capacidad de hidrolizar todos los β -lactámicos. Además, las cepas portadoras del gen *bla*_{KPC} suelen ser portadoras de determinantes resistencia a otros antibióticos como fluoroquinolonas, aminoglucósidos, y trimetoprim-sulfametoxazol³⁵. Como hemos mencionado, los genes *bla*_{KPC} están codificados por plásmidos y son propensos a la transmisión horizontal entre especies³⁶.

2.2.3.2. Carbapenemasas de clase B

La primera enzima de clase B fue descubierta en 1966; posteriormente, en 1989 se identificaron otras cuatro MBL, pero todas ellas codificadas cromosómicamente por lo que se consideraron clínicamente irrelevantes. En 1991, fue identificada la enzima IMP (por *imipenem-hydrolyzing enzyme*) codificada por plásmidos, incrementándose el interés clínico por este tipo de carbapenemasas. Las MBL más extendidas geográficamente incluyen IMP, VIM y NDM³¹.

Las MBL pueden hidrolizar todos los β -lactámicos excepto el aztreonam. Al igual que en los aislados productores de KPC, existen bacterias que expresan MBL y BLEE; por lo que, aunque por sí solas no son capaces de hidrolizar a aztreonam, a menudo se identifican enzimas BLEE que si son capaces de hidrolizarlo³¹.

2.2.3.3. Carbapenemasas de clase D

Conocidas también como oxacilinasas (OXA) comprenden un grupo heterogéneo de β -lactamasas que presentan la capacidad de hidrolizar oxacilina, cloxacilina, penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas¹⁰. Cabe destacar que el nivel de actividad hidrolítica a las carbapenemas es menor que el de otras carbapenemasas, incluidas las MBL. Estas cepas requieren de otros mecanismos asociados de resistencia (expresión de otras

carbapenemasas, alteración en las proteínas de la membrana externa), que hace que las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de las carbapenemas sean elevadas³¹.

Los genes de las enzimas OXA pueden estar localizados en plásmidos o en el cromosoma de las bacterias. La enzima OXA-2 fue la primera enzima de clase D identificada³⁷. Actualmente, la principal amenaza de estas enzimas es la ausencia de un inhibidor para ellas.

Tabla 2. Clasificación funcional de las carbapenemasas. Adaptado de “Procedimientos en Microbiología Clínica: Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gram-negativos” de la SEIMC³⁸. ^aSegún la clasificación de Ambler, ^bsegún la clasificación de Bush y Jacoby, 2010; ^cOcasionalmente de codificación cromosómica. BGN-NF, bacilos gram-negativos no fermentadores; Pl, plasmídica; Crom, cromosómica.

| Clase molecular ^a (Grupo funcional ^b) | Enzimas | Microorganismos | Localización genética |
|---|----------------|--|--------------------------|
| A (2f) Carbapenemasas tipo serina | Sme, IMI, NmcA | <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter cloacae</i> | Crom |
| | KPC | Enterobacterias | PI |
| | GES | Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i> | PI |
| B (3) Metallo-β-lactamasas (MLBs) | L1 | <i>S. maltophilia</i> | PI |
| | CcrA | <i>Bacteroides fragilis</i> | |
| | Cpha | <i>Aeromonas hydrophila</i> | |
| | BcII | <i>Bacillus cereus</i> | |
| | IMP, SPM, SIM | Enterobacterias | Crom (PI ^c) |
| | GIM, VIM, AIM | <i>Pseudomonas</i> spp. | |
| | DIM, KHM, NDM | BGNMF | |
| D (2f) Oxacilinasas | OXA (OXA-48) | <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> Enterobacterias | Crom, PI |

3. *Enterobacterales* resistentes a carbapenemas

Las enterobacterias constituyen una familia muy heterogénea de bacterias gram-negativas con capacidad de causar multitud de infecciones tanto en la comunidad como infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria³⁹. El incremento de las resistencias a los antimicrobianos en estas bacterias tiene un gran impacto clínico y económico. Las especies que con más frecuencia afectan a los seres humanos son *Escherichia*, *Proteus*,

Enterobacter, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Yersinia*, *Shigella*, y *Salmonella*, entre otras⁴⁰.

Las enterobacterias resistentes a carbapenemas (ERC) no solo tienen la capacidad de hidrolizar a la mayoría de antibióticos β -lactámicos, sino que, con frecuencia presentan mecanismos asociados de resistencia que las hacen resistentes a otros antimicrobianos como las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos⁴¹. Además, se ha observado un incremento de la tasa de resistencia a otros antibióticos de segunda línea como las polimixinas y la tigeciclina^{42,43}. En la actualidad, disponemos de fármacos nuevos que nos permiten un manejo más adecuado de estas infecciones. Sin embargo, es muy probable que, con el tiempo, aparezcan aislados resistentes a estos nuevos antimicrobianos.

3.1. Epidemiología global

Como ya hemos comentado, las carbapenemasas más relevantes desde el punto de vista epidemiológico se agrupan en tres clases. Dentro de las carbapenemasas de clase A, la enzima KPC es la más importante por su impacto clínico y epidemiológico. La primera enzima KPC (KPC-1) fue aislada por primera vez en EEUU en 1996 en un aislado de *K. pneumoniae*⁴⁴. Desde entonces, se han descrito 61 variantes (base de datos GenBank del National Center for Biotechnology Information- accesible en NCBI, Junio

2020) siendo KPC-2 y KPC-3 las más frecuentes⁴⁴. Tiene una endemidad establecida en el noroeste de Estados Unidos, China, Israel, Inglaterra, Italia, Puerto Rico, Rumania, Brasil, Argentina, Grecia y Colombia⁴⁵.

Dentro de las carbapenemasas de clase B o MBL, cabe destacar por su elevada prevalencia, las enzimas tipo VIM, IMP o NDM. Las enzimas tipo VIM se detectaron por primera vez en Italia en un aislado de *P. aeruginosa* en 1997⁴⁶. Desde entonces, se han detectado 70 variantes (GenBank, NCBI, Junio 2020), siendo VIM-2 la más difundida a nivel mundial⁴⁷. La enzima IMP fue la primera carbapenemasa descrita en bacilos gram-negativos⁴⁸, en la actualidad, se han detectado 85 variantes distintas (GenBank, NCBI, Junio 2020). Las enzimas tipo NDM se detectaron por primera vez en 2009 en la India. Desde entonces, se han detectados hasta 29 variantes distintas en todo el mundo (GenBank, NCBI, Junio 2020). Actualmente, el principal reservorio de *Enterobacterales* productoras de NDM es el subcontinente indio⁴⁹.

Dentro de las carbapenemasas de clase D u oxacilinasas destaca la enzima OXA-48, descrita por primera vez en 2001 en Turquía⁵⁰, y que desde entonces se ha diseminado mundialmente, principalmente asociada a *Enterobacterales* productoras de BLEE. OXA-48 es endémica en distintos países de la cuenca mediterránea y es la carbapenemasa más frecuentemente aislada en los Países Bajos, Bélgica y Francia⁴⁷. OXA-181 es una variante de OXA-48 que comparte similar actividad de carbapenemasas, y se ha

identificado en la India en aislados de *K. pneumoniae* a menudo asociado a cepas NDM⁴⁷.

Los datos obtenidos del Proyecto EuSCAPE, reciente publicados en *The Lancet Infectious Diseases*, revelaron una prevalencia de infecciones por *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de carbapenemasas de 1,3 pacientes de media por cada 100.000 ingresos hospitalarios. La prevalencia fue muy diferente entre los diferentes países estudiados, con las tasas más altas en los países mediterráneos y balcánicos⁵¹.

En España, los primeros aislados de ERC se describieron en el año 2003⁵². En un estudio multicéntrico realizado en 2009, sólo el 0,04% de los aislados eran productores de carbapenemasas⁵³. Desde entonces, la situación epidemiológica ha empeorado sustancialmente, con una tendencia creciente en el número de aislados y una elevada dispersión geográfica. Actualmente en nuestro país entre las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) más predominantes destacan las cepas de *K. pneumoniae*⁵⁴ productoras de OXA-48 y VIM, siendo la prevalencia de NDM y KPC menor, pero con una tendencia creciente según los últimos datos publicados⁵⁵.

3.2. Factores de riesgo de colonización por ERC

La identificación de factores de riesgo de colonización por ERC tiene implicaciones importantes tanto desde el punto de vista clínico como epidemiológico. La colonización intestinal suele preceder a la infección⁵⁶. En un estudio reciente, los pacientes colonizados por ERC tenían un riesgo de hasta 10,8 veces mayor de infección por ERC que los no colonizados⁵⁷. Además, los portadores asintomáticos pueden actuar como un importante reservorio o como vectores de transmisión⁵⁸. Recientemente, Dautzenberg y colaboradores mostraron los resultados de un estudio observacional en el que la colonización por ERC se asoció a un incremento de la mortalidad en pacientes graves ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI)⁵⁹. En general, se acepta que la resistencia antimicrobiana se asocia a un incremento de la mortalidad⁶⁰, aunque algunos estudios publicados no encontraron dicha asociación⁶¹⁻⁶³.

Los principales factores de riesgo de colonización por ERC descritos son: estancias hospitalarias prolongadas, inmunosupresión, cirugía previa, realización de maniobras diagnósticas o terapéuticas invasivas y administración de antibioterapia de amplio espectro de forma prolongada⁶⁴.

3.3. Manejo de las infecciones por ERC: opciones terapéuticas

El tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias multirresistentes supone un enorme desafío en la actualidad. Los resultados

de los diferentes estudios sugieren que el tratamiento antimicrobiano debe individualizarse de acuerdo con la fuente y la gravedad de la infección y el perfil de sensibilidad de la bacteria, entre otros factores⁴¹.

En una revisión sistemática publicada por Falagas y colaboradores⁶⁵, la mortalidad atribuible a ERC variaba del 26% al 44% y era el doble entre los pacientes infectados por ERC en comparación con aquellos con infecciones por *Enterobacterales* sensibles a carbapenemas. Los autores postularon que un factor clave que contribuyó a las tasas de mortalidad más altas fue la mayor frecuencia de tratamientos empíricos inapropiados administrados en pacientes con infecciones por ERC⁶⁵.

El empleo de un tratamiento adecuado y precoz (empírico y dirigido) en los pacientes con infecciones por ERC resulta clave para reducir la elevada tasa de mortalidad asociada. Hasta la aparición de los nuevos antimicrobianos, los enfoques terapéuticos implicaron la reutilización de aquellos antimicrobianos conocidos como “viejos u olvidados” (colistina, fosfomicina, etc) para el manejo de estos pacientes. A continuación, se revisan las principales opciones terapéuticas para el tratamiento de estas infecciones.

3.3.1. Monoterapia versus terapia combinada

Hasta la llegada de los nuevos antibióticos para el manejo de las infecciones por ERC, el empleo de un tratamiento combinado ha sido motivo de gran interés debido al efecto sinérgico de algunas combinaciones de antimicrobianos⁶⁶.

Los datos de los que disponemos se basan en su mayoría en los resultados de estudios observacionales donde las bacteriemias han sido la principal fuente de infección y *K. pneumoniae* productora de KPC (KPC/KP) el patógeno estudiado con mayor frecuencia⁴¹. En general, los resultados de los diferentes estudios indican que la terapia combinada es superior a la monoterapia en pacientes con infecciones graves por ERC⁴¹. Aunque se han publicado también algunos resultados contradictorios. Así, un estudio de cohortes retrospectivo que evaluó el beneficio de tratamiento combinado en un total de 134 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas no encontró diferencias significativas en la tasa de mortalidad a los 30 días entre los pacientes que fueron tratados con monoterapia o terapia combinada⁶⁷. De particular interés resultan los datos derivados del proyecto internacional INCREMENT, en el que ha participado nuestro grupo, que demostraban que el tratamiento combinado ejercía un efecto protector sobre la mortalidad sólo en aquellos pacientes con una puntuación alta en el score INCREMENT-CPE⁶⁸.

En la actualidad, seguimos sin disponer de resultados de ensayos clínicos aleatorizados que nos permitan conocer cuál es la mejor terapia

antimicrobiana combinada para el manejo de los pacientes con infecciones graves por ERC. Sin embargo, los diferentes estudios derivados de estudios observacionales como el estudio INCREMENT indican que cuando no sea posible el empleo de los nuevos antimicrobianos, es razonable considerar el empleo de un tratamiento combinado en pacientes con infecciones graves por ERC, siendo la monoterapia suficiente para pacientes de bajo riesgo de mortalidad^{41,68}.

3.3.2. Carbapenemas

Como se ha discutido en el apartado previo, la producción de carbapenemasas confiere diferentes niveles de resistencia a las carbapenemas dependiendo de la actividad hidrolítica de cada enzima y del nivel de expresión de la β -lactamasa⁶⁹. En general, las EPC tienen niveles altos de CMI frente a carbapenemas, pero algunos aislados pueden identificarse como sensibles. Dados estos diferentes niveles de sensibilidad, tanto EUCAST como CLSI han revisado recientemente los puntos de corte de sensibilidad para las carbapenemas. CLSI estableció los puntos de corte clínicos de *Enterobacterales* en ≤ 1 mg/L para meropenem, imipenem y doripenem y en ≤ 0.5 mg/L para ertapenem⁷⁰. EUCAST, sin embargo, estableció estos puntos de corte clínicos en ≤ 1 mg/L para doripenem, ≤ 0.5 mg / L para ertapenem y ≤ 2 mg/L para imipenem y meropenem⁷¹.

La experiencia del uso de carbapenemas en monoterapia es limitada y se ha asociado a elevadas tasas de fracaso clínico y microbiológico⁷². Por el contrario, varios estudios de cohortes han evaluado el uso del tratamiento combinado con carbapenemas. En la mayoría de estos estudios, las carbapenemas se usaron en perfusión prolongada y en dosis altas (2 g / 8 h) en combinación con otros antibióticos activos *in vitro*. Algunos estudios descubrieron que agregar meropenem a otro fármaco activo estaba asociado con una menor mortalidad cuando la CMI era ≤ 8 mg/L^{2,73}. Por contra, otro estudio encontró que la asociación de un carbapenema como parte del tratamiento combinado no confería ningún beneficio para los pacientes con bacteriemia por ERC⁶⁷, si bien, en este estudio el 90% de los aislados presentaban una CMI a meropenem > 8 mg/L. Por último, un estudio reciente encontró que el uso de carbapenemas se asociaba a un mejor desenlace clínico incluso en presencia de resistencia a carbapenemas de alto nivel (≥ 16 mg/L)⁷⁴.

Con la información disponible, parece razonable considerar el empleo de un tratamiento combinado que incluya meropenem, en pacientes con infecciones graves y si la CMI es de 8 mg/L, particularmente si otros medicamentos activos *in vitro* no son apropiados para la fuente de infección o si otras combinaciones conllevan un alto riesgo de toxicidad⁴¹.

3.3.3. Dobles carbapenemas

Algunos autores han estudiado el beneficio de un tratamiento basado en el uso combinado de dos carbapenemas para el tratamiento de las infecciones por EPC. Varios estudios *in vitro* observaron un efecto sinérgico al combinar ertapenem y meropenem; sin embargo esta sinergia resultaba efectiva *in vitro* solo si la CMI a meropenem era de 128 mg/L⁷⁵⁻⁷⁸. Un estudio publicado recientemente comparó la mortalidad a los 28 días de pacientes ingresados en la UCI, de tal manera que la combinación de ertapenem y un segundo carbapenema se asoció con una reducción en la mortalidad⁷⁹. Hasta que haya más datos disponibles, esta combinación debe considerarse solo cuando no haya otras opciones razonables⁴¹.

3.3.4. Polimixinas

Las polimixinas E (colistina) y B han sido una pieza angular en el tratamiento de las infecciones por ERC ya que a menudo eran las únicas drogas activas disponibles⁸⁰. La evidencia actual sugiere que la colistina es más nefrotóxica que la polimixina B⁸¹ y las recomendaciones recientes prefieren la polimixina B para el uso sistémico de rutina en infecciones invasivas, sin embargo disponemos de más información clínica sobre la colistina para el tratamiento de infecciones por ERC⁸².

Los resultados de un reciente meta-análisis muestran que la monoterapia con polimixinas en pacientes con infecciones bacterianas resistentes a carbapenemas, se asocia a una mayor mortalidad en comparación con la terapia combinada que incluye polimixina más un carbapenema⁸³. Sin embargo, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que comparó colistina versus colistina-meropenem para infecciones severas por bacterias gram-negativas resistentes a carbapenemas, mostraron que el efecto sinérgico observado *in vitro* para la combinación de colistina y meropenem no se tradujo en un beneficio clínico⁸⁴. No obstante, solo el 18% de los pacientes tenían una infección debido a ERC, la mayoría de las infecciones fueron causadas por aislados fueron *A. baumannii* (77%)⁸⁴.

Dentro de la cohorte INCREMENT, la monoterapia con colistina se asoció con una mayor mortalidad en comparación con combinaciones que incluían tigeciclina, colistina y carbapenemas⁶⁸, aunque solo en el grupo de pacientes con alto riesgo de mortalidad conforme al score INCREMENT CPE, previamente validado⁸⁵.

Con respecto a la dosis de colistina, existe controversia sobre la dosis más adecuada para tratar las infecciones más graves. La administración de una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento alta, basada en modelos PK/PD también es controvertida⁸⁶. La European Medicines Agency (EMA) recomienda una dosis de carga de 9 millones de unidades (MU) para

pacientes críticos, seguida de 9 MU / día en 2 o 3 dosis, mientras que la FDA no hace esta recomendación.

Aunque la resistencia a las polimixinas está aumentando, y han sido notificados brotes de ERC resistentes a colistina en diferentes partes del mundo⁸⁷, este antimicrobiano sigue siendo útil para controlar las infecciones por ERC de bajo riesgo. No está claro si los nuevos antimicrobianos proporcionan un beneficio claro o, por el contrario, deben reservarse para los pacientes más graves. En este escenario, el tratamiento con monoterapia colistina podría ser una alternativa. Además, podría considerarse como parte del régimen empírico para pacientes con EPC de bajo riesgo (en el contexto de un brote nosocomial o presencia de factores de riesgo en áreas con alta prevalencia de estos organismos)⁴¹.

Para los pacientes con alto riesgo de mortalidad, la combinación de colistina y otro antibiótico activo puede ser una alternativa en caso de resistencia a nuevos antimicrobianos y en áreas donde predominan los aislados productores de MBL, ya que ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) y meropenem-vaborbactam (MEM-VAB) son ineficaces en estos casos⁸⁸.

3.3.5. Tigeciclina

La tigeciclina es un antibiótico bacteriostático del grupo de las glicilciclinas, activo frente a un amplio espectro de bacterias gram-negativas

(salvo *Proteus sp.* y *P. aeruginosa*). La producción de carbapenemasas no afecta a la tigeciclina⁸⁹. Fue aprobado por la FDA en 2005 para el tratamiento de infecciones piel y partes blandas e infecciones abdominales complicadas⁹⁰.

Tanto la FDA como la EMA han emitido advertencias sobre una mayor mortalidad con tigeciclina frente a los comparadores en base a los resultados de un meta-análisis publicado en 2011⁹¹. Estudios posteriores también han sugerido un mayor riesgo de muerte en pacientes que reciben tigeciclina en comparación con otros antimicrobianos⁹². En base a estos resultados, se ha recomendado evitar su uso salvo en aquellas circunstancias en las que no existan otras alternativas terapéuticas.

Un meta-análisis publicado en 2016 mostró que la eficacia de la tigeciclina fue similar al resto de las pautas de antimicrobianos utilizadas en el manejo de pacientes con infecciones por ERC⁹³. Además, la terapia combinada de tigeciclina y los regímenes de dosis altas pueden ser más efectivos que la monoterapia y los regímenes de dosis estándar, respectivamente. El análisis estuvo limitado por la heterogeneidad de los estudios, los tipos de infección y los comparadores. Más tarde, en la cohorte INCREMENT, la reducción de la mortalidad sólo se observó en el subgrupo de pacientes de alto riesgo con bacteriemia por ERC y tratados con una combinación de antimicrobianos que contenía tigeciclina, en comparación con la monoterapia con colistina⁶⁸.

En la actualidad, desconocemos si con la presencia de los nuevos antimicrobianos resulta necesario el empleo de tratamiento combinado en grupos seleccionados de pacientes. Gaibani y colaboradores demostraron que la actividad sinérgica entre CAZ-AVI y tigeciclina se producía solo contra el 8% de los aislados de *K. pneumoniae* productores de KPC⁹⁴.

Así pues, la tigeciclina podría ser en la actualidad una opción de tratamiento combinado para el subgrupo de pacientes de alto riesgo y en caso de resistencia a todos los β -lactámicos⁴¹. En el subgrupo de bajo riesgo, la tigeciclina en monoterapia podría ser una buena alternativa para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas e infecciones intraabdominales complicadas⁴¹.

3.3.6. Fosfomicina

La fosfomicina es un antibiótico activo *in vitro* frente a una proporción significativa de ERC⁹⁵. Está disponible para uso intravenoso solo en algunos países. El principal problema de dicho antimicrobiano es la aparición de subpoblaciones resistentes durante el tratamiento, incluso cuando se usa en combinación con otros antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones causadas por productores de KPC⁹⁵.

La experiencia clínica con fosfomicina para el tratamiento de infecciones por ERC es muy limitada. El estudio más grande publicado fue

realizado por Pontikis y colaboradores en 48 pacientes críticos con infecciones por *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* productoras de carbapenemasas tratados con fosfomicina en combinación con colistina o tigeciclina⁹⁶. La mortalidad a los 28 días fue del 37,5%. El desarrollo de resistencia a fosfomicina se limitó a tres pacientes.

Debido a la escasez de información, la fosfomicina no sería una primera opción frente a las infecciones graves por ERC cuando existan otros medicamentos activos disponibles, pero puede ser necesario en algunos pacientes con opciones escasas, especialmente para las infecciones urinarias. También podría administrarse en combinación con otros antimicrobianos para el tratamiento de infecciones de una fuente diferente a la vía urinaria⁴¹. En tales casos, se recomienda una dosis de fosfomicina de 16-24 g por día⁴¹.

3.3.7. Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos, tanto solos como en terapia combinada, son una opción terapéutica razonable para el tratamiento de las infecciones por ERC⁹⁷. La tasa de sensibilidad a los aminoglucósidos entre las ERC es variable y se basa en la epidemiología local. La resistencia a estos fármacos suele estar relacionada con la adquisición de enzimas modificadoras de aminoglucósidos si bien la presencia de metiltransferasas del ARN

ribosómico 16S adquiridas está aumentando, principalmente en los productores de NDM⁹⁸.

Existen pocos estudios que proporcionen datos clínicos sobre regímenes específicos que contienen aminoglucósidos para el tratamiento de infecciones por ERC. Los resultados de un estudio publicado por nuestro grupo en el que se incluyeron 50 pacientes con sepsis por *K. pneumoniae* productora de KPC y resistente a colistina mostró que el tratamiento con gentamicina se asoció a una disminución de la mortalidad⁹⁹. En el estudio llevado a cabo por Shields y colaboradores el tratamiento con aminoglucósidos en pacientes con bacteriemias por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas se asoció a una tasa de éxito, en términos de supervivencia, del 70%⁹⁷. En ambos estudios, una mortalidad general reducida pareció estar asociada con niveles bajos de CMI a aminoglucósidos.

Al igual que ocurre con otros antimicrobianos utilizados para el manejo de infecciones por ERC, también se ha cuestionado la dosis ideal recomendada para los aminoglucósidos (5-7 mg / kg / día para tobramicina y gentamicina, y 15-20 mg / kg / día para amikacina). En un estudio observacional prospectivo llevado a cabo por Allou y colaboradores para examinar el impacto de una dosis de carga mediana de 30 mg / Kg de amikacina (ajustada por peso y masa corporal) en pacientes con sepsis grave o shock séptico, se logró el objetivo farmacodinámico en aproximadamente 81.2% de los casos, pero la sobreexposición a amikacina (es decir, $C_{max} >$

80 mg / L) fue frecuente y potencialmente asociada con un aumento de la mortalidad¹⁰⁰. Por lo tanto, el uso de altas dosis de aminoglucósidos solo debe considerarse en pacientes con shock séptico y con casi ninguna alternativa disponible para las infecciones por ERC con alto inóculo.

La plazomicina es un nuevo aminoglucósido que permanece estable frente a la mayoría de aislados que portan enzimas modificadoras de aminoglucósidos¹⁰¹. Su administración, una vez al día, permite mejorar la adherencia y minimizar la toxicidad, aunque requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal¹⁰¹. En el ensayo clínico CARE, un ensayo multicéntrico, randomizado y abierto, se evaluó la eficacia de la plazomicina frente a colistina como parte del tratamiento combinado en pacientes con infecciones graves por ERC¹⁰². Aunque el estudio se detuvo por bajo reclutamiento, los investigadores informaron de una disminución de la mortalidad cruda y de los eventos adversos graves en los pacientes que recibieron tratamiento combinado con plazomicina versus los que recibieron colistina.

Aunque existen en la actualidad limitados estudios que evalúen la eficacia de la plazomicina en el tratamiento de las infecciones por ERC, podría ser una opción de tratamiento en pacientes con infecciones por aislados productores de MBL (donde los β -lactámicos/inhibidores de la β -lactamasa carecen de actividad), en pacientes alérgicos a β -lactámicos y en aquellos pacientes incluidos en dispositivos de antibioterapia domiciliaria,

donde la administración de plazomicina, una vez al día, favorece la adherencia y la comodidad de tratamiento, tanto para el paciente como para el personal sanitario¹⁰¹.

En general, se recomienda el uso de aminoglucósidos como parte del tratamiento combinado en pacientes con infecciones de alto riesgo de mortalidad (en caso de que los nuevos antimicrobianos no estuvieran activos). Para el subgrupo de pacientes con bajo riesgo de mortalidad, los aminoglucósidos podrían ser una alternativa en monoterapia para el tratamiento de las infecciones urinarias.

3.3.8. Ceftazidima-avibactam

La ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) es uno de los nuevos antimicrobianos que muestra actividad frente a ERC productoras de KPC y OXA-48, pero no es activo frente a MBL¹⁰³. Combina una cefalosporina de tercera generación con un nuevo inhibidor de la β -lactamasa⁴¹.

Varios estudios recientemente publicados han evaluado la eficacia de CAZ-AVI para el tratamiento de las infecciones por ERC, algunos de ellos se han focalizado en la bacteriemia como tipo de infección¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ y otros incluyen otros tipos de infección (infecciones intraabdominales, infecciones urinarias, etc)¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

Los resultados de un importante artículo publicado por Shields y colaboradores mostró que la tasa de éxito de CAZ-AVI en 77 pacientes con infecciones por ERC fue más baja en pacientes con neumonía y más alta en pacientes con infecciones urinarias y bacteriemias¹⁰⁷. Además, la neumonía y la terapia de reemplazo renal se asociaron con fracaso clínico en el análisis multivariante¹⁰⁷. Otro estudio reciente en el que se comparó CAZ-AVI con colistina en pacientes con bacteriemia por ERC identificó que el tratamiento con CAZ-AVI era el único factor predictor independiente de supervivencia¹¹¹.

Hasta la fecha, no está claro si este nuevo antimicrobiano debe administrarse en monoterapia o en terapia combinada para pacientes seleccionados. En el estudio publicado por Sousa y colaboradores el único factor predictor de mortalidad en el análisis multivariante fue obtener una puntuación del score INCREMENT-CPE >7, no encontrando asociación entre mortalidad y la monoterapia con CAZ-AVI¹¹².

Han sido descritos algunos aislados de *K. pneumoniae* productores de KPC resistente a CAZ-AVI pero sensible a carbapenemas como resultado de la selección de mutaciones genéticas *bla*_{KPC-2} y *bla*_{KPC-3}¹¹³. Nuestro grupo recientemente describió un caso clínico de infección por *K. pneumoniae* productora de KPC en el que la cepa desarrolló resistencia a CAZ-AVI y al mismo tiempo recuperó la sensibilidad a carbapenemas, por lo que el paciente pudo ser tratado con éxito con una terapia combinada que incluía

carbapenemas¹¹⁴. Sin embargo, hasta que haya más estudios disponibles, el papel de las carbapenemas en el tratamiento de estos pacientes sigue siendo desconocido.

En base a los resultados de los diferentes estudios publicados, CAZ-AVI representa una opción de tratamiento eficaz para ERC productoras de OXA-48 y KPC. Sin embargo, no podemos usarlo indiscriminadamente debido a los problemas relacionados con el desarrollo de resistencia durante la terapia^{115,116}.

3.3.9. Meropenem-vaborbactam

El vaborbactam es un inhibidor de la β -lactamasa del ácido borónico cíclico que tiene actividad contra las enzimas de clase A (incluyendo KPC) y C (AmpC). Sin embargo, es inactivo frente a MBL y OXA-48¹¹⁷.

La eficacia y seguridad de meropenem-vaborbactam (MEM-VAB) versus la mejor terapia disponible para el tratamiento de la infección por ERC se evaluó en un ensayo aleatorizado abierto de fase 3 que incluyó a 47 pacientes con infección por ERC (TANGO II)¹¹⁸. La administración de MEM-VAB se asoció con mayor curación clínica y menor mortalidad a los 28 días.

En un estudio reciente en el que se evaluó la eficacia de MEM-VAB, el 99.6% de los aislados de *Enterobacterales* examinados fueron inhibidos

por MEM-VAB a ≤ 8 mg/L¹¹⁹. Las cepas productoras de KPC fueron inhibidas por MEM-VAB a ≤ 2 mg/L. Dicho antimicrobiano mostró una mayor actividad en comparación con meropenem y la mayoría de los agentes antimicrobianos empleados frente a aislados de ERC y productores de KPC¹¹⁹.

Ha sido aprobado por la FDA para el manejo de infecciones urinarias complicadas causadas por microorganismos sensibles. La mejor sensibilidad *in vitro* de MEM-VAB frente a aislados productores de KPC, lo convierte en un fármacos de elección para el tratamiento de ERC productoras de KPC⁸⁸.

3.3.10. *Imipenem-relebactam*

Relebactam es un inhibidor de la β -lactamasa que restaura la acción de imipenem frente a las β -lactamasas de clase A y C¹²⁰. Imipenem-relebactam (IMI-REL) ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de infecciones urinarias e intraabdominales complicadas. El ensayo clínico RESTORE-IMI 1 compara la eficacia y seguridad de imipenem-relebactam frente a colistina más imipenem en pacientes con infecciones bacterianas no sensibles a carbapenemas¹²¹. La mayoría de los pacientes de ambas ramas del estudio presentaron una respuesta clínica favorable pero la tasa de nefrotoxicidad y otros eventos adversos fue significativamente menor en el subgrupo de pacientes que habían recibido IMI-REL frente a la rama de

colistina más imipenem. Por lo tanto, estos autores concluyen que IMI-REL podría ser preferible a una terapia basada con colistina para el tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes a carbapenemas¹²¹.

3.3.11. *Cefiderocol*

Se trata de una cefalosporina siderófoba con actividad frente a una amplia variedad de bacterias gram-negativas, entre las que se incluyen *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii*¹²². Además, ha demostrado potencia *in vitro* frente a todas las β -lactamasas del grupo Ambler incluida la MBL^{123,124}, sin necesidad de asociación con un inhibidor de β -lactamasas. Su principal actividad bactericida ocurre por inhibición de la síntesis de la pared celular de las bacterias mediante a la unión a las PBP; sin embargo, se diferencia de otros β -lactámicos en su capacidad para introducirse en el espacio periplasmático por su propiedad del tipo siderófobo, presentando mayor estabilidad frente a las β -lactamasas¹²⁵.

3.3.12. *Temocilina*

La temocilina es activa frente una pequeña proporción de productores de KPC y también es estable frente a las enzimas BLEE y AmpC, pero no es activa frente a aislados de *Pseudomonas* spp¹²⁶. Se encontraron resultados prometedores con temocilina en un modelo murino de infección abdominal

para *E. coli* productora de KPC pero, desafortunadamente, no encontramos experiencias clínicas publicadas, por lo que no hay pruebas suficientes para recomendar su uso¹²⁷.

3.3.13. Eravaciclina

La eravaciclina es una nueva tetraciclina con actividad *in vitro* frente a *Enterobacterales* que albergan BLEE o carbapenemasas del tipo KPC, NDM y OXA⁸⁰. Es activa frente a aislados de *A. baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* pero no frente a *P. aeruginosa*⁸⁰. Ha sido aprobada para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas tras los resultados de dos ensayos clínicos en fase III (IGNITE 1¹²⁸ e IGNITE 4¹²⁹) donde se comparó con ertapenem y meropenem respectivamente.

3.3.14. Otras combinaciones de un β -lactámico con un inhibidor de β -lactamasa

Aztreonam, a diferencia de CAZ-AVI y MEM-VAB, no se hidroliza eficazmente por MBL, y se ha demostrado en modelos animales eficacia de este compuesto frente a aislados productores de NDM y VIM¹³⁰. La combinación aztreonam-avibactam (en desarrollo clínico) podría ser una opción eficaz para el tratamiento de *Enterobacterales* productoras de MBL. En este sentido, Shaw y colaboradores revisaron retrospectivamente los

resultados de 10 pacientes con infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de NDM más otras β -lactamasas y carbapenemasas¹³¹. La mortalidad a los 30 días de los 10 pacientes tratados con CAZ-AVI más aztreonam fue del 30% pero ninguna de las muertes se consideró relacionada con la infección.

Ceftarolina-avibactam combina una cefalosporina más un inhibidor de β -lactamasas activo frente a *Enterobacterales* productoras de enzimas de clase A (BLEE y KPC), C (AmpC) y algunas D (OXA)⁸⁰. Pendiente de resultados de estudio en fase 3 que compara ceftarolina-avibactam versus doripenem en pacientes con infecciones urinarias complicadas⁸⁰.

Por último, zidebactam es un nuevo inhibidor de la β -lactamasas cuya combinación con cefepime ha demostrado ser activa *in vitro* frente a *Enterobacterales* productoras de β -lactamasas de clase A, B y D, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*⁸⁰. Su uso dependerá de los resultados obtenidos al compararlos con otras combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas ya aprobados dentro de nuestra práctica clínica.

4. Infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa del tipo KPC

La principal enterobacteria productora de carbapenemasa del tipo KPC es *K. pneumoniae*. En el año 2014, la OMS informó que las cepas de

K. pneumoniae resistentes a carbapenemas se habían diseminado mundialmente siendo la producción de β -lactamasas su principal mecanismo de resistencia¹³².

4.1. Prevención

La principal medida de prevención para disminuir las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) y la diseminación de microorganismos multirresistentes entre pacientes, sanitarios y el ambiente continúa siendo la higiene de manos¹³³. Otras medidas adicionales al lavado de manos incluyen la minimización del uso de dispositivos invasivos, la vigilancia activa del estado de portador y la administración adecuada de antimicrobianos⁸⁰.

Numerosos estudios han reportado estrategias de prevención exitosas que incluyen un paquete de medidas frente al empleo de medidas aisladas. Muñoz-Price y colaboradores describieron el control de un brote de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa en una unidad de cuidado intensivos tras la implementación de una serie de intervenciones entre las que se incluyeron la combinación de baños diarios de clorhexidina al 2%, la vigilancia activa del personal sanitario, de los pacientes colonizados mediante el análisis de hisopos rectales y el aislamiento de los pacientes tanto infectados como colonizados, la desinfección ambiental y campañas

educativas asiduas del personal sanitario¹³⁴. En otro interesante estudio llevado a cabo en Israel, la implementación de un paquete de medidas de prevención entre los que se incluyen el aislamiento de pacientes colonizados, la vigilancia de pacientes y personal sanitario y nuevas herramientas para la identificación microbiológica, se tradujo en una reducción significativa de la adquisición de una infección nosocomial por ERC de un máximo mensual de 55,5 a un mínimo anual de 4,8 casos por 100.000 pacientes/día¹³⁵.

Un factor importante a considerar en las medidas de prevención son los llamados pacientes hipertransmisores (*super-spreaders*). Estos pacientes a menudo tienen elevadas concentraciones rectales de ERC productoras de KPC, por lo que propagan con mayor facilidad KPC a su entorno más inmediato¹³⁶. Los resultados de un estudio reciente sugieren que la propagación de ERC al medio ambiente sigue la regla 20/80: el 20% de los portadores son responsables al menos del 80% del potencial de transmisión y pueden desempeñar un papel central en la transmisión de ERC¹³⁶.

4.2. Factores de riesgo de infección: el papel de la colonización rectal por KPC

Muchos estudios han evaluado el papel que juega la colonización por KPC en el desarrollo de la infección¹³⁷⁻¹³⁹. En un estudio multicéntrico, prospectivo y caso control realizado en cinco hospitales italianos sobre

factores de riesgo de infección por KPCKP en pacientes colonizados, la colonización en múltiples muestras clínicas (diferentes a la intestinal) fue el predictor más importante de desarrollo de bacteriemia¹³⁷. En el estudio llevado a cabo por Tumbarello y colaboradores la colonización intestinal por KPCKP jugó un papel fundamental en la predicción de la transición de estado de portador a la infección⁵⁶.

En entornos donde la colonización por KPCKP es frecuente, los programas de optimización de antibioterapia constituyen una herramienta fundamental para el control de la infección y del estado de portador.

La elevada tasa de mortalidad asociada a infección por KPCKP en pacientes oncohematológicos, especialmente en los sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, en las diferentes series descritas, ha promovido la identificación de medidas de intervención específicas en este tipo de pacientes¹⁴⁰. En un estudio descriptivo reciente, que incluyó sólo cinco pacientes, la implantación de un programa de intervención en múltiples pasos ("*Turin bundle*") en pacientes colonizados por KPCKP y sometidos a trasplante alogénico de médula ósea se asoció a una supervivencia del 100% y a una tasa de respuesta microbiológica (negativización del hisopo rectal tras el trasplante) del 60%¹⁴¹. Las medidas empleadas fueron: empleo de gentamicina oral en los 20 días previos al trasplante, evitar la profilaxis de la neutropenia febril con levofloxacina, tratamiento de la neutropenia febril

con tigeciclina a dosis altas y piperacilina-tazobactan a dosis estándar y tratamiento precoz combinado para pacientes con sepsis grave¹⁴¹.

En otro estudio también realizado en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, la incidencia acumulada de bacteriemia y sepsis grave por KPCKP al año se redujo significativamente tras instaurar medidas de detección sistemática de pacientes colonizados mediante la realización de hisopo rectal y tratamiento combinado precoz en pacientes con neutropenia febril¹⁴². Por otro lado, la instauración de un programa de control para reducir la transmisión de ERC y la bacteriemia por ERC se asoció a una disminución significativa tanto de las infecciones bacteriémicas por ERC como de los pacientes colonizados por ERC¹⁴³.

4.3. Estrategias de descolonización intestinal en pacientes colonizados por KPCKP

La descolonización ha sido empleada como una herramienta efectiva para reducir la mortalidad y morbilidad en individuos colonizados por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)¹⁴⁴. Como se ha comentado previamente, varios estudios han demostrado que la colonización con bacterias gram-negativas multirresistentes (BGN-MR) aumenta el riesgo de infección en pacientes trasplantados, pacientes ingresados en UCI y pacientes con cirugía abdominal mayor^{137-139,145,146}. Como también se ha

comentado, los factores asociados con la colonización por estos microorganismos incluyen factores microbiológicos (especie y patrón de susceptibilidad antimicrobiana), factores del huésped, duración de la exposición a antibióticos y del contacto con el medio hospitalario. Se han llevado a cabo estudios sobre terapia de descolonización (TD) intestinal de BGN-MR en pacientes de UCI con resultados contradictorios. Así, en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados en UCI con baja endemicidad por BGN-MR, la TD reducía las infecciones y la mortalidad con un impacto bajo en el desarrollo de resistencias¹⁴⁷⁻¹⁵². Recientemente, un estudio en una UCI española con alta endemicidad mostró que la TD reducía la tasa de infecciones sin aumentar la selección de resistencias¹⁵³. Sin embargo, la generalización de estos resultados está limitada por la heterogeneidad en los pacientes, la presión de colonización en las distintas unidades clínicas y los agentes combinados en los protocolos de descolonización.

Entre los años 2013 y 2014 se publicaron varias guías de prevención de diseminación de ERC en pacientes hospitalizados que sin embargo no incluían recomendaciones expresas sobre la TD, por falta de evidencia científica^{4,154,155}. En nuestro hospital, la TD se empezó a usar en el año 2012 para el tratamiento de pacientes de alto riesgo de desarrollo de infección, esto es, pacientes colonizados con factores de riesgo como inmunosupresión o que iban a ser sometidos a procesos quirúrgicos o trasplante. Con el objeto

de obtener evidencia científica sobre el impacto de dicho procedimiento de TD en la tasa de infección y mortalidad, en nuestro contexto de alta endemicidad por KPCKP, llevamos a cabo un estudio de cohortes retrospectivo, cuyos resultados constituyen la primera publicación de esta tesis doctoral por compendio de artículos.

Otras terapias novedosas que tratan de prevenir la aparición de resistencias (inhibidores de β -lactamasas orales) o la erradicación de la colonización por bacterias gram-negativas multirresistentes como es el caso del denominado trasplante de microbiota fecal (TMF) podrían llegar a formar parte de un paquete de medidas para reducir las infecciones por ERC en el futuro. Hasta la fecha, la evidencia es aún insuficiente para recomendar o no recomendar TMF. Se requieren estudios que puedan evaluar su efectividad y aplicabilidad para confirmar su papel potencial en la descolonización de BGN-MR. Nuestro grupo tiene en marcha actualmente un Ensayo Clínico Aleatorizado “KAPEDIS” (PI19_00281, Instituto de salud Carlos III), que examinará la eficacia del TMF para la descolonización intestinal en pacientes colonizados por KPCKP.

4.4. Mortalidad

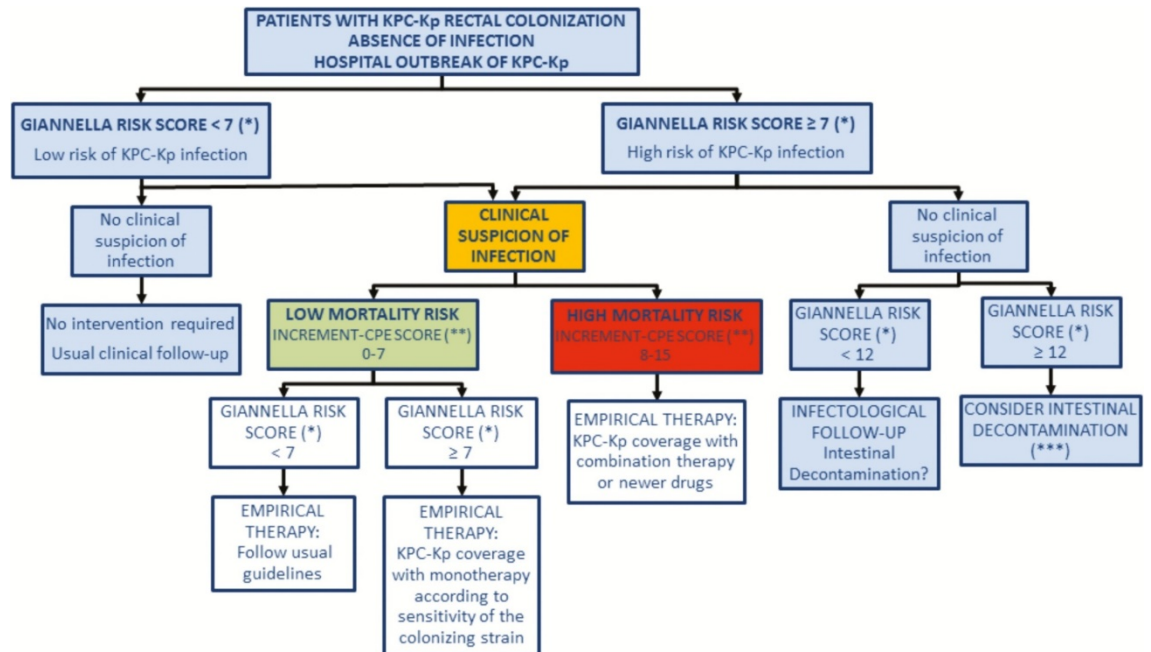
4.4.1. Factores de riesgo de mortalidad

Un meta-análisis reciente ha demostrado que la mortalidad de los pacientes que desarrollan una infección por KPCKP es significativamente mayor a aquellos con infección por *K. pneumoniae* sensible a carbapenemas¹⁵⁶. Por otro lado, el impacto de la resistencia a las carbapenemas es mayor en pacientes inmunodeprimidos y en estado crítico¹⁵⁷. Giannella y colaboradores diferencian las variables asociadas a un peor desenlace clínico en dos grupos: factores de riesgo modificables y no modificables o no relacionados con el tratamiento¹⁵⁷. Dentro de los factores de riesgo no modificables se incluyen variables como la edad avanzada, el índice de comorbilidad de Charlson, la inmunodepresión, el origen de la infección y la gravedad clínica en el momento del diagnóstico. La variable tratamiento se incluye dentro de los factores de riesgo modificables, donde la terapia combinada se asocia a un mejor desenlace. Sin embargo, estos estudios fueron realizados antes de la aparición de los nuevos antimicrobianos como CAZ-AVI, MER-VAB, etc. Aún no sabemos si la monoterapia con estos nuevos antimicrobianos u otra serie de factores tales como el origen de la infección (neumonía) o la terapia de reemplazo renal han podido contribuir al fracaso clínico y microbiológico en determinados pacientes¹⁵⁷.

4.4.2. Score de riesgo de mortalidad INCREMENT-CPE y manejo clínico

Se ha sugerido que el régimen de tratamiento antimicrobiano empleado para el manejo de pacientes con infección por ERC podría basarse en la valoración del riesgo de mortalidad en función de variables predictoras, ya que se ha demostrado que este grupo de pacientes con mayor riesgo de mortalidad se benefician desde el inicio de un tratamiento más agresivo^{68,85,160}. Así, dentro de la cohorte INCREMENT, sólo aquellos pacientes que presentaban en el momento del diagnóstico de la bacteriemia un resultado del score INCREMENT-CPE (ICS) > 7 , se beneficiaban de recibir un tratamiento combinado⁶⁸. Un estudio posterior coordinado por nuestro grupo proponía un algoritmo de manejo clínico de pacientes colonizados por KPCKP, basado en una combinación del score INCREMENT-CPE que predice el riesgo de mortalidad en pacientes infectados y el score Giannella (*Giannella Risk Score* o GRS), el cuál predice riesgo de infección en pacientes con colonización por KPCKP (**Figura 2**). Así, sólo los pacientes con $GRS \geq 7$ y sospecha de infección activa deberían recibir tratamiento antimicrobiano con cobertura frente a KPCKP en monoterapia, si $ICS < 7$, o en terapia combinada, en presencia de ICS 8-15 puntos¹⁵⁹.

Figura 2. Manejo clínico de pacientes con colonización/infección por KPC/Kp. Publicado originalmente en *Clinical Infectious Diseases* por Cano A y colaboradores¹⁵⁹.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los trabajos científicos presentados en esta memoria fueron diseñados con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes colonizados e infectados por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa. Los resultados obtenidos de los diferentes trabajos se agrupan en tres áreas de trabajo:

1. **Área I. La descontaminación oral con aminoglucósidos se asocia a una disminución del riesgo de infección y mortalidad en pacientes de alto riesgo colonizados por *K. pneumoniae* productora de KPC y resistente a colistina.**

Antecedentes: La progresiva expansión de las resistencias a antimicrobianos constituye un problema sanitario de primera magnitud. Las infecciones causadas por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas son causa de múltiples infecciones asociadas a elevadas tasas de mortalidad, prolongadas estancias hospitalarias y elevado coste económico. El intestino representa el principal reservorio de KPCKP y la colonización intestinal parecer ser un factor clave para desarrollar infección, especialmente en pacientes neutropénicos o en pacientes que van a ser sometidos a una cirugía mayor. Se ha

observado una asociación entre colonización por KPCKP e incremento de la mortalidad cruda en pacientes críticos.

Hipótesis: El tratamiento de descontaminación intestinal (TD) en pacientes colonizados por KPCKP se asocia a un descenso de la mortalidad.

Objetivos: estimar, mediante un estudio de cohortes retrospectivo, la asociación de la TD en pacientes colonizados por KPCKP con el riesgo de infección y la mortalidad.

Publicación derivada: “*Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing Klebsiella pneumoniae*”. **Isabel Machuca**, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Salvador Pérez Cortés, Irene Gracia-Ahufinger, Josefina Serrano, María Dolores Madrigal, José Barcala, Fernando Rodríguez-López, Jesús Rodríguez-Baño, Julián Torre-Cisneros. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016 Nov;71(11):3242-3249

2. **Área II. Mortalidad asociada a bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a colistina y con alto nivel de resistencia a meropenem: importancia del tratamiento combinado sin colistina y carbapenemas.**

Antecedentes: Hasta la aparición de los nuevos antimicrobianos, la colistina, gentamicina, tigeciclina y fosfomicina han sido los antibióticos más frecuentemente utilizados para el tratamiento de las infecciones por KPCKP. Estudios previos recomiendan el empleo de un tratamiento combinado que incluya un carbapenema (al menos cuando la CMI a meropenem ≤ 8 mg/l) para el manejo de pacientes con infecciones graves bacteriémicas. En los últimos años se han descrito brotes de *K. pneumoniae* resistente a colistina y con una CMI alta a meropenem. En estos casos, se desconoce cuál es la mejor opción de tratamiento.

Hipótesis: El empleo de un tratamiento combinado activo, libre de carbapenemas y de colistina en pacientes con infecciones graves bacteriémicas por KPCKP con alto nivel de resistencia a carbapenemas y resistente a colistina se asocia a una disminución de la mortalidad.

Objetivos: Evaluar las variables asociadas a mortalidad en pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* resistentes a colistina y con una CMI alta a meropenem, prestando especial atención al impacto del empleo de un tratamiento combinado que no incluye el uso de carbapenemas ni colistina.

Publicación derivada: “Mortality associated with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance: Importance of combination therapy without colistin and carbapenems”. **Isabel Machuca**, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Irene Gracia-Ahufinger, Francisco Rivera Espinar, Ángela Cano, Julia Guzmán-Puche, Elena Pérez-Nadales, Clara Natera, Marina Rodríguez, Rafael León, Juan J Castón, Fernando Rodríguez-López, Jesús Rodríguez-Baño, Julián Torre-Cisneros. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017 Jul 25;61(8):e00406-17

3. **Área III. Validación externa del score de mortalidad INCREMENT-CPE en una cohorte de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas: el significado pronóstico de la resistencia a la colistina.**

Antecedentes: Las infecciones por KPCKP se asocian a una elevada tasa de mortalidad. Con el objetivo de mejorar el pronóstico de las mismas, se desarrolló un score (INCREMENT-CPE score) que permitía la clasificación de los pacientes con bacteriemias por EPC según el riesgo de mortalidad^{68,85}. Dicho score nos ayudaría a seleccionar a los pacientes de alto riesgo (pacientes con sepsis grave) y tratarlos con un tratamiento combinado desde el inicio. Nos propusimos llevar a cabo una validación externa de dicho score en nuestra cohorte de pacientes KAPECOR, una cohorte de pacientes con bacteriemia por KPCKP en el contexto de un brote nosocomial por dicho microorganismo en el hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba). Por otro lado, se desconoce con claridad si la resistencia a la colistina se asocia a un peor pronóstico en pacientes con bacteriemia por KPCKP. Dado que nuestra cepa de *K. pneumoniae* es resistente a colistina, decidimos comparar el desenlace clínico de nuestros pacientes con el de pacientes extraídos de la cohorte INCREMENT que presentaban infecciones por *Enterobacterales* sensibles a colistina.

Hipótesis: (1) El score INCREMENT-CPE es un buen predictor del riesgo de mortalidad en nuestra cohorte de pacientes con bacteriemia

por KPCKP (cohorte KAPECOR); (2) La resistencia a la colistina se asocia a un peor pronóstico.

Objetivos: Realizar una validación externa del score INCREMENT-CPE en una cohorte de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de KPC (cohorte KAPECOR) y analizar si la resistencia a colistina en pacientes infectados por KPCKP se asocia a un incremento de la mortalidad.

Publicación derivada: “*External validation of the INCREMENT-CPE mortality score in a carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteraemia cohort: the prognostic significance of colistin resistance*”. **Isabel Machuca**, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Francisco Rivera-Espinar, Angela Cano, Irene Gracia-Ahufinger, Julia Guzman-Puche, Eduardo Marfil-Pérez, Elena Pérez-Nadales, Juan José Castón, Robert A Bonomo, Yehuda Carmeli, David Paterson, Álvaro Pascual, Luís Martínez-Martínez, Jesús Rodríguez-Baño, Julián Torre-Cisneros, REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group *International Journal of Antimicrobial Agents* 2019 Oct;54(4):442-448.

COLECCIÓN DE PUBLICACIONES

COLECCIÓN DE PUBLICACIONES

1. Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*.

2. Mortality associated with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance: importance of combination therapy without colistin and carbapenems.

3. External validation of the INCREMENT-CPE mortality score in a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia cohort: the prognostic significance of colistin resistance.

Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

Isabel Machuca^{1†}, Belén Gutiérrez-Gutiérrez^{2†}, Salvador Pérez Cortés³, Irene Gracia-Ahufinger^{4†}, Josefina Serrano⁵, María Dolores Madrigal⁶, José Barcala³, Fernando Rodríguez-López^{4†}, Jesús Rodríguez-Baño^{2*†} and Julián Torre-Cisneros^{1†}

¹Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC-Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain; ²Unit of Infectious Diseases, Clinical Microbiology and Preventive Medicine, Hospital Universitario Virgen Macarena and Virgen del Rocío - IBiS, and Department of Medicine, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain; ³Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario de Jerez, Cádiz, Spain; ⁴Unit of Microbiology, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC-Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain; ⁵Unit of Haematology, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC-Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain; ⁶Unit of Haematology, Hospital Universitario de Jerez, Cádiz, Spain

*Corresponding author. E-mail: jesusrb@us.es

†Authors who are members of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI).

Received 16 March 2016; returned 22 April 2016; revised 17 May 2016; accepted 2 June 2016

Objectives: Invasive infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPCKP) are associated with very high mortality. Because infection is usually preceded by rectal colonization, we investigated if decolonization therapy (DT) with aminoglycosides had a protective effect in selected patients.

Methods: Patients with rectal colonization by colistin-resistant KPCKP who were at high risk of developing infection (because of neutropenia, surgery, previous recurrent KPCKP infections or multiple comorbidities) were followed for 180 days. Cox regression analysis including a propensity score was used to investigate the impact of the use of two intestinal decolonization regimens with oral aminoglycosides (gentamicin and neomycin/streptomycin) on mortality, risk of KPCKP infections and microbiological success. The study was registered with ClinicalTrials.gov (NCT02604849).

Results: The study sample comprised 77 colonized patients, of which 44 (57.1%) received DT. At 180 days of follow-up, decolonization was associated with a lower risk of mortality in multivariate analyses (HR 0.18; 95% CI 0.06–0.55) and a lower risk of KPCKP infections (HR 0.14; 95% CI 0.02–0.83) and increased microbiological success (HR 4.06; 95% CI 1.06–15.6). Specifically, gentamicin oral therapy was associated with a lower risk of crude mortality (HR 0.15; 95% CI 0.04–0.54), a lower risk of KPCKP infections (HR 0.86; 95% CI 0.008–0.94) and increased microbiological response at 180 days of follow-up (HR 5.67; 95% CI 1.33–24.1). Neomycin/streptomycin therapy was only associated with a lower risk of crude mortality (HR 0.22; 95% CI 0.06–0.9).

Conclusions: Intestinal decolonization with aminoglycosides is associated with a reduction in crude mortality and KPCKP infections at 180 days after initiating treatment.

Introduction

Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPCKP) are an emergent problem worldwide; infections caused by these bacteria are associated with high mortality.^{1–8}

The bowel is considered a key reservoir of KPCKP.^{9,10} Decolonization therapy (DT) using oral non-absorbable antibiotics has been tested as a measure to control the transmission of these organisms. DT has been associated with eradication rates ranging from 42% to 68%.^{11–14} However, doubts have been raised about the effectiveness of DT because patients are frequently recolonized and there is a risk of inducing drug resistance.^{13,15}

Infections caused by carbapenemase-producing *K. pneumoniae* are supposed to be preceded by intestinal colonization in most of the cases. In fact, intestinal colonization is a key factor for developing infection especially in specific situations such as major surgery or neutropenia.^{15–17} An association between colonization and crude mortality has recently been reported in critically ill patients.¹⁸ Therefore, apart from preventing transmission, DT might be useful as a tool for preventing infections in high-risk situations. To test this concept, we analysed the impact of DT used in clinical practice on the mortality of the patients during an outbreak of KPCKP infection. Our hypothesis was that DT of patients colonized by KPCKP would be associated with decreased mortality.

Methods

Study design and patients

A retrospective cohort study of patients colonized by KPCKP was carried out in two hospitals from July 2012 to July 2015 in the context of simultaneous outbreaks caused by a colistin-resistant KPCKP strain belonging to ST512.

Rectal swab cultures were performed to detect patients colonized by KPCKP. All admitted patients detected as colonized were eligible; only patients admitted to ICU and neutropenic patients were screened weekly. To select patients at significant risk of developing infections due to KPCKP, the patients fulfilling at least one of the following criteria were included in the analysis: (a) neutropenia occurring within 2 weeks after the detection of colonization; (b) major surgery (including transplantation) performed within the following 2 weeks; (c) patients with multiple comorbidities, defined as patients with more than two chronic debilitating diseases including diabetes mellitus, chronic pulmonary disease, chronic liver disease, renal insufficiency, chronic cardiac insufficiency and immunodepression; and (d) prior severe and recurrent KPCKP infections. To avoid a survivor bias favouring decolonization, patients who were prescribed DT were only included if the therapy was administered during the first week from the date of culture. Patients with an active infection when colonization was detected were excluded from the study, as were patients who started DT during an active infection. The decision to use DT was based on the clinical judgement of the physician responsible for each patient. Patients who received DT were compared with those who did not.

Two different decolonization regimens were used: (i) hard gelatin capsules containing 40 mg of neomycin sulphate and 80 mg of streptomycin sulphate (administered every 8 h orally for 2 weeks); and (ii) gentamicin solution (8 mg/mL) administered orally (as 80 mg of gentamicin every 6 h for 2 weeks). In patients with tracheal intubation or tracheostomy, an orabase paste of gentamicin (1.6 mg/g) was also applied to oral mucosa, gums, palate and tracheal stoma (0.5 g every 6 h for 2 weeks). The strain was susceptible to the antibiotic regimen used.

Day 0 was the day when DT was initiated (in decolonized patients) or the day colonization was detected for the first time (in non-decolonized

patients). All patients were followed for 6 months or until death if this occurred before. When necessary, patients or their family members were contacted by telephone to determine their status.

Ethics

The study was approved by the Spanish Agency for Medicines and Healthcare Products (AEMPS, code FIC-CAR-2015-01) and by the ethics committees of the participating hospitals (code 2849), which exempted the need for informed consent. All the data collected were anonymized. The study was registered with ClinicalTrials.gov (NCT02604849). The analysis was performed following the STROBE recommendations¹⁹ (Table S1, available as Supplementary data at JAC Online).

Variables

The main outcome variable was all-cause mortality at 180 days. Secondary outcome variables included rate of KPCKP infection during the follow-up and microbiological success of DT in the same period (see below). Gentamicin resistance rates were also analysed in strains isolated after DT. At least one surveillance culture was performed in all patients before the end of the follow-up period.

The following explanatory variables were collected from each patient: sex, age, place of residence, hospitalization in the previous 3 months, chronic underlying diseases, chronic disease severity according to the Charlson comorbidity index,²⁰ prior KPCKP infection, strain susceptibility to gentamicin, neutropenia, surgical procedures before and after KPCKP colonization, use of concomitant systemic antibiotic therapy while receiving DT, duration of invasive procedures during follow-up (central or peripheral venous catheter, urinary catheter or mechanical ventilation), development of KPCKP infection, source of infection, and severity of systemic inflammatory response at the presentation of the infection.

Definitions

The definitions were established prior to the collection of data and the statistical analysis. Intestinal colonization was defined as the isolation of

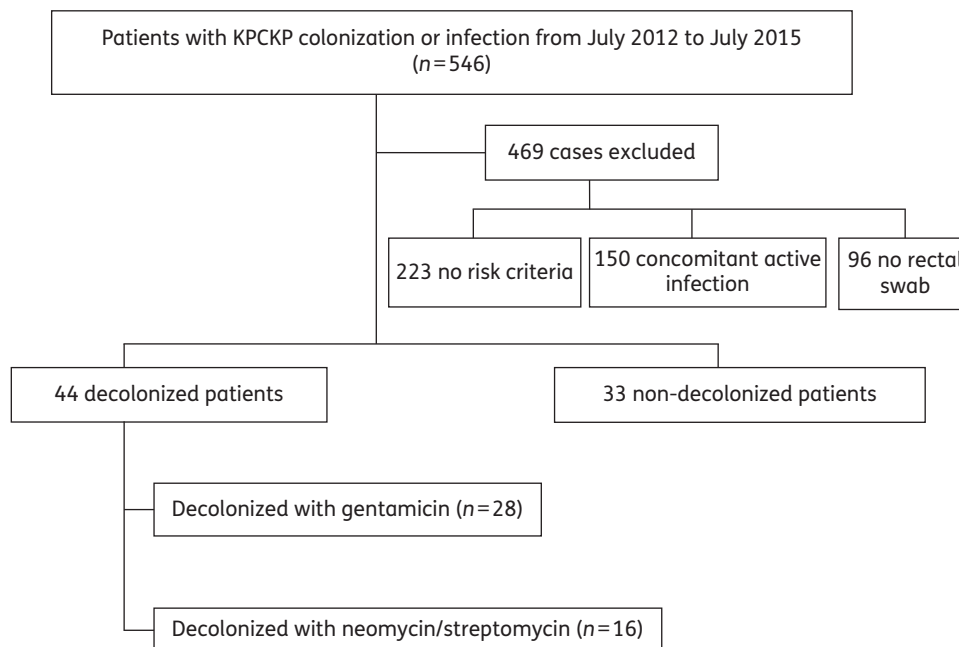


Figure 1. Study flow diagram.

a KPCKP phenotypically compatible with the epidemic clone in a rectal swab. Microbiological success of DT was defined as the absence of KPCKP in at least two rectal swabs performed at least 48 h apart after DT completion; patients who died before microbiological assessment were considered as microbiological failures. Infections were defined according to the CDC criteria.²¹ The day the culture was performed to diagnose the infection was considered the day of onset of infection. Neutropenia was defined as a neutrophil count of <500 neutrophils/mm³ for more than 72 h. Sepsis, severe sepsis and septic shock were defined according to previously established

criteria.²² The Cockcroft–Gault formula was used to calculate creatinine clearance (CL_{CR}). Renal failure was defined as CL_{CR} <60 mL/min.

Microbiological variables and antibiotic susceptibility studies

Rectal swabs were cultured in chromogenic media for detection of ESBL or carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. The chromogenic media used were Colorex™ ESBL and Colorex™ KPC plates (RPD Microbiology,

Table 1. Baseline characteristics of patients colonized by KPCKP, according to whether they were treated or not treated with DT

| | Patients treated with DT (n=44) | Patients not treated with DT (n=33) | P ^a |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Age (years), mean (SD) | 66.3 (2.84) | 74.24 (2.36) | 0.06 |
| Male, n (%) | 24 (54.5) | 20 (60.5) | 0.59 |
| Long-term care facility resident, n (%) | 5 (11.4) | 2 (6.1) | 0.42 |
| Prior major surgery (2 weeks), n (%) | 6 (13.6) | 2 (6.1) | 0.28 |
| Prior hospitalization (3 months), n (%) | 30 (68.1) | 23 (69.7) | 0.89 |
| Comorbidities, n (%) | | | |
| diabetes mellitus | 12 (27.3) | 13 (39.4) | 0.26 |
| arterial hypertension | 19 (43.2) | 18 (54.5) | 0.32 |
| chronic kidney disease | 13 (29.5) | 6 (18.2) | 0.25 |
| haemodialysis | 3 (6.8) | 1 (3) | 0.63 |
| solid organ transplantation | 5 (11.4) | 1 (3) | 0.23 |
| haematopoietic precursor transplantation | 4 (9.1) | 1 (3) | 0.39 |
| Invasive procedures after colonization (duration in days), mean (SD) | | | |
| mechanical ventilation | 0.5 (0.3) | 0.7 (0.4) | 0.26 |
| central venous catheter | 5.9 (1.01) | 8.9 (1.9) | 0.98 |
| urinary catheterization | 6.1 (1.9) | 7.4 (2.06) | 0.07 |
| Charlson score, mean (SD) | 2.8 (0.3) | 3.1 (0.4) | 0.91 |
| Unit admission in the diagnosis of colonization, n (%) | | | |
| medical | 31 (70.5) | 17 (51.5) | 0.09 |
| surgical | 12 (27.3) | 11 (33.3) | 0.57 |
| ICU | 1 (2.3) | 5 (15.2) | 0.06 |
| Risk factor that indicated decolonization, n (%) | | | |
| neutropenia | 18 (40.9) | 7 (21.2) | 0.07 |
| major surgery (2 weeks later) | 5 (11.4) | 5 (15.2) | 0.63 |
| recurrent, severe KPCKP infections | 15 (34.1) | 15 (45.5) | 0.31 |
| multi-comorbid patients | 6 (13.6) | 6 (18.2) | 0.59 |
| Concomitant systemic antibiotics, n (%) | | | |
| none | 18 (40.9) | 21 (63.6) | 0.05 |
| carbapenems | 10 (22.7) | 4 (12.1) | 0.1 |
| β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations | 7 (15.9) | 3 (9.1) | 0.18 |
| fluoroquinolones | 6 (13.6) | 4 (12.1) | 0.43 |
| others ^b | 3 (6.8) | 1 (3) | 0.28 |
| Mortality at 180 days of follow-up, n (%) | 11 (25) | 18 (54.5) | 0.008 |
| KPCKP infections during follow-up, n (%) | 2 (4.5) | 13 (39.4) | <0.001 |
| Microbiological efficacy at 180 days of follow-up, n (%) | 26 (59.1) | 3 (9.1) | <0.001 |

CPE, carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.

^aP values comparing CPE-colonized and non-CPE-colonized patients were calculated using the Student's *t*-test for normally distributed continuous data, the Mann–Whitney *U*-test for non-normally distributed continuous data, Pearson's χ^2 test with Yates' continuity correction for categorical data and Fisher's exact test for categorical data in the case of expected counts <5 .

^bOthers: aminoglycosides, oxazolidinones.

Table 2. Analysis of variables associated with mortality at 180 days of follow-up

| Variable | Survivors, <i>n</i> =48 | Deaths, <i>n</i> =29 | Univariate analysis | | Multivariate analysis (model 1) | | Multivariate analysis (model 2) | |
|--|----------------------------|-------------------------|---------------------|----------|------------------------------------|----------|------------------------------------|----------|
| | | | HR (95% CI) | <i>P</i> | HR (95% CI) | <i>P</i> | HR (95% CI) | <i>P</i> |
| Age (years), mean (SD) | 70 (2.57) | 69.2 (3.03) | 1 (0.98–1.024) | 0.79 | | | | |
| Sex, <i>n</i> (%) | | | | | | | | |
| female | 20 (41.7) | 13 (44.8) | 0.85 (0.41–1.77) | 0.67 | | | | |
| male | 28 (58.3) | 16 (55.2) | | | | | | |
| Neutropenia (<500 neutrophils/mm ³), <i>n</i> (%) | | | | | | | | |
| no | 39 (81.3) | 13 (44.8) | 2.29 (1.1–4.77) | 0.03 | 4.07 (1.78–9.31) | 0.001 | 4.07 (1.8–9.33) | 0.001 |
| yes | 9 (18.8) | 16 (55.2) | | | | | | |
| Major surgery, <i>n</i> (%) | | | | | | | | |
| no | 41 (85.6) | 26 (89.7) | 0.78 (0.24–2.6) | 0.69 | | | | |
| yes | 7 (14.6) | 3 (10.3) | | | | | | |
| Recurrent, severe KPCKP infections, <i>n</i> (%) | | | | | | | | |
| no | 29 (60.4) | 18 (62.1) | 1.24 (0.58–2.65) | 0.58 | | | | |
| yes | 19 (39.3) | 11 (37.9) | | | | | | |
| Multi-comorbid patients, <i>n</i> (%) | | | | | | | | |
| no | 42 (87.5) | 23 (79.3) | 1.22 (0.49–3.01) | 0.67 | | | | |
| yes | 6 (12.5) | 6 (20.6) | | | | | | |
| Central or peripheral venous catheterization (days), mean (SD) | 5.94 (1.45) | 10.44 (1.82) | 1.03 (0.99–1.06) | 0.07 | 1.05 (1.001–1.09) | 0.02 | 1.04 (1–1.09) | 0.05 |
| Urinary catheterization (days), mean (SD) | 6.46 (1.88) | 7 (2.05) | 1.006 (0.98–1.03) | 0.67 | | | | |
| Invasive mechanical ventilation (days), mean (SD) | 0.46 (0.27) | 0.86 (0.46) | 1.06 (0.92–1.22) | 0.41 | | | | |
| Concomitant systemic antibiotic therapy, <i>n</i> (%) | | | | | | | | |
| no | 24 (50) | 15 (51.7) | 1.2 (0.56–2.55) | 0.63 | | | | |
| yes | 24 (50) | 14 (48.3) | | | | | | |
| Charlson index, mean (SD) | 2.75 (0.83) | 3.23 (0.475) | 1.12 (0.95–1.31) | 0.18 | | | | |
| Unit admission in the diagnosis of colonization, <i>n</i> (%) | | | | | | | | |
| medical | 34 (70.8) | 14 (48.3) | 0.56 (0.27–1.18) | 0.13 | | | | |
| surgical | 11 (22.9) | 12 (41.4) | 1.63 (0.77–3.46) | 0.2 | | | | |
| ICU | 3 (6.3) | 3 (10.3) | 1.44 (0.43–4.79) | 0.56 | | | | |
| DT, <i>n</i> (%) | | | | | | | | |
| no | 15 (31.3) | 18 (62.1) | 0.33 (0.15–0.73) | 0.006 | 0.18 (0.06–0.55) | 0.003 | not considered | |
| yes | 33 (68.8) | 11 (37.9) | | | | | | |
| DT used, <i>n</i> (%) | | | | | | | | |
| not treated | 15 (31.3) | 18 (62.1) | reference | | not considered | | reference | |
| gentamicin | 22 (45.8) | 6 (20.7) | 0.27 (0.1–0.71) | 0.009 | | | 0.15 (0.04–0.54) | 0.004 |
| neomycin/streptomycin | 11 (22.9) | 5 (17.2) | 0.46 (0.17–1.24) | 0.12 | | | 0.22 (0.06–0.9) | 0.04 |
| Propensity score | | | 0.37 (0.11–1.26) | 0.11 | 0.95 (0.18–4.94) | 0.95 | 0.94 (0.18–4.88) | 0.94 |

Model 1: includes DT jointly. Likelihood ratio test: $\chi^2=23.84$; $P<0.001$; GL=4.

Model 2: includes DT separately according to regimen used. Likelihood ratio test: $\chi^2=24.15$; $P<0.001$; GL=5.

Barcelona, Spain). Susceptibility tests and identification were performed using a Gram-negative REV.2 WIDER panel (Siemens Healthcare Diagnostics, Camberley, UK) and Etest strips (Liofilmchem, Italy). The identification and susceptibility of the clinical isolates was assessed at each centre using standard microbiological procedures. The MICs were determined by the disc-plate diffusion method for neomycin (120 µg discs; IZASA) and by Etest strips for streptomycin according to CLSI guidelines. The epidemic *K. pneumoniae* isolates in these outbreaks were resistant to third-generation cephalosporins, aztreonam, carbapenems (meropenem MIC >32 mg/L), amikacin, tobramycin, fluoroquinolones and colistin, harboured *bla_{SHV-11}*, *bla_{TEM-1}* and *bla_{KPC-3}* genes, and belonged to ST512, as previously characterized in a reference laboratory.²³

Statistical analysis

Survival curves were plotted according to the Kaplan–Meier method and compared with the log-rank test. The Cox regression model was used to study the variables associated with mortality, occurrence of infection and microbiological success at 180 days. The Kleinbaum–Klein method was used to test for proportional hazards. Univariate analyses were performed separately for each of the variables to determine their crude HRs and 95% CIs. All biologically plausible variables with $P \leq 0.10$ in the univariate analysis were considered for inclusion in the Cox regression model for the multivariate analysis. Possible interactions between the variables were studied. A propensity score for receiving DT was calculated and used as an explanatory variable to control for prescription bias. The propensity score was calculated by performing a logistic regression model including the following variables: age, sex, chronic renal failure, neutropenia, major surgery (including transplantation) performed within two weeks after detection of colonization, prior severe and recurrent KPCKP infections, multi-comorbid patients, use of a central or peripheral venous catheter, urinary catheter or invasive mechanical ventilation, Charlson comorbidity index and unit admission in the diagnosis of colonization (medical, surgical or intensive care unit). The model obtained had an area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) for receiving DT of 0.84.

Two multivariate models were built for the analysis of each outcome result. In the first one, the variable ‘therapy’ was dichotomic (non-DT versus DT); in the second model, the variable ‘therapy’ was categorized as non-DT, DT with gentamicin and DT with neomycin/streptomycin. A likelihood ratio test was performed to assess the goodness-of-fit of the model. The analyses were performed using SPSS 15.0 software.

Results

During the study period, KPCKP was isolated from 546 patients in the two hospitals; 77 patients fulfilled the inclusion criteria, of which 44 received DT and 33 did not (Figure 1). The features of the patients are shown in Table 1; patients not treated with DT were less frequently neutropenic and were somehow older, admitted more frequently to ICU and had longer duration of venous catheterization. DT consisted of gentamicin in 28 patients (63.6% of those treated) and neomycin/streptomycin in 16 patients (36.4%).

Crude mortality at 180 days was 25% (11/44) among patients who received DT and 54.5% (18/33) among those who did not (crude HR=0.18; 95% CI 0.06–0.55). The association was also observed in stratified analysis according to the type of DT (for gentamicin, crude HR=0.15; 95% CI 0.04–0.54; for neomycin/streptomycin, crude HR=0.22; 95% CI 0.06–0.9) (Table 2). Figure 2 shows the survival curves of patients according to DT. The variables associated with mortality are shown in Table 2. A propensity score for receiving DT was calculated as specified in the Methods section. Two multivariate models were constructed

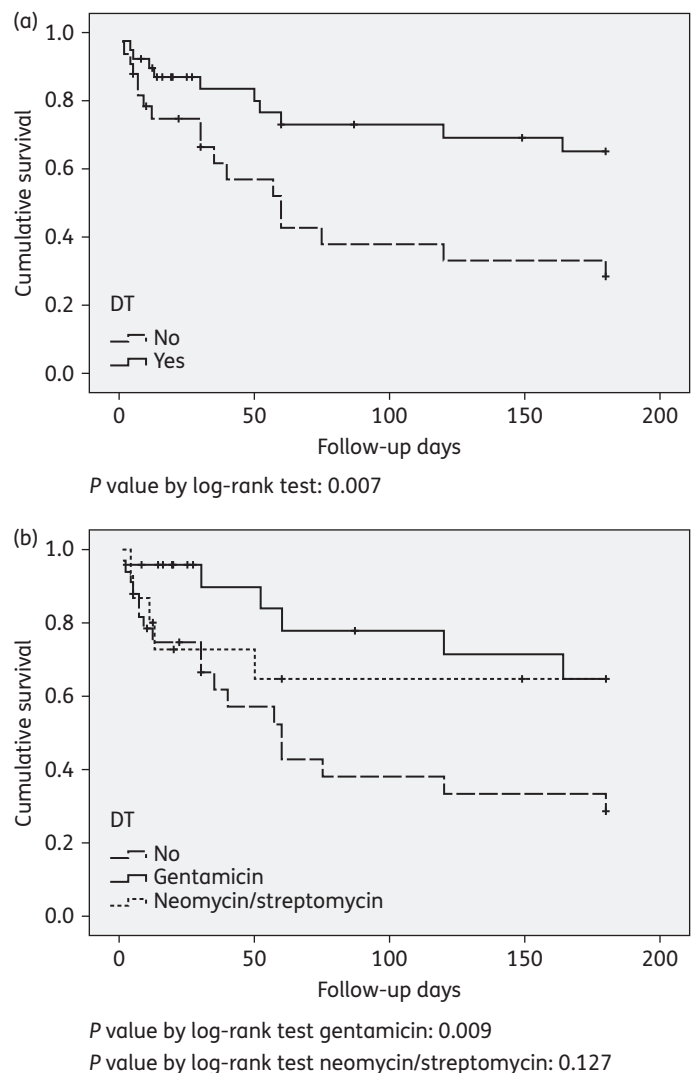


Figure 2. Kaplan–Meier curves according to DT or no DT (a), and DT with gentamicin and neomycin/streptomycin (b).

(Table 2). In the first one, DT was independently associated with lower HR of death; in the second, DT with gentamicin and neomycin/streptomycin were both associated with lower HR of death (likelihood ratio test for the models, $P < 0.001$ and $P < 0.001$, respectively).

The cumulative incidence of KPCKP infections was 4.5% (2/44) in the decolonized patients versus 39.4% (13/33) in the non-decolonized patients ($P < 0.001$). The descriptive characteristics of the KPCKP infections during follow-up are shown in Table 3. There were no differences in the frequency of KPCKP infection between patients treated with gentamicin (1/28, 3.6%) and those treated with neomycin/streptomycin (1/16, 6.3%) ($P = 0.6$).

The variables associated with the risk of developing a KPCKP infection during the follow-up are shown in Table S2. DT was also associated with a lower risk of KPCKP infections during the follow-up period (crude HR: 0.14; 95% CI 0.02–0.83). When patients who received treatment with gentamicin or neomycin/streptomycin were analysed separately, we found that patients treated with gentamicin had a lower KPCKP infection rate

Table 3. Descriptive characteristics of KPCKP infections during follow-up

| | Decolonized patients (n=2/44) | Non-decolonized patients (n=13/33) | P |
|---|-------------------------------|------------------------------------|------|
| Age (years), mean (SD) | 77.92 (2.01) | 74 (1) | 0.45 |
| Male, n (%) | 2 (100) | 8 (61.5) | 0.43 |
| Prior KPCKP infection, n (%) | 1 (50) | 2 (15.4) | 0.37 |
| Causes of risk, n (%) | | | |
| neutropenia | 1 (50) | 2 (15.4) | 0.37 |
| major surgery (2 weeks later) | 0 | 3 (23.1) | NA |
| recurrent, severe KPCKP infections | 1 (50) | 6 (46.2) | 0.73 |
| multi-comorbid patients | 0 | 2 (15.4) | NA |
| Adequate treatment for prior KPCKP infection, n (%) | 0 | 1 (7.7) | NA |
| Sepsis, n (%) | 0 | 1 (7.7) | NA |
| Charlson index, mean (SD) | 3 (0.7) | 3 (1) | 0.9 |
| Length of hospitalization (days), median (IQR) | 13 (32–2) | 8 (16–4.5) | 0.22 |
| Concomitant systemic antibiotic therapy, n (%) | 2 (100) | 4 (30.8) | 0.14 |
| Source, n (%) | | | |
| surgical wound | 0 | 3 (23.1) | NA |
| urinary | 1 (50) | 3 (23.1) | 0.37 |
| catheter | 1 (50) | 4 (30.8) | 0.57 |
| abdominal | 0 | 3 (23.1) | NA |
| Mortality, n (%) | 1 (50) | 6 (46.2) | 0.73 |

NA, not applicable.

P values comparing CPE-colonized and non-CPE-colonized patients were calculated using the Student's *t*-test for normally distributed continuous data, the Wilcoxon rank-sum test for non-normally distributed continuous data, Pearson's χ^2 test with Yates' continuity correction for categorical data and Fisher's exact test for categorical data in the case of expected counts <5.

than those who did not receive DT (crude HR=0.86; 95% CI 0.008–0.94); but the association was not significant for patients treated with neomycin/streptomycin (crude HR=0.59; 95% CI 0.03–2.24). The Kaplan–Meier curves for KPCKP infection according to DT are shown in Figure S1. Again, two multivariate models were built; in the first one, DT was independently associated with lower HR of KPCKP infection. In the second model, only DT with gentamicin was significantly associated with lower HR of KPCKP infection (likelihood ratio test, $P < 0.001$ for both models). DT achieved microbiological success in 59.1% (26/44) in the decolonized patients and a 9.1% (3/33) in the non-decolonized patients ($P < 0.001$). In the analysis of the variables associated with microbiological success, we did not get a multivariate model, as the DT was the only variable showing significant association (HR=4.06; 95% CI 1.06–15.6). When stratified by treatment regimen, DT with gentamicin was associated with higher microbiological success rate than no treatment (HR 5.67, 95% CI 1.33–24.1), and again the association was not significant for the neomycin/streptomycin regimen (Table S3).

All patients included in the study were tested for sensitivity to gentamicin in follow-up cultures before the end of follow-up or prior to death. Gentamicin-resistant isolates were obtained in follow-up cultures in 6/44 (13.6%) patients who received DT, and in 1/33 (3%) patients who were not treated ($P = 0.008$). Of

the 18 DT patients with microbiological failures, gentamicin-resistant isolates were found in 6 (33.3%).

Discussion

The results of this study suggest that selected patients colonized by KPCKP may benefit from administration of DT with aminoglycosides (particularly gentamicin) in terms of a reduction in the risk of death and of infection due to KPCKP.

Eradication of the bacteria from the intestinal flora is the ultimate goal of DT when used with the purpose of controlling the transmission of these organisms; however, failures of this strategy are common, and this is therefore not a recommended routine infection control measure.^{11–14} Additionally, if decolonization is to be used, it should not be administered as the only infection control measure but in tandem with other measures. However, we were interested in testing the concept that the main goal of decolonization might be to prevent infections and death in specific, high-risk colonized patients. This is based on the fact that colonization precedes infection in most cases; also, there is evidence that colonization by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae is associated with increased mortality in critically ill patients.¹⁸ Tascini et al.¹² analysed 50 patients treated with DT and found that patients who were effectively decolonized with gentamicin

had a lower risk of KPCKP infections (15% versus 73%) than those in whom the DT was not effective, but no differences in mortality were shown. To our knowledge, there are no previous studies evaluating the impact of DT on long-term mortality including a control group of untreated patients. Our results suggest that a decolonization regimen with aminoglycosides, in high-risk scenarios, is effective in reducing crude mortality, and therefore should be investigated in randomized clinical trials.

An important concern with the use of DT with gentamicin is the risk of inducing or selecting resistance to this antibiotic, which is a potentially useful antibiotic for the treatment of infections.²⁴ In this study, oral gentamicin was associated with isolation of gentamicin-resistant isolates in a substantial proportion of treated patients, similar to that found by Tascini *et al.*¹² Therefore, we warn against indiscriminate use of DT with aminoglycosides, which should be used only in selected patients at high risk of developing invasive infections.

The efficacy of DT for eradicating colonization in real life can be reasonably questioned.²⁵ Our results, which are similar to those described in the literature,^{12,13,15} confirm that the rate of complete microbiological eradication is not high, as it was only 59.1% at 180 days. We hypothesized that the clinical benefit found with DT is related to a critical reduction in the KPCKP load in the bowel of the patients, enough to reduce the risk of infection during the highest-risk period. Although a previous study found lower microbiological efficacy of gentamicin in patients receiving concomitant antibiotic therapy,¹² we could not demonstrate such association.

This study is subject to the limitations of observational studies. Potential unmeasured confounders and insufficient control of confounding are obviously possible despite our efforts. Specifically, there was a larger number of older individuals, central venous catheter days and ICU admission, but fewer neutropenic patients in the group that was not administered DT; also, the concomitant use of antibiotics showed some differences. The limited sample size is a major drawback of this study. The strengths include strict definitions, a pre-registered design and analysis, a 'hard' primary outcome such as mortality, the use of time-dependent analyses and of advanced methods to control for confounders such as the propensity score.

In conclusion, our study suggests that the effectiveness of decolonization should be conceived of in terms of reducing the rate of KPCKP infection and mortality in selected high-risk patients, and not only in terms of prevention of transmission through microbiological eradication.

Funding

Funded by the Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III—co-financed by the European Development Regional Fund 'A way to achieve Europe' ERDF, the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015). We also received funding from COMBACTE-CARE (Combating bacterial resistance in Europe—Carbapenem resistance), the Innovatives Medicine Initiative (IMI), the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) and EFPIA companies' in-kind contribution (call IMI 9th), Grant agreement 115620.

Transparency declarations

J. R.-B. has served as a scientific advisor for AstraZeneca, Merck, Achaogen and Basilea, and has been a speaker for Astellas, Merck and AbbVie. All other authors: none to declare.

Supplementary data

Tables S1–S3 and Figure S1 are available as Supplementary data at JAC Online (<http://jac.oxfordjournals.org/>).

References

- 1 Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M *et al.* Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012; **25**: 682–707.
- 2 Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P *et al.* Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17**: 1798–803.
- 3 Tumbarello M, Viale P, Viscoli C *et al.* Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; **55**: 943–50.
- 4 Souli M, Galani I, Antoniadou A *et al.* An outbreak of infection due to β -lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2010; **50**: 364–73.
- 5 Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA *et al.* Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**: 2108–13.
- 6 Patel G, Huprikar S, Factor SH *et al.* Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; **29**: 1099–106.
- 7 Neuner EA, Yeh JY, Hall GS *et al.* Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; **69**: 357–62.
- 8 Endimiani A, Depasquale JM, Forero S *et al.* Emergence of bla_{KPC}-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 2009; **64**: 1102–10.
- 9 Munoz-Price LS, Quinn JP. Deconstructing the infection control bundles for the containment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis* 2013; **26**: 378–87.
- 10 Buehlmann M, Bruderer T, Frei R *et al.* Effectiveness of a new decolonisation regimen for eradication of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Hosp Infect* 2011; **77**: 113–7.
- 11 Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H *et al.* SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**: 1226–30.
- 12 Tascini C, Sbrana F, Flammini S *et al.* Oral gentamicin gut decontamination for prevention of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: relevance of concomitant systemic antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; **58**: 1972–6.
- 13 Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; **33**: 14–9.
- 14 Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M *et al.* Asymptomatic rectal carriage of bla_{KPC} producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect* 2013; **19**: 451–6.
- 15 Oren I, Sprecher H, Finkelstein R *et al.* Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with

nonabsorbable oral antibiotic treatment: a prospective controlled trial. *Am J Infect Control* 2013; **41**: 1167–72.

16 Zimmerman FS, Assous MV, Bdolah-Abram T et al. Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. *Am J Infect Control* 2013; **41**: 190–4.

17 Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 905–13.

18 Dautzenberg MJ, Wekesa AN, Gniadkowski M et al. The association between colonization with carbapenemase-producing enterobacteriaceae and overall ICU mortality: an observational cohort study. *Crit Care Med* 2015; **43**: 1170–7.

19 von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; **370**: 1453–7.

20 Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**: 373–83.

21 Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. 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**: 309–332.

22 Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; **31**: 1250–6.

23 Lopez-Cerero L, Egea P, Gracia-Ahufinger I et al. Characterisation of the first ongoing outbreak due to KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST512) in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2014; **44**: 538–40.

24 Daneman N, Sarwar S, Fowler RA et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; **13**: 328–41.

25 Wittekamp BH, Bonten MJ. Antibiotic prophylaxis in the era of multidrug-resistant bacteria. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; **21**: 767–72.



Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems

Isabel Machuca,^a Belén Gutiérrez-Gutiérrez,^b Irene Gracia-Ahufinger,^c Francisco Rivera Espinar,^d Ángela Cano,^a Julia Guzmán-Puche,^c Elena Pérez-Nadales,^a Clara Natera,^a Marina Rodríguez,^d Rafael León,^d Juan J. Castón,^a Fernando Rodríguez-López,^c Jesús Rodríguez-Baño,^b Julián Torre-Cisneros^a

Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC-Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain^a; Infectious Diseases and Clinical Microbiology Unit, Hospital Universitario Virgen Macarena-IBIS, and Department of Medicine, Universidad de Sevilla, Seville, Spain^b; Microbiology Unit, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC-Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain^c; Intensive Care Unit, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC-Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain^d

ABSTRACT Combination therapy including colistin and a carbapenem has been found to be associated with lower mortality in the treatment of bloodstream infections (BSI) due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* when the isolates show a meropenem or imipenem MIC of <16 mg/liter. However, the optimal treatment of BSI caused by colistin- and high-level carbapenem-resistant KPC-producing *K. pneumoniae* is unknown. A prospective cohort study including episodes of bacteremia caused by colistin-resistant and high-level meropenem-resistant (MIC \geq 64 mg/liter) KPC-producing *K. pneumoniae* diagnosed from July 2012 to February 2016 was performed. The impact of combination therapy on crude 30-day mortality was analyzed by Cox regression using a propensity score as a covariate to control for indication bias and in an inverse probability of treatment weighting (IPTW) cohort. The study sample comprised 104 patients, of which 32 (30.8%) received targeted monotherapy and 72 (69.2%) received targeted combination therapy; none of them received either colistin or a carbapenem. The 30-day crude mortality rate was 30.8% (43.8% in patients treated with monotherapy and 25% in patients receiving combination therapy). In the Cox regression analysis, 30-day mortality was independently associated with septic shock at BSI onset (hazard ratio [HR], 6.03; 95% confidence interval [CI], 1.65 to 21.9; $P = 0.006$) and admission to the critical care unit (HR, 2.87; 95% CI, 0.99 to 8.27; $P = 0.05$). Targeted combination therapy was associated with lower mortality only in patients with septic shock (HR, 0.14; 95% CI, 0.03 to 0.67; $P = 0.01$). These results were confirmed in the Cox regression analysis of the IPTW cohort. Combination therapy is associated with reduced mortality in patients with bacteremia due to colistin-resistant KPC-producing *K. pneumoniae* with high-level carbapenem resistance in patients with septic shock.

KEYWORDS *Klebsiella pneumoniae*, bacteremia, carbapenems, colistin, mortality

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections are a public health problem in many areas due to the difficulties involved in treating these infections and their high associated mortality (1–8). Colistin, gentamicin, tigecycline, and fosfomycin are the

Received 24 February 2017 Returned for modification 8 April 2017 Accepted 15 May 2017

Accepted manuscript posted online 30 May 2017

Citation Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Gracia-Ahufinger I, Rivera Espinar F, Cano A, Guzmán-Puche J, Pérez-Nadales E, Natera C, Rodríguez M, León R, Castón JJ, Rodríguez-López F, Rodríguez-Baño J, Torre-Cisneros J. 2017. Mortality associated with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance: importance of combination therapy without colistin and carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 61:e00406-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00406-17>.

Copyright © 2017 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Address correspondence to Jesús Rodríguez-Baño, jesusb@us.es.

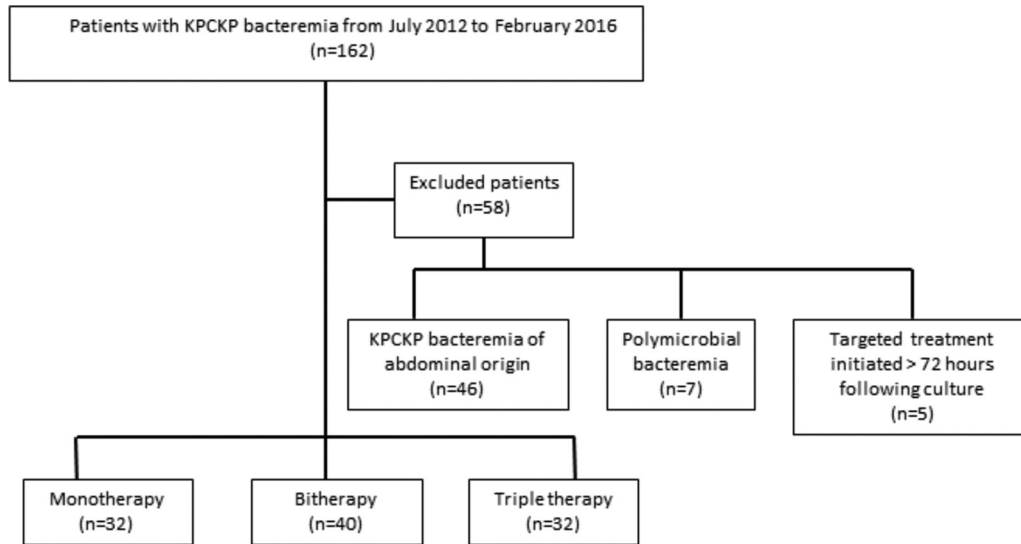


FIG 1 Study flow diagram.

most frequently used active antibiotics that are currently available to treat KPC-producing *K. pneumoniae* (9). For bacteremic infections, combination treatment regimens that include meropenem (at least when the MIC is ≤ 8 mg/liter) are recommended (6, 10); however, recent data suggest that combination therapy is needed only in patients at high risk of death (11). In recent years, outbreaks of colistin-resistant KPC-producing *K. pneumoniae* infections with high-level meropenem resistance (MIC ≥ 64 mg/liter) have been reported. For these isolates, the usefulness of colistin (a keystone in the treatment of carbapenem-resistant organisms) and the potential benefits of associating meropenem are reduced or lost (12). In such settings, carbapenem-sparing treatment regimens using the few available active drugs can be designed. To date, the best treatment regimen for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *K. pneumoniae* with high-level carbapenem resistance is unknown. Additionally, avoiding the use of carbapenems may also reduce the selecting pressure in centers with ongoing transmission of KPC-producing *K. pneumoniae*.

This study, which is based on an analysis of daily clinical practice during a KPC-producing *K. pneumoniae* outbreak, examines the variables associated with mortality due to colistin-resistant KPC-producing *K. pneumoniae* bacteremia with high-level carbapenem resistance. Particular attention is given to the impact of targeted combination therapy not including carbapenems.

RESULTS

Of the 162 KPC-producing *K. pneumoniae* BSIs occurring during the study period, 104 met all the inclusion criteria (Fig. 1). Of these, 93.3% were considered nosocomial and the rest were health care associated (6.7%). The main characteristics of the patients with colistin-resistant KPC-producing *K. pneumoniae* bacteremia with high-level meropenem resistance receiving monotherapy or combination therapy are shown in Table 1.

Phenotypic characteristics of the isolated strains. The 104 isolates were resistant to colistin, penicillins, cephalosporins, ertapenem, meropenem, ciprofloxacin, and cotrimoxazole. Some of the isolates were susceptible to tigecycline ($n = 84$, 80.8%), fosfomycin ($n = 30$, 28.8%) and gentamicin ($n = 49$, 47.1%); 45 strains (43.3%) showed intermediate sensitivity to gentamicin (MIC = 4 mg/liter). At the time of this study, ceftazidime-avibactam was not available in Spain.

Antimicrobial therapy. All patients received empirical therapy with anti-Gram-negative antibiotics (alone or in combination with other antibiotics) at currently recommended doses. Empirical therapy was classified as inappropriate in 49 patients (47.1%) according to the antimicrobial sensitivity test. When the isolate was classified

TABLE 1 Characteristics of patients with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance receiving monotherapy or combination therapy^d

| Variable | Monotherapy patients (n = 32) | Combination therapy patients (n = 72) | P value |
|---|-------------------------------|---------------------------------------|---------|
| Male, n (%) ^a | 14 (43.8) | 43 (59.7) | 0.13 |
| Median age (yr) (IQR) ^c | 72 (78–61.25) | 62 (74.25–47) | 0.17 |
| Comorbidities | | | |
| Chronic renal disease, n (%) ^a | 7 (21.9) | 20 (27.8) | 0.53 |
| Diabetes mellitus, n (%) ^a | 16 (50) | 20 (27.8) | 0.03 |
| Chronic obstructive pulmonary disease, n (%) ^a | 4 (12.5) | 11 (15.3) | 0.7 |
| Active solid tumor, n (%) ^a | 8 (25) | 22 (30.6) | 0.4 |
| Transplant, n (%) ^b | 2 (6.2) | 9 (12.5) | 0.50 |
| Median Charlson index (IQR) ^c | 6 (7–2.5) | 3 (6–2) | 0.5 |
| Admission from a care facility, n (%) ^b | 3 (9.4) | 7 (9.7) | 0.9 |
| Prior known colonization, n (%) ^a | 8 (25) | 23 (31.9) | 0.5 |
| Admission in previous 3 mo, n (%) ^a | 18 (56.3) | 29 (40.3) | 0.13 |
| Surgery in previous week, n (%) ^a | 10 (31.3) | 26 (36.1) | 0.63 |
| Invasive procedures in previous wk ^a | | | |
| Central venous catheter, n (%) | 19 (59.4) | 53 (73.6) | 0.15 |
| Urinary catheter, n (%) | 26 (81.3) | 63 (87.5) | 0.4 |
| Mechanical ventilation, n (%) | 10 (31.3) | 40 (56.3) | 0.02 |
| Admission ward ^a | | | |
| Medical, n (%) | 9 (28.1) | 20 (27.8) | 0.01 |
| Surgical, n (%) | 11 (34.4) | 8 (11.1) | |
| Critical care, n (%) | 12 (37.5) | 44 (61.1) | |
| Renal failure at time of diagnosis, n (%) ^a | 11 (34.4) | 33 (45.8) | 0.28 |
| Source of infection ^a | | | |
| Pneumonia, n (%) | 8 (25) | 31 (43.1) | 0.12 |
| Primary bacteremia, n (%) | 16 (50) | 22 (30.6) | |
| Urinary tract infection, n (%) | 8 (25) | 19 (26.4) | |
| Median length of hospitalization (days) during follow-up (IQR) ^c | 16.5 (14.25–22.75) | 17 (12–24) | 0.92 |
| Septic shock, n (%) ^a | 8 (25) | 40 (55.6) | 0.004 |
| Median Pitt score (IQR) ^c | 3 (5–2) | 4 (5–2) | 0.30 |
| Appropriate empirical therapy, n (%) ^a | 11 (34.4) | 44 (61.1) | 0.01 |
| Mortality at 30 days of follow-up, n (%) ^a | 14 (43.8) | 18 (25) | 0.05 |

^aP values were determined using Pearson's χ^2 test.^bP values were determined using Fisher's exact test.^cP values were determined using the Mann-Whitney test.^dAbbreviations: IQR, interquartile range; HR, hazard ratio; n (%), number and percentage of patients.

as KPC-producing *K. pneumoniae* (typically after 24 to 72 h of culture), the patients were treated with at least one active drug against the KPC-producing *K. pneumoniae* clone circulating in the hospital. A definitive treatment regimen was designed according to the results of the antimicrobial sensitivity test.

Variables associated with mortality. Table 2 shows the variables associated with 30-day mortality in the univariate analysis. Thirty-two patients died (30.8%) at day 30 of follow-up. Mortality was 43.8% (14/32 patients) in patients receiving monotherapy and 25% (18/72 patients) in patients receiving combination therapy ($P = 0.05$). The different treatment regimens and their crude associated mortality rates are shown in Table 3. The Kaplan-Meier curves for targeted treatment with monotherapy or with combination therapy are presented in Fig. 2. In the Cox regression multivariate analysis using propensity score as a covariate (Table 2), 30-day mortality was independently associated with septic shock at BSI onset (hazard ratio [HR], 6.03; 95% confidence interval [CI], 1.65 to 21.9; $P = 0.006$) and admission to the critical care unit (HR, 2.87; 95% CI, 0.99 to 8.27; $P = 0.05$). Combination therapy was not associated with decreased mortality by itself, but its interaction with septic shock was statistically significant (HR, 0.14; 95% CI,

TABLE 2 Univariate and multivariate analysis of variables associated with 30-day mortality rate in patients with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance^a

| Variable | No. (%) of patients | | Univariate analysis | | Multivariate analysis with propensity score as covariable | | Multivariate analysis using the inverse probability weighted-cohort | |
|---|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------|---|-------|---|--------|
| | Survivors (n = 72) | Nonsurvivors (n = 32) | HR (95% CI) | P | HR (95% CI) | P | HR (95% CI) | P |
| Age (yr), median (IQR) | 65.0 (51–73.2) | 63.5 (47–72.25) | 0.99 (0.98–1.02) | 0.87 | | | | |
| Male sex | 39 (54.2) | 18 (56.2) | 1.16 (0.58–2.3) | 0.68 | | | | |
| Diabetes mellitus | 23 (31.9) | 13 (40.6) | 1.32 (0.65–2.67) | 0.45 | | | | |
| Charlson score, Median (IQR) | 4 (2–6) | 4 (2–6) | 1.00 (0.9–1.11) | 0.9 | | | | |
| Pitt score, Median (IQR) | 3 (2–5) | 4 (2–6) | 1.1 (0.95–1.28) | 0.22 | | | | |
| Septic shock | 31 (43.1) | 17 (53.1) | 1.59 (0.79–3.2) | 0.19 | 6.03 (1.65–21.9) | 0.006 | 6.53 (3.00–14.24) | <0.001 |
| Source of bacteremia | | | | | | | | |
| Primary bacteremia | 29 (40.3) | 9 (28.1) | Reference | Reference | Reference | | Reference | |
| Urinary tract infection | 19 (26.4) | 8 (25) | 1.16 (0.45–3) | 0.76 | 1.9 (0.71–5.33) | 0.2 | 2.97 (1.42–6.24) | 0.004 |
| Pneumonia | 24 (33.3) | 15 (46.9) | 1.45 (0.64–3.3) | 0.37 | 2.5 (0.9–6.97) | 0.08 | 4.75 (2.34–9.67) | <0.001 |
| Ward of admission when the bacteremia was diagnosed | | | | | | | | |
| Medical | 24 (33.3) | 5 (15.6) | Reference | Reference | Reference | | Reference | |
| Surgical | 13 (18.1) | 6 (18.8) | 1.86 (0.57–6.11) | 0.3 | 2.04 (0.5–8.9) | 0.34 | 2.10 (0.74–5.97) | 0.17 |
| Critical care | 35 (48.6) | 21 (65.6) | 2.61 (0.98–6.92) | 0.05 | 2.87 (0.99–8.27) | 0.05 | 4.22 (1.97–9.03) | <0.001 |
| Mechanical ventilation | 34 (47.9) | 16 (50) | 1.1 (0.54–2.18) | 0.81 | | | | |
| Appropriate empirical therapy | 41 (57.7) | 14 (43.8) | 0.6 (0.28–1.12) | 0.1 | 0.53 (0.26–1.1) | 0.09 | 0.48 (0.26–0.88) | 0.02 |
| Targeted treatment | | | | | | | | |
| Monotherapy | 18 (25) | 14 (43.8) | Reference | Reference | Reference | | Reference | |
| Combination therapy | 54 (75) | 18 (56.2) | 0.52 (0.26–1.05) | 0.07 | 0.81 (0.27–2.42) | 0.71 | 0.62 (0.27–1.41) | 0.25 |
| Interaction of septic shock and combination therapy | | | | | 0.14 (0.03–0.65) | 0.01 | 0.10 (0.03–0.32) | <0.001 |
| Propensity score | | | 1.1 (0.26–4.56) | 0.63 | 0.54 (0.04–6.59) | 0.93 | | |

^aAbbreviations: IQR, interquartile range; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

TABLE 3 Outcome of patients with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance according to treatment regimen

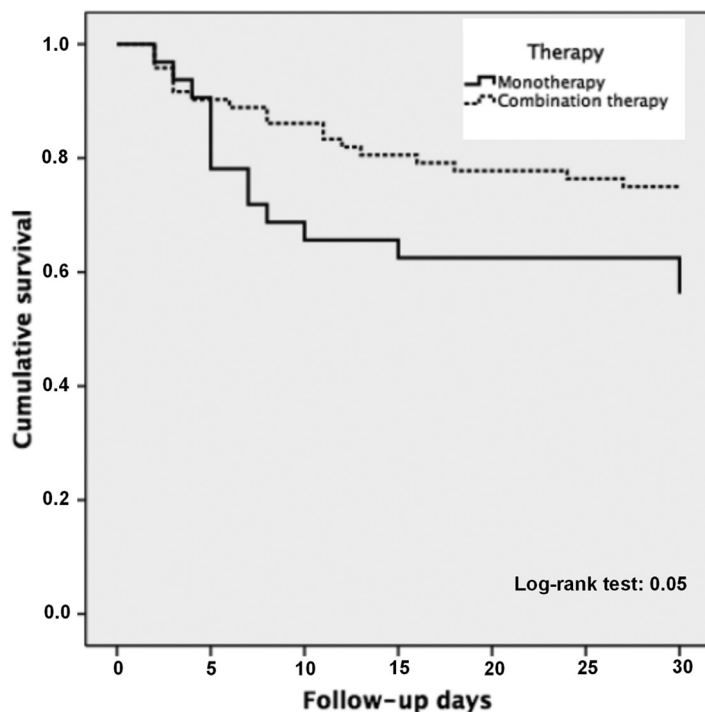
| Treatment regimen | No. dead/treated | Mortality (%) |
|---------------------------------------|------------------|---------------|
| Monotherapy | | |
| Tigecycline | 8/15 | 53.3 |
| Gentamicin | 4/9 | 44.4 |
| Fosfomycin | 2/8 | 25 |
| Total for monotherapy | 14/32 | 43.8 |
| Combination therapy | | |
| Tigecycline + gentamicin | 3/13 | 23.1 |
| Tigecycline + fosfomycin | 6/16 | 37.5 |
| Gentamicin + fosfomycin | 3/11 | 27.3 |
| Tigecycline + fosfomycin + gentamicin | 6/32 | 18.8 |
| Total for combination therapy | 18/72 | 25 |

0.03 to 0.65; $P = 0.01$), meaning that combination therapy has a protective effect for mortality among patients with septic shock. In the Cox regression analysis of the IPTW cohort, similar results were obtained; in this model, other variables such as urinary tract source (HR, 2.97; 95% CI, 1.42 to 6.24; $P = 0.004$), pneumonia (HR, 4.75; 95% CI, 2.34 to 9.67; $P < 0.001$), and appropriate empirical therapy (HR, 0.48; 95% CI, 0.26 to 0.88; $P = 0.02$) were also associated with mortality. Combined treatment alone was not significant, but its interaction with septic shock was also statistically significant (HR, 0.10; 95% CI, 0.03 to 0.32; $P < 0.001$) (Table 2).

The Kaplan-Meier curves for targeted treatment with monotherapy or with combination therapy in patients with and without septic shock are presented in Fig. 3.

DISCUSSION

The reported mortality among patients with KPC-producing *K. pneumoniae* bacteremia is very high, ranging from 20 to 70% depending on the prescribed treatment

**FIG 2** Kaplan-Meier curves for targeted treatment with monotherapy or with combination therapy.

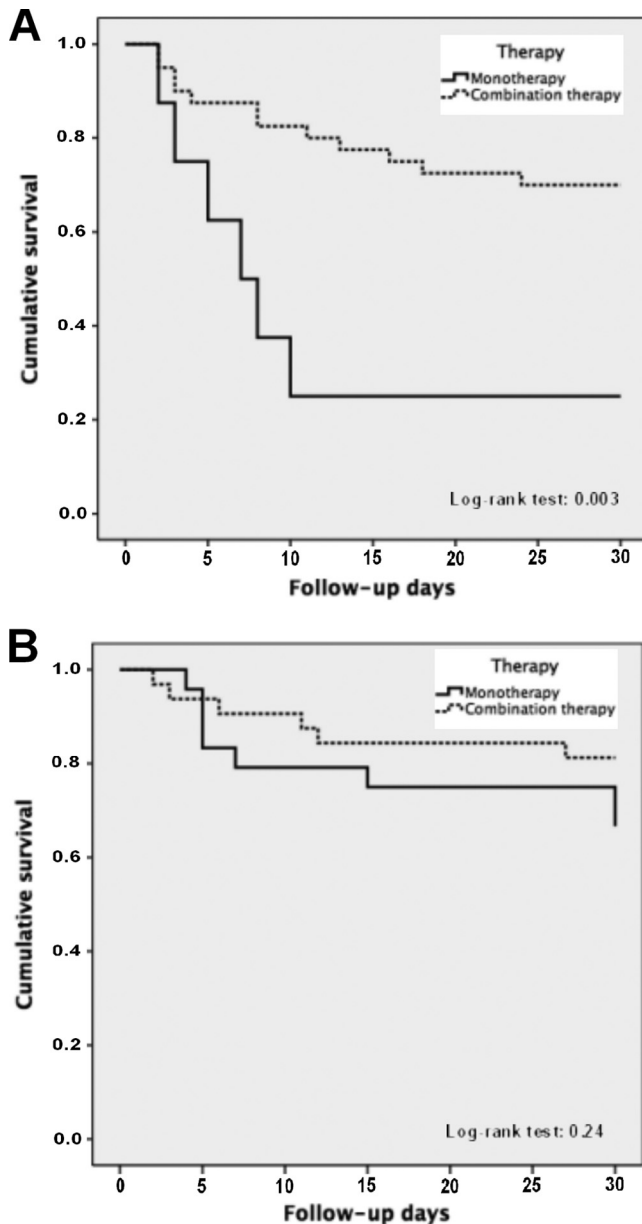


FIG 3 Kaplan-Meier curves for targeted treatment with monotherapy or combination therapy in patients with septic shock (A) and without septic shock (B).

regimen and the underlying severity of disease in the patients (6–8, 10). This series, which includes only colistin-resistant KPC-producing *K. pneumoniae* with high-level meropenem resistance, confirms these findings (overall crude mortality, 30.8%). No randomized clinical trials published to date have defined the most effective therapeutic regimen for these patients. Current recommendations are based on the results of retrospective cohort studies (4, 6, 10), which suggest that (i) combination therapy is superior to monotherapy and (ii) combination therapy should include a carbapenem. However, recent data suggest that combination therapy is probably not needed in low-risk patients (11) and information to guide therapy for colistin-resistant and high-level meropenem-resistant isolates is lacking. The availability of new drugs such as ceftazidime-avibactam is promising but will probably not solve all the problems (13).

We found that the interaction between combination therapy and septic shock was

statistically significant; that means that combination therapy was protective for mortality only among patients with septic shock, but the protective effect could not be proven in patients without septic shock. However, the confidence interval was wide, and therefore, we cannot discard a protective effect that is not apparent due to a presumably high beta error. Of note, appropriate empirical therapy was less frequent among patients receiving monotherapy; however, the effect of this variable was controlled in the multivariate analyses.

As stated, carbapenems were not used in our patients. The use of meropenem has been recommended for strains with moderate resistance to meropenem (MICs of up to 8 mg/liter), for which an optimized dose of meropenem would theoretically allow a high probability of attaining the pharmacodynamics target (4, 6, 10, 14, 15). Tumbarello et al. (6) and Daikos et al. (10) observed that the efficacy of combination regimens including meropenem is lower when the MIC of this antibiotic increases. In these studies, mortality rates were 18.7% and 19.3% when the MIC was <16 mg/liter and 35.2% and 35.9% when the MIC was \geq 16 mg/liter, respectively. These data suggest that meropenem would be ineffective when the strain exhibits high-level resistance. In fact, meropenem (2 g every 8 h in extended infusion) did not reach any pharmacokinetic-pharmacodynamic target in 19 patients with infections due to KPC-producing *K. pneumoniae* with meropenem MICs of >16 mg/liter in a recent study (16). Additionally, a recent study found a higher rate of failure for the carbapenem-colistin combination in patients with KPC-producing *K. pneumoniae* bacteremia caused by isolates highly resistant to colistin and doripenem (17). Finally, the combination of ertapenem and doripenem was also shown to be efficacious only against isolates with a doripenem MIC of <32 mg/liter (18).

Data about the efficacy of carbapenem-spare regimens are scarce. To the best of our knowledge, two case series with a low number of cases have been reported. Sbrana et al. showed a high clinical response rate (92%) in 22 polytrauma patients (19), and Papadimitriou-Olivgeris et al. (20) observed a 43.4% mortality in 53 patients. The mortality rate observed in combination regimens not including carbapenems found in this study (25%) is more similar to that reported in the literature for strains with low resistance when regimens including carbapenems were used (4, 6, 10). However, the figures might not be comparable despite the similarities in the features of the patients across the studies. Therefore, despite the lack of data, it seems reasonable to avoid the use of carbapenems in infections caused by highly resistant isolates in order to avoid further selection pressure.

Because of the limited therapeutic options, the combined regimens in this series included different combinations of tigecycline, gentamicin, and fosfomycin. The low number of patients in each group precludes elaborate comparisons among them. It is also necessary to determine whether the use of gentamicin in susceptible or intermediate strains improves the prognosis of patients with severe sepsis, as previously reported by our group (21). However, due to the small sample size of this study, we could not analyze this. The most frequent combination in this study was tigecycline and gentamicin (45 patients, 32 of which also received fosfomycin). Mortality in this group was 20%; interestingly, the combination of tigecycline and gentamicin was more efficacious than each of them combined with colistin and meropenem in a murine model (22).

Our article has some limitations. We were unable to compare the efficacy of combination therapy with and without carbapenems and with or without colistin, as these drugs were not used. The study was not randomized, and despite attempts to control for confounders by using a propensity score and multivariate analysis, residual confounding might have occurred. The study was performed in the context of an outbreak. Finally, the sample size, which was constrained by the available cases, is a further limitation of the analysis.

In conclusion, combination regimens were associated with improved outcomes in patients with bacteremia due to KPC-producing *K. pneumoniae* presenting with septic shock and showing colistin resistance and high-level carbapenem resistance. Further

studies are required to determine whether combination therapy is needed in patients without septic shock.

MATERIALS AND METHODS

Study design and patients. This prospective cohort study includes patients with BSI caused by KPC-producing *K. pneumoniae* strains belonging to the ST512 clone in the setting of a nosocomial outbreak in a single teaching hospital with 1,233 beds. Approximately 40,000 patients are admitted to the center yearly. The patients were recruited from July 2012 to February 2016. All blood cultures collected at the center were revised daily, and medical infectious disease consultants (I.M., C.N., and J.T.-C.) evaluated the prescribed treatment and followed each case. During the study period, screening cultures were routinely performed in the intensive care unit (ICU) and the hematology unit (weekly rectal swab sampling). The analyses were performed following STROBE recommendations (23) (data not shown).

Patients were required to meet the following inclusion criteria: (i) age, ≥ 18 years; (ii) episode of clinically significant bacteremia due to colistin-resistant KPC-producing *K. pneumoniae* with high-level meropenem resistance (see below); (iii) targeted treatment initiated in the first 72 h after blood cultures were taken, which included at least 1 active antibiotic *in vitro*. Patients with polymicrobial bacteremia or with an intra-abdominal source (which are usually polymicrobial), patients who survived < 48 h after initiating active antibiotic treatment, those under palliative care or with nonresuscitation orders, and previously included patients who suffered subsequent episodes were excluded from this study. Bacteremia due to KPC-producing *K. pneumoniae* was defined as the presence of at least one set of positive blood cultures for colistin-resistant KPC-producing *K. pneumoniae* with high-level meropenem resistance in patients with evidence of systemic inflammatory response. The day of onset of infection (day 0) was defined as the day of collection of the blood culture in which the microorganism was isolated.

The study was approved by the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS, code FIC-KPC-2015-01) and by the Ethics Committees of the participating hospitals (code 2848), which exempted the need to seek written informed consent due to the observational nature of the study. All the data collected were anonymized.

Variables. The main outcome variable was crude mortality at 30 days following the diagnosis of bacteremia.

The variables collected for each patient were the following: sex; age; underlying chronic diseases; disease severity measured by the Charlson comorbidity index (24); admission from a care facility; prior known KPC-producing *K. pneumoniae* colonization; admission in the previous 3 months; surgery in the previous week; invasive procedures performed in the week prior to the diagnosis of infection (need for mechanical ventilation, use of central venous catheter, urinary catheter); ward of admission when the bacteremia was diagnosed (medical, surgical, or intensive care); presence of renal failure at the time of diagnosis of infection; source of bacteremia (pneumonia or urinary or primary bacteremia); overall length of hospital stay; presentation with septic shock (25); Pitt bacteremia score (26); appropriate empirical therapy, targeted monotherapy, or targeted combination therapy; and antimicrobial susceptibility.

Treatment regimens. *In vitro*-active antibiotics were included in the therapeutic regimen and selected according to the clinical judgment of the treating physician. Patients whose therapeutic regimen included a single *in vitro*-active drug were considered to be undergoing monotherapy. Patients whose regimen included 2 or 3 *in vitro*-active drugs were considered to be undergoing combination therapy. In patients with nosocomial pneumonia or septic shock, tigecycline was administered at a loading dose of 200 mg followed by 100 mg every 12 h. In all other cases, a loading dose of 100 mg followed by 50 mg every 12 h was administered. Gentamicin was given intravenously in a single daily dose of 5 mg/kg of body weight/day, and the dose was adjusted according to concentrations in blood. Fosfomicin was administered at an intravenous dose of 4 g every 6 h and corrected according to renal function. The duration of treatment ranged from 10 to 14 days upon judgment of the attending physician.

Definitions. The definitions were established prior to the data collection and statistical analysis. Crude mortality was defined as death by any cause. The strain was considered to have high-level meropenem resistance when the MIC was ≥ 64 mg/liter. The source of bacteremia was defined according to the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC/NHS) for nosocomial infections (27) irrespective of the acquisition type. Infection was considered nosocomial when the index blood culture was collected > 48 h after admission and there was no clinical evidence of infection at the time of admission. The rest were classified as health care- or community-associated infections in accordance with previous definitions (28). Primary bacteremia was defined as any catheter-related bacteremia and bacteremia of unknown source. Septic shock was defined according to the most recent criteria when the study began in 2012 (29). The Cockcroft-Gault formula was used to calculate creatinine clearance (CL_{CR}). The presence of a CL_{CR} of < 60 ml/min was considered renal failure.

Empirical therapy was defined as treatment administered within the first 24 h following the collection of blood cultures and prior to determining the susceptibility of the isolate. Empirical therapy was considered appropriate when the isolate was susceptible *in vitro* to at least one of the prescribed antibiotics. Treatment that was initiated or maintained after receiving the susceptibility results was considered targeted therapy. A targeted antibiotic treatment regimen was considered active when including at least one antibiotic to which the isolate was susceptible *in vitro* (for gentamicin, intermediate isolates were also considered; see below). To classify patients as receiving a specific regimen, the regimen should have been initiated in the first 72 h following the index blood culture and maintained for at least

50% of the duration of treatment (or at least 48 h if the patient died before) in order to guarantee a minimum exposure time to the regimen.

Microbiological variables and antibiotic susceptibility studies. Blood cultures were performed using the Bactec 9240 automatic blood culture detection system (Becton Dickinson, USA). Blood culture bottles flagged as positive and with Gram-negative stains were processed as follows: (i) direct inoculation of microorganisms from positive-blood-culture bottles into the matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) system for identification combined with inoculation in chromogenic media (bioMérieux) and/or PCR (GeneXpert Carba-R; Cepheid, USA) for carbapenemase detection; (ii) standard culture involving overnight agar medium subcultures from the positive-blood-culture bottles for identification using standard microbiological techniques and antibiotic susceptibility testing by microdilution using the Gram-negative REV.2 Wider panel (Siemens Healthcare Diagnostics, Camberley, UK) or Etest strips when needed (Liofilm-chem, Italy). Colistin susceptibility was performed by microdilution and was checked, in selected strains, using a broth dilution method. Those selected strains yielded a negative screening for *mcr-1* and *mcr-2* genes using PCR with specific primers. MICs were interpreted following the breakpoint recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (30) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) recommendations for tigecycline. Meropenem was not considered active against any isolate because the MIC was ≥ 64 mg/liter in all cases. Colistin was not considered active treatment because the MIC was always ≥ 2 mg/liter. Tigecycline, gentamicin, and fosfomicin were considered active when the MIC was ≤ 2 mg/liter, ≤ 4 mg/liter, and ≤ 32 mg/liter, respectively.

The *K. pneumoniae* index isolates in this outbreak were characterized as belonging to the ST512 clone by the reference laboratory of the Virgen Macarena University Hospital of Seville, Seville, Spain. The characteristics of the strain have been previously reported (31).

Statistical analysis. The results were expressed as medians and interquartile ranges (IQR) for the continuous variables or as percentages for the categorical variables. Comparisons for continuous variables were performed using the Mann-Whitney U test; for categorical variables, the Pearson's χ^2 test with Yates' continuity correction or Fisher's exact test was used as appropriate. Survival curves were obtained using the Kaplan-Meier method and compared using the log rank test. A propensity score for receiving active combination treatment was calculated using a multivariate logistic regression analysis that included the following variables: age, sex, prior known colonization, admission from a care facility, hospital admission in the previous 3 months, surgery in the previous week, invasive procedures in the previous week (mechanical ventilation, central venous catheter, urinary catheter), admissions unit following diagnosis (medical, surgical, ICU), focus of infection (pneumonia, primary bacteremia, urinary tract infection), septic shock, appropriate empirical therapy, Charlson comorbidity index, Pitt score on the day of bacteremia, and renal failure at time of diagnosis of infection. The model obtained had an area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.90. The propensity score was used in 2 ways: (i) as a covariate in multivariate Cox regression analysis and (ii) to form an inverse probability of treatment weighting (IPTW) cohort.

The variables associated with mortality were studied using the Cox regression. The scale of the continuous variables was assessed using the Box-Tidwell test. Possible interactions between variables were studied. Variables with a *P* value of < 0.05 were studied as potential confounders and considered to be confounders if the percentage change in the coefficients was greater than 20%. To assess the goodness of fit of the model, the likelihood ratio test was performed. The condition of proportional hazards was verified by the Kleinbaum-Klein method. Analyses were performed using R software (version 3.0.1) and SPSS 15.0 (SPSS Inc.).

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by Planes Nacionales de I+D+i 2008-2011 and 2013-2016, Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía y Competitividad, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015/0010 and REIPI RD16/0016/0001; RD16/0016/0001; RD16/00167008) and cofinanced by European Development Regional Fund "A way to achieve Europe" and operative program Intelligent Growth 2014-2020.

I.M., B.G.-G., I.G.-A., A.C., E.P.-N., C.N., J.J.C., F.R.-L., J.R.-B., and J.T.-C. are members of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI).

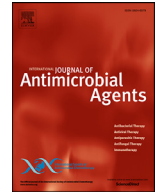
Conflict of interest: J.R.-B. served as scientific advisor for a research project for AstraZeneca, Pfizer, and InfectoPharm and has been a speaker in unrestricted accredited educational activities funded by Merck. All other authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Endimiani A, Depasquale JM, Forero S, Perez F, Hujer AM, Roberts-Pollack D, Fiorella PD, Pickens N, Kitchel B, Casiano-Colon AE, Tenover FC, Bonomo RA. 2009. Emergence of blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 64:1102–1110. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp327>.

2. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo RA, Shrestha NK, Fraser TG, van Duin D. 2011. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 69:357–362. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.013>.
3. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. 2008. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29:1099–1106. <https://doi.org/10.1086/592412>.
4. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, Polsky B, Adams-Haduch JM, Doi Y. 2012. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing Klebsiella pneumoniae: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 2108–2113. <https://doi.org/10.1128/AAC.06268-11>.
5. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, Eskira S, Yousef B, Smolyov R, Codish S, Borer A. 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33:14–19. <https://doi.org/10.1086/663206>.
6. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, Spanu T, Ambretti S, Ginocchio F, Cristini F, Losito AR, Tedeschi S, Cauda R, Bassetti M. 2012. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 55: 943–950. <https://doi.org/10.1093/cid/cis588>.
7. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. 2012. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 25:682–707. <https://doi.org/10.1128/CMR.05035-11>.
8. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, Prekates A, Themeli-Digalaki K, Tsakris A. 2011. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 17:1798–1803. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03514.x>.
9. Rodriguez-Bano J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, Horcajada JP, Lopez-Cerero L, Martinez JA, Molina J, Montero M, Pano-Pardo JR, Pascual A, Pena C, Pintado V, Retamar P, Tomas M, Borges-Sa M, Garnacho-Montero J, Bou G, Study Group of Nosocomial Infections of the Spanish Society of Infectious Diseases. 2015. 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* 33:337.e1–337.e21. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.11.009>.
10. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, Stefanou I, Sypsa V, Miriagou V, Nepka M, Georgiadou S, Markogiannakis A, Goukos D, Skoutelis A. 2014. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 58:2322–2328. <https://doi.org/10.1128/AAC.02166-13>.
11. Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano-Pardo JR, Venditti M, Tumbarello M, Daikos G, Canton R, Doi Y, Tuon FF, Karaiskos I, Perez-Nadales E, Schwaber MJ, Azap OK, Souli M, Roilides E, Pournaras S, Akova M, Perez F, Bermejo J, Oliver A, Almela M, Lowman W, Almirante B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Pascual A, Rodriguez-Bano J, REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators. 2017. 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* [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30228-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30228-1).
12. Giani T, Arena F, Vaggelli G, Conte V, Chiarelli A, Henrici De Angelis L, Fornaini R, Grazzini M, Niccolini F, Pecile P, Rossolini GM. 2015. Large nosocomial outbreak of colistin-resistant, carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae traced to clonal expansion of an mgrB deletion mutant. *J Clin Microbiol* 53:3341–3344. <https://doi.org/10.1128/JCM.01017-15>.
13. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ, Nguyen MH. 2016. Clinical outcomes, drug toxicity and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Infect Dis* 63:1615–1618. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw636>.
14. Daikos GL, Markogiannakis A. 2011. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect* 17:1135–1141. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03553.x>.
15. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. 2012. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 18:439–448. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x>.
16. Del Bono V, Giacobbe DR, Marchese A, Parisini A, Fucile C, Coppo E, Marini V, Arena A, Molin A, Martelli A, Gratarola A, Viscoli C, Pelosi P, Mattioli F. 2017. Meropenem for treating KPC-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: should we get to the PK/PD root of the paradox? *Virulence* 8:66–73. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1213476>.
17. Shields RK, Nguyen MH, Potoski BA, Press EG, Chen L, Kreiswirth BN, Clarke LG, Eschenauer GA, Clancy CJ. 2015. Doripenem MICs and ompK36 porin genotypes of sequence type 258, KPC-producing Klebsiella pneumoniae may predict responses to carbapenem-colistin combination therapy among patients with bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 59:1797–1801. <https://doi.org/10.1128/AAC.03894-14>.
18. Wiskirchen DE, Crandon JL, Nicolau DP. 2013. Impact of various conditions on the efficacy of dual carbapenem therapy against KPC-producing Klebsiella pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents* 41:582–585. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.02.015>.
19. Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, Casini B, Tascini C, Menichetti F. 2013. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae in intensive care unit. *Clin Infect Dis* 56: 697–700. <https://doi.org/10.1093/cid/cis969>.
20. Papadimitriou-Oliveris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli ES, Vamvakopoulou S, Filos KS, Anastassiou ED. 2014. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 46:642–648. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.923106>.
21. Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, Lopez-Cerero L, Pascual A, Natera C, Rodriguez M, Salcedo I, Rodriguez-Lopez F, Rivero A, Rodriguez-Bano J. 2015. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae. *J Antimicrob Chemother* 70:905–913. <https://doi.org/10.1093/jac/dku432>.
22. Michail G, Labrou M, Pitiriga V, Manousaka S, Sakellariadis N, Tsakris A, Pournaras S. 2013. Activity of tigecycline in combination with colistin, meropenem, rifampin, or gentamicin against KPC-producing Enterobacteriaceae in a murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 57:6028–6033. <https://doi.org/10.1128/AAC.00891-13>.
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. 2007. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370:1453–1457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X).
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
25. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. 2016. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
26. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravlev JJ, Korvick JA, Muder RR. 1989. Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 87:540–546. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(89\)80611-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(89)80611-4).
27. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. 2008. 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* 36:309–332. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>.
28. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ. 2002. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 137:791–797. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007>.
29. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal

- SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2003. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>.
30. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). 2000. EUCAST definitive document E.DEF 3.1, June 2000: determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by agar dilution. *Clin Microbiol Infect* 6:509–515. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2000.00142.x>.
31. Lopez-Cerero L, Egea P, Gracia-Ahufinger I, Gonzalez-Padilla M, Rodriguez-Lopez F, Rodriguez-Bano J, Pascual A. 2014. Characterisation of the first ongoing outbreak due to KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST512) in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 44:538–540. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.08.006>.



External validation of the INCREMENT-CPE mortality score in a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia cohort: the prognostic significance of colistin resistance



Isabel Machuca^{a,1,2}, Belén Gutiérrez-Gutiérrez^{b,1,2}, Francisco Rivera-Espinar^c, Angela Cano^{a,2}, Irene Gracia-Ahufinger^{d,2}, Julia Guzman-Puche^d, Eduardo Marfil-Pérez^d, Elena Pérez-Nadales^{a,2}, Juan José Castón^{a,2}, Robert A. Bonomo^{e,f}, Yehuda Carmeli^{g,h}, David Patersonⁱ, Álvaro Pascual^b, Luís Martínez-Martínez^{d,2}, Jesús Rodríguez-Baño^{b,2,*}, Julián Torre-Cisneros^{a,2,**}, on behalf of the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group³

^a Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain

^b Infectious Diseases, Clinical Microbiology and Preventive Medicine Unit, Hospital Universitario Virgen Macarena and Virgen del Rocío-IBiS, and Department of Medicine, Universidad de Sevilla, Seville, Spain

^c Intensive Care Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

^d Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Unit of Microbiology, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain

^e Research Service, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, OH, USA

^f Departments of Medicine, Pharmacology, Biochemistry, Molecular Biology and Microbiology, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA

^g Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel

^h National Center for Infection Control, Israel Ministry of Health, Tel Aviv, Israel

ⁱ University of Queensland Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Herston, Brisbane, QLD, Australia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 May 2019

Accepted 21 July 2019

Editor: A Tsakris

Keywords:

KPC

Klebsiella pneumoniae

Carbapenem resistance

INCREMENT risk score

Colistin resistance

ABSTRACT

External validation of the INCREMENT-CPE risk score (ICS) for 30-day all-cause mortality is needed. There is also scarce information about whether colistin resistance influences the prognosis of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKp) bacteraemia. In this study, the ability of ICS to predict all-cause mortality in the KAPECOR cohort was calculated using the area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve. The association of colistin resistance with mortality was studied. The ICS showed an AUROC curve of 0.77 (95% CI 0.68–0.86). A cut-off of 8 points showed 96.8% sensitivity and 50.7% specificity. Mortality of low-risk patients was not different in those treated with monotherapy versus combination therapy. However, mortality of high-risk patients treated with combination therapy (37.8%) was significantly lower than in those treated with monotherapy (68.4%) ($P=0.008$). To study the prognostic significance of colistin resistance, 83 selected cases of bacteraemia due to colistin-susceptible CRKp were obtained from the INCREMENT cohort for comparison. Colistin resistance could not be shown to be associated with higher mortality in either the high-risk ICS group [adjusted odds ratio (aOR)=1.56, 95% CI 0.69–3.33; $P=0.29$] or in 37 ICS-matched pairs (aOR=1.38, 95% CI 0.55–3.42; $P=0.49$), or in a sensitivity analysis including only KPC isolates (aOR=1.81, 95% CI 0.73–4.57; $P=0.20$), but the precision of estimates was low. These results validate ICS for all-cause mortality and to optimise targeted therapy for CRKp bacteraemia. Colistin resistance was not clearly associated with increased mortality.

© 2019 Elsevier B.V. and International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

* Corresponding author. J. Rodríguez-Baño, Present address: Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Avda Dr Fedriani 3, 41009 Sevilla, Spain.

** J. Torre-Cisneros, Present address: Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Avda. Menéndez Pidal s/n, 14004 Córdoba, Spain.

E-mail addresses: jesusrb@us.es, jesus.rodriguez.bano.sspa@juntadeandalucia.es (J. Rodríguez-Baño), julian.torre.sspa@juntadeandalucia.es (J. Torre-Cisneros).

¹ These two authors contributed equally to this work.

² Members of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI).

³ REIPI/ESGBIS/INCREMENT investigators are listed in the Acknowledgements section.

1. Introduction

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKp) infections are associated with high mortality [1–8]. To improve the prognosis, optimising both empirical and targeted treatment is essential. The INCREMENT-CPE score (ICS), developed from a multinational cohort study [9], allows a mortality risk categorisation that might be useful for treatment decisions because it may help to select high-risk patients who would benefit from combination therapy, as shown both for the empirical treatment of CRKp colonised patients [10] and for targeted therapy [9]. However, the ability of the ICS to predict mortality or to aid in decision-making about combination targeted treatment has not been validated in an external cohort. The KAPECOR cohort includes cases of bacteraemia caused by colistin-resistant, KPC-producing CRKp conducted in the course of an outbreak in a single centre. In a previous analysis of this cohort, in which the efficacy of colistin-free regimens was shown, the only variable used to stratify the risk of mortality was the severity of systemic response (septic shock) [11].

Available options for the treatment of CRKp are usually very limited, particularly if the minimum inhibitory concentration (MIC) of carbapenems is very high. Polymyxins have been a cornerstone in the treatment of these infections [12] and, despite the recent availability of new drugs such as ceftazidime/avibactam, will still be frequently required to avoid the overuse of these newer drugs. However, resistance to colistin is increasing and it is important to evaluate the impact of colistin resistance in patient outcomes.

Therefore, the objectives of this study were to externally validate the prognostic ability of the ICS in the KAPECOR cohort and to study whether colistin resistance is related to a worse prognosis after controlling for other variables associated with the risk of all-cause mortality.

2. Materials and methods

2.1. Study design

The prognostic capacity of ICS was investigated in the KAPECOR cohort (see Section 2.2). To study whether colistin resistance is associated with a worse prognosis of CRKp bacteraemia, patients from this cohort were compared with patients with colistin-susceptible CRKp bacteraemia from the INCREMENT cohort (see Section 2.3). This report follows the STROBE recommendations [13] (see Supplementary Table S1).

2.2. KAPECOR cohort

The study design and the clinical and microbiological characteristics of the KAPECOR cohort have been described previously [11]. In summary, it is a retrospective cohort study of bacteraemia due to colistin-resistant, KPC-producing CRKp in which all isolates also showed high-level meropenem resistance (MIC \geq 64 mg/L). All included patients were treated with in vitro-active regimens that were initiated in the first 5 days after extraction of the index blood culture. Patients with polymicrobial bacteraemia, those with an intra-abdominal source of infection (which are usually polymicrobial) and patients who survived <48 h after initiating active antibiotic treatment were excluded.

The KAPECOR project was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario Reina Sofia (Cordoba, Spain) [code 2848], which waived the need to seek written informed consent owing to the observational nature of the study, and by the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) [code FIC-KPC-2015-01].

Klebsiella pneumoniae index isolates in this outbreak were previously characterised as belonging to the sequence type 512 (ST512)

clone by the reference laboratory of Hospital Universitario Virgen Macarena (Seville, Spain) [11,14]. Resistance to colistin, as defined using commercial panels, was confirmed by broth microdilution following the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute–European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (CLSI-EUCAST) Joint Polymyxin Breakpoints Working Group [15] in 22 of 24 available isolates (colistin MICs were 2 and 1 mg/L and 0.25 and 1 mg/L in duplicate assays for the other 2 isolates). Selected strains yielded negative screening for *mcr-1* [16] and *mcr-2* [17] genes by PCR using specific primers.

2.3. INCREMENT cohort

The characteristics of the INCREMENT cohort (ClinicalTrials.gov ID: NCT01764490) have also been published previously [9]. This is an international retrospective cohort including consecutive patients with bacteraemia caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) between 1 January 2004 and 31 December 2013. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario Virgen Macarena [code 1921], which waived the need to seek written informed consent owing to the observational nature of the study, and by the AEMPS [code JRB-ANT-2012-01]. To investigate the prognostic significance of colistin resistance, patients with colistin-susceptible CRKp bacteraemia treated with this drug were selected for comparison. As in the KAPECOR cohort, only patients with a vascular, urinary or pulmonary source of bacteraemia and those who started active treatment in the first 5 days after the index blood culture were selected. Patients who survived <48 h after initiating active antibiotic treatment were excluded.

2.4. Variables and definitions

The main outcome variable was all-cause mortality at 30 days after the index blood culture. The variables collected in both cohorts and their definition have been described previously [11,18]. Explanatory variables for validation of the ICS were studied on the day the blood culture was taken. The variables included in the ICS were: severe sepsis or septic shock at presentation (5 points); Pitt bacteraemia score \geq 6 (4 points); Charlson comorbidity index \geq 2 (3 points); source of bloodstream infection other than urinary or biliary tract (3 points); and inappropriate early targeted therapy (2 points) [18]. Inappropriate early targeted therapy was not considered here as this was an exclusion criteria (see above). Therefore, the maximum ICS was 15 points. Patients with \geq 8 and <8 points in the ICS were considered to be at high and low risk of mortality, respectively [18].

Treatment initiated after receiving the susceptibility results was considered targeted therapy. A targeted antibiotic treatment regimen was considered active when it included at least one antibiotic to which the isolate was susceptible. In the case of gentamicin, intermediate susceptibility in vitro was accepted as this was sometimes the only available active drug in the KAPECOR cohort. The antibiotic regimens used in both cohorts have been described previously [9,11]. To classify patients as receiving a specific regimen, the regimen should have been initiated in the first 5 days following the index blood culture and maintained for \geq 70% of the duration of treatment (or >48 h if the patient died before).

2.5. Statistical analysis

Results were expressed as the median and interquartile range for continuous variables and as number (percentage) for categorical variables. Crude comparison for continuous variables was performed using the Mann–Whitney *U*-test. For categorical variables, the Pearson's χ^2 test with Yates' continuity correction or Fisher's exact test were used as appropriate. The area under the receiver

Table 1

Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy of the INCREMENT-CPE risk score for 30-day all-cause mortality in the KAPECOR cohort.

| Score | Proportion of patients (%) | Sensitivity (%) | Specificity (%) | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|-------|----------------------------|-----------------|-----------------|---------|---------|--------------|
| ≥3 | 100.00 | 100.0 | 0.0 | 31.0 | – | 31.0 |
| ≥4 | 86.00 | 96.8 | 18.8 | 34.9 | 92.9 | 43.0 |
| ≥5 | 86.00 | 96.8 | 18.8 | 34.9 | 92.9 | 43.0 |
| ≥6 | 84.00 | 96.8 | 21.7 | 35.7 | 93.8 | 45.0 |
| ≥7 | 65.00 | 96.8 | 49.3 | 46.2 | 97.1 | 64.0 |
| ≥8 | 64.00 | 96.8 | 50.7 | 46.9 | 97.2 | 65.0 |
| ≥9 | 49.00 | 80.6 | 65.2 | 51.0 | 88.2 | 70.0 |
| ≥10 | 48.00 | 77.4 | 65.2 | 50.0 | 86.5 | 69.0 |
| ≥11 | 45.00 | 77.4 | 69.6 | 53.3 | 87.3 | 72.0 |
| ≥12 | 19.00 | 32.3 | 87.0 | 52.6 | 74.1 | 70.0 |
| ≥13 | 10.00 | 16.1 | 92.8 | 50.0 | 71.1 | 69.0 |
| ≥14 | 10.00 | 16.1 | 92.8 | 50.0 | 71.1 | 69.0 |
| ≥15 | 10.00 | 16.1 | 92.8 | 50.0 | 71.1 | 69.0 |

Table 2

All-cause mortality of the KAPECOR cohort according to mortality risk (by ICS) and type of treatment.

| Mortality risk | n/N (%) | | | P-value |
|--------------------------------------|--------------|--------------|---------------------|--------------------|
| | Total | Monotherapy | Combination therapy | |
| Low-risk mortality score (ICS 0–7) | 1/36 (2.8) | 0/12 (0) | 1/24 (4.2) | 1 ^a |
| High-risk mortality score (ICS 8–15) | 30/64 (46.9) | 13/19 (68.4) | 17/45 (37.8) | 0.008 ^b |

ICS, INCREMENT-CPE risk score.

^{a,b} P-values determined using Fisher's exact test ^a or log-rank test ^b; a P-value of <0.05 was considered statistically significant.

operating characteristic (AUROC) curve with the 95% confidence interval (CI) was used to quantify the discriminative capacity of the ICS to predict all-cause mortality in the KAPECOR cohort. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy were calculated in the KAPECOR cohort for different cut-off points of the ICS.

For evaluation of the prognostic significance of colistin resistance, multivariate analysis using Cox regression was attempted, but the condition of proportional risks was not met and logistic regression was therefore used. The year in which bacteraemia occurred was also considered. Variables with a P-value of <0.05 were considered significant. Possible interactions between variables were studied. Variables with a P-value of <0.1 in the univariate analyses were included in the models and were considered to be confounders if the percentage change in the coefficients was greater than 20%. The Hosmer–Lemeshow statistic was used to assess the goodness-of-fit of the model. This analysis was complemented by a conditional logistic regression analysis of a subgroup of pairs of colistin-susceptible and colistin-resistant patients matched by ICS and by use of monotherapy or combination targeted therapy, as well as by a sensitivity analysis that was performed to investigate the effect of colistin resistance in the subgroup of KPC isolates. Survival curves were obtained using the Kaplan–Meier method and were compared using the log-rank test. Analyses were performed using R v.3.0.1 and IBM SPSS Statistics v.20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

3. Results

3.1. Validation of the ICS in the KAPECOR cohort: risk of 30-day all-cause mortality and efficacy of combined treatment

The KAPECOR cohort included 100 patients. The ICS applied to the KAPECOR cohort showed an AUROC of 0.77 (95% CI 0.68–0.86) (Supplementary Fig. S1), suggesting that the ICS is a good predictor of all-cause mortality risk. The sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy for different cut-offs are shown in Table 1. A cut-off of 8

showed a sensitivity of 96.8% and a NPV of 97.2% but moderate specificity (50.7%) and PPV (46.9%) (Table 1).

The KAPECOR cohort was stratified according to risk of mortality by applying the ICS: 36 patients (36.0%) were classified as low risk and 64 patients (64.0%) as high risk. The crude mortality of patients classified as low risk was 2.8% (1/36), whilst that of patients classified as high risk was 46.9% (30/64) ($P < 0.001$, log-rank test). The mortality of low-risk patients treated with monotherapy was not significantly different from that observed in those treated with combination therapy [0/12 vs. 1/24 (4.2%); $P = 1$]. However, the mortality of high-risk patients treated with combination therapy was significantly lower than that of those treated with monotherapy [17/45 (37.8%) vs. 13/19 (68.4%); $P = 0.008$, log-rank test] (Table 2). Fig. 1 shows the survival curves of patients in the high-risk mortality stratum as a function of having received monotherapy or combination therapy.

A total of 44 patients from the KAPECOR cohort had septic shock, of whom 43 were classified in the high-risk group. Moreover, 18 additional patients who had severe sepsis were also classified in the high-risk group when the ICS was applied. Of these 18 patients, 11 (61.1%) were treated with monotherapy of which 8 died, and 7 patients (38.9%) received combination therapy of which 4 died.

3.2. Prognostic significance of colistin resistance

To study the prognostic significance of colistin resistance, 83 cases of bacteraemia due to colistin-susceptible CPE were obtained from the INCREMENT cohort. A flow chart of the patients included in the analysis is provided in Fig. 2. The baseline characteristics of the patients from both cohorts stratified according to the risk of 30-day all-cause mortality (by ICS) are shown in Supplementary Tables S2 and S3. Significant differences were observed in some variables potentially related to mortality risk. Patients in the KAPECOR cohort had a higher percentage of septic shock and a higher Charlson comorbidity index. Combination targeted therapy was also more frequent. Pneumonia and vascular sources of infection were significantly different between both cohorts. A stratified

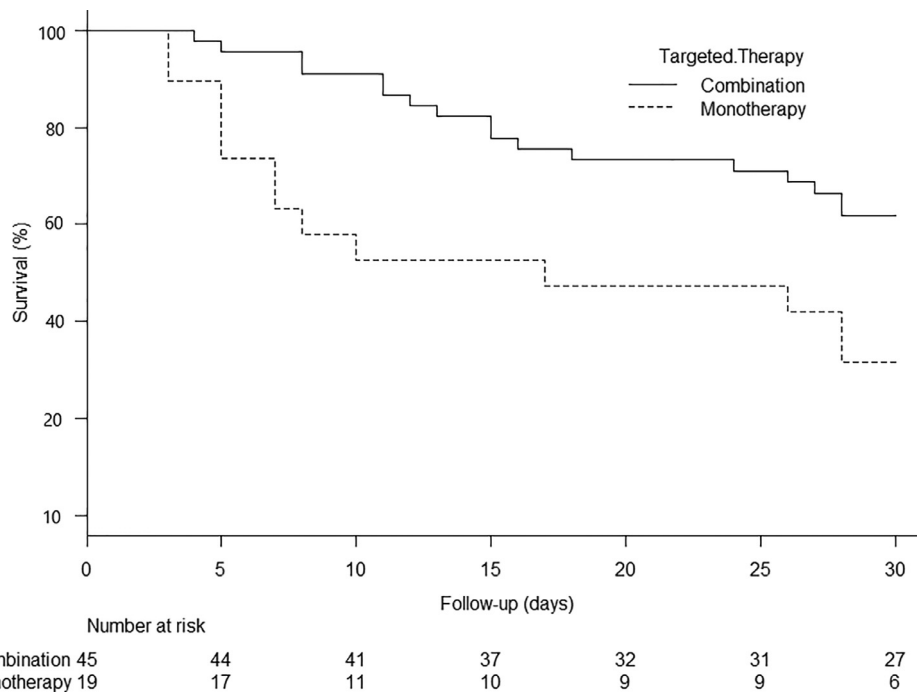


Fig. 1. Survival curves of KAPECOR patients with high risk of mortality (ICS 8–15 points) represented according to targeted treatment (monotherapy versus combination therapy). ICS, INCREMENT-CPE risk score.

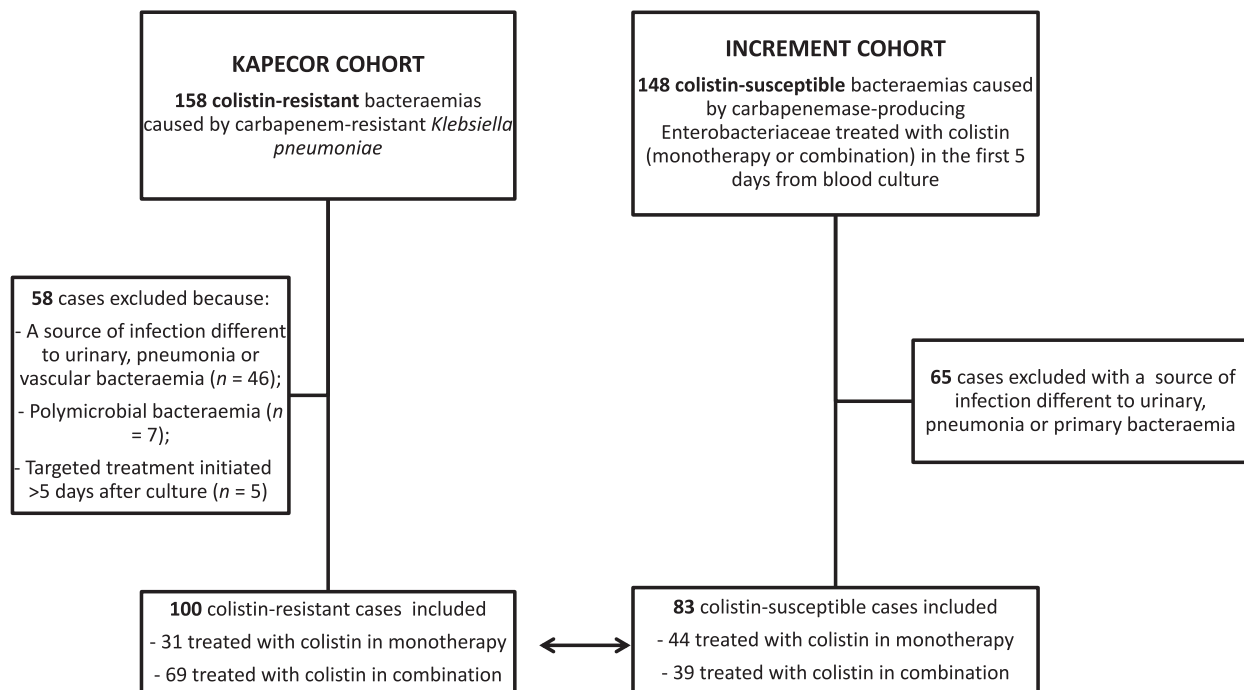


Fig. 2. Flow chart of patients from the KAPECOR and INCREMENT cohorts included in the study.

comparison of both cohorts according to ICS mortality risk is also shown in Supplementary Table S3. The treatment regimens used in the KAPECOR cohort have been described previously [11].

In the KAPECOR cohort, patients with colistin-resistant CRKp bacteraemia classified as low risk according to ICS and treated with monotherapy had a crude mortality score of 0 at 30 days (Table 2). Therefore, the prognostic significance of colistin resistance was only analysed in the subgroup of high-risk patients (109 patients) from both cohorts: 45 colistin-susceptible cases were treated with colistin in monotherapy (23 patients) or combination therapy (22 patients), and 64 colistin-resistant cases were

treated without colistin in monotherapy (19 patients) or combination therapy (45 patients). Table 3 shows the univariate and multivariate analyses of 30-day all-cause mortality. In the logistic regression analysis, only combination targeted therapy was significantly protective for mortality [adjusted odds ratio (aOR)=0.34, 95% CI 0.14–0.77; $P=0.01$]; resistance to colistin could not be shown to be associated with higher mortality but the estimation was not precise as the 95% CI was wide (aOR=1.56, 95% CI 0.69–3.33; $P=0.29$). A sensitivity analysis performed to compare only KPC isolates confirmed that only combination targeted therapy was protective for mortality (aOR=0.33, 95% CI 0.14–0.78;

Table 3
Univariate and multivariate analyses of 30-day all-cause mortality in patients with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia and high mortality risk (ICS 8–15 points).

| Variable | Logistic regression (109 patients) | | | | | | Conditional regression (37 matched pairs) | | | | | |
|--|------------------------------------|--------------|---------|---------------------|---------|-----------------------|---|---------------------|---------|-----------------------|---------|--|
| | Alive (60) | Dead (49) | P-value | Univariate analysis | | Multivariate analysis | | Univariate analysis | | Multivariate analysis | | |
| | | | | OR (95% CI) | P-value | OR (95% CI) | P-value | OR (95% CI) | P-value | OR (95% CI) | P-value | |
| Age [median (IQR)] ^b | 59 (47.4–71.0) | 67 (52.0–73) | 0.13 | 1.02 (0.99–1.04) | 0.14 | | | 1.01 (0.97–1.04) | 0.64 | | | |
| Male [n (%)] ^a | 38 (63.3) | 27 (55.1) | 0.38 | 0.68 (0.31–1.44) | 0.31 | | | 0.29 (0.06–1.38) | 0.12 | | | |
| Study period 2004–2011 [n (%)] ^a | 20 (33.3) | 17 (34.7) | 0.88 | 1.06 (0.48–2.35) | 0.88 | | | 1.33 (0.46–3.84) | 0.59 | | | |
| KPC [n (%)] ^a | 54 (90.0) | 42 (85.7) | 0.49 | 0.65 (0.21–1.97) | 0.45 | | | 0.75 (0.17–3.35) | 0.71 | | | |
| Colistin resistance [n (%)] ^a | 34 (56.7) | 30 (61.2) | 0.63 | 1.21 (0.56–2.62) | 0.63 | 1.56 (0.69–3.33) | 0.29 | 1.38 (0.55–3.42) | 0.49 | 1.38 (0.55–3.42) | 0.49 | |
| Appropriate empirical therapy [n (%)] ^a | 38 (63.3) | 26 (53.1) | 0.38 | 0.71 (0.34–1.51) | 0.38 | | | 0.57 (0.22–1.46) | 0.25 | | | |
| Delay in first active therapy from blood culture (per day) [median (IQR)] ^b | 1 (0–3.4) | 2 (1–3.5) | 0.77 | 1.14 (0.91–1.44) | 0.25 | | | 0.97 (0.58–1.6) | 0.90 | | | |
| Targeted therapy [n (%)] ^a | | | 0.01 | | | | | N/A | | | | |
| Monotherapy | 17 (28.3) | 25 (51.0) | | Ref. | | Ref. | | | | | | |
| Combination therapy | 43 (71.7) | 24 (49.0) | | 0.38 (0.17–0.83) | 0.02 | 0.34 (0.14–0.77) | 0.01 | | | | | |

ICS, INCREMENT-CPE score; OR, odds ratio; CI, confidence interval; IQR, interquartile range; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; N/A, not applicable.

^{a,b} P-values were determined using Pearson's χ^2 test ^a or Mann-Whitney U-test ^b; a P-value of <0.05 was considered statistically significant.

$P=0.01$), and again resistance to colistin was not clearly associated with higher mortality (aOR = 1.81, 95% CI 0.73–4.57; $P=0.20$). Subsequently, 37 pairs of cases matched by ICS and monotherapy or combination therapy were selected. Mortality was 14/37 (37.8%) among patients with colistin-susceptible isolates and 17/37 (45.9%) for those with colistin-resistant isolates. The estimate for the impact of colistin resistance was similar to that found in previous analyses by conditional regression (aOR = 1.38, 95% CI 0.55–3.42; $P=0.49$) (Table 3). Supplementary Fig. S2 shows the survival curves of patients in the high-risk stratum as a function of colistin resistance in the global cohort (Supplementary Fig. S2A) and in the selected pairs (Supplementary Fig. S2B). Supplementary Fig. S3 shows the survival curves of high-risk patients treated with monotherapy and combination therapy based on colistin resistance.

4. Discussion

The results of this study support the potential utility of the ICS as a predictor of mortality in a cohort of patients with colistin-resistant CRKp bacteraemia and high-level meropenem resistance. The ICS was found to be highly predictive of mortality. When applied to the KAPECOR cohort, the predictive capacity of ICS (AUROC = 0.77) was very similar to that of the INCREMENT cohort for 30-day mortality (AUROC = 0.78 in the derivation cohort and 0.76 in the validation cohort) [18].

Because only patients with an ICS ≥ 8 in the INCREMENT cohort benefited from combination treatment [18], the ICS might be used in clinical practice to decide whether combination therapy is required. However, an external validation for such use was needed. The sensitivity of ICS in the INCREMENT validation cohort for mortality was 83.6% and was even higher in the KAPECOR cohort (96.8%). However, the specificity of ICS in the KAPECOR cohort was lower than that observed in the INCREMENT cohort (50.7% vs. 60.6%) [18]. This suggests that combination treatment might need to be considered for some low-risk patients; nevertheless, it would allow avoiding combination therapy for a significant subset of patients. It is striking that the mortality of KAPECOR patients with an ICS < 8 treated with monotherapy was zero. It is also obvious that patients classified as high risk by ICS (ICS ≥ 8) benefited from combination therapy, as mortality was significantly reduced (68.4% to 37.8%; $P=0.008$, log-rank test).

A previous analysis of the KAPECOR cohort showed that combination therapy only reduced mortality in patients with septic shock [11]. This conclusion was based on the observation of a statistical interaction between both variables, without applying the ICS. With that information, combined treatment would be indicated in 48 patients of this cohort [11]. Application of the ICS showed that 64 patients of the KAPECOR cohort had an ICS ≥ 8 , which implies that 18 additional high-risk patients would receive combination therapy. In fact, 72.7% (8/11) of these additional high-risk patients who received monotherapy died. Therefore, our results suggest that the ICS provides useful additional information rather than simply considering septic shock. Furthermore, we recently showed that the ICS is useful to decide between monotherapy and combination therapy for empirical treatment in patients colonised with CRKp who developed an infection with a high probability of being caused by this bacteria according to the Giannella risk score [10]. A recent randomised trial found that colistin plus meropenem was not associated with lower mortality than monotherapy with colistin in infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria [19]. However, most patients in that study had infections with *Acinetobacter baumannii* and therefore this might not apply to CRKp. Moreover, patients in the KAPECOR cohort were infected with colistin-resistant isolates.

In recent years, colistin has become a cornerstone for the treatment of CRKp infections [9,20]. The occurrence of outbreaks caused by colistin-resistant CRKp is of concern [14,21–24], mainly because some reports have associated colistin resistance with higher mortality [25,26]. The KAPECOR cohort, which includes colistin-resistant CRKp strains with high-level meropenem resistance, provided an opportunity to investigate the prognostic significance of colistin resistance in a setting of targeted therapy free of colistin and carbapenems. To achieve this objective, these patients were compared with those from the INCREMENT cohort with colistin-susceptible isolates treated with colistin and who met the same inclusion criteria as those in the KAPECOR cohort. It should be noted that patients from both cohorts showed some differences (Supplementary Table S3). The KAPECOR cohort included more severe cases with a higher risk of mortality. The proportion of patients with an ICS ≥ 8 was 9 percentage points higher than that of the INCREMENT validation cohort (55.2% vs. 64.0%) [11,18]. However, as this was a single-centre study conducted in the course of an outbreak and subsequent endemicity, patients could be identified early on. This translated into a very low mortality in the low-risk

patients and in the frequently correct therapeutic management of high-risk patients, both from an empirical and targeted viewpoint (combination therapy). We could not demonstrate that resistance to colistin was associated with higher mortality when the bacteraemia was monomicrobial and from a vascular, pulmonary or urinary source. In this scenario, the variable associated with mortality in the high-risk group (ICS 8–15) is type of treatment (monotherapy or combination therapy) and not resistance to colistin (Table 3; Supplementary Figs S2 and S3). Specific studies are necessary to determine whether colistin-resistant isolates are associated with lower virulence.

The development of new and more active drugs (ceftazidime/avibactam, cefiderocol, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam, plazomicin and others) [27–32] will provide new, active therapeutic options for colistin-resistant, carbapenem-resistant strains. In addition, it will be necessary to study whether these drugs are even effective in monotherapy for patients with an ICS ≥ 8 . In the future, alternative approaches to antibiotic therapy for combatting CRKp would be needed [33].

This study has the typical limitations of retrospective observational studies. The data were obtained from two cohorts with very different characteristics. Besides, the INCREMENT cohort includes Enterobacteriaceae producing KPC, OXA and some VIM carbapenemases, whilst the KAPECOR cohort only includes cases of *K. pneumoniae* producing KPC carbapenemase. Therefore, the possibility of selection bias cannot be eliminated. The number of cases is limited by the size of each cohort. To minimise the effect of these limitations, advanced statistical methods were used in the analysis, such as comparison of both groups matched by variables that have been significantly associated with mortality in these infections, as by ICS (which includes source of infection, co-morbidity and severity of infection), or by use of monotherapy or combination targeted therapy, as well as controlling the study period, or conducting a sensitivity analysis including only KPC isolates. The ICS has been validated in an external cohort with different characteristics which indicated that the ICS is a valuable tool in different clinical scenarios.

In conclusion, this study provides an external validation of the ICS and indicates that colistin resistance of CRKp strains might not worsen the prognosis if targeted treatment without colistin is early and adequate.

Acknowledgments

The INCREMENT project investigators include: E. Salamanca and M. de Cueto (Hospital Universitario Virgen Macarena-IBis, Seville, Spain); P.-R. Hsueh (National Taiwan University Hospital, Taiwan); P. Viale, M. Bartoletti and M. Giannella (Teaching Hospital Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna, Italy); J.R. Paño-Pardo, M. Morarillo and C. Navarro-San Francisco (Hospital La Paz-IDIPAZ, Madrid, Spain); M. Venditti, M. Falcone and A. Russo (Policlinico Umberto I, Rome, Italy); M. Tumbarello, E.M. Trecarichi and A.R. Losito (Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy); G. Daikos and A. Skiada (National and Kapodistrian University of Athens, Laikon General Hospital, Athens, Greece); R. Cantón, V. Pintado and P. Ruiz (Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain); Y. Doi (University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA); F.F. Tuon (Hospital da Universidade de Federal do Paraná, Curitiba, Brazil); I. Karaiskos and H. Giamarellou (Hygeia General Hospital, Athens, Greece); M.J. Schwaber (Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University and National Center for Infection Control, Israel Ministry of Health, Tel Aviv, Israel); Ö.K. Azap (Başkent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey); M. Souli, A. Antoniadou and G. Poulakou (University General Hospital Attikon, Chaidiri, Greece); E. Roilides and E. Iosifidis (Hippokraton Hospital, Thessaloniki, Greece); S. Pournaras, A. Tsakris and O. Zarkotou (Medical School, National and Kapodis-

trian University of Athens, Athens, Greece); M. Akova, Ö. Helvacı and A.O. Sahin (Hacettepe University, Ankara, Turkey); F. Pérez (Research Service, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, OH, USA); J. Bermejo and V. Rucci (Hospital Español, Rosario, Argentina); A. Oliver, E. Ruiz de Gopegui and C. I. Marinescu (Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain); C. de la Calle, J.A. Martínez, L. Morata and A. Soriano (Hospital Clinic, Barcelona, Spain); W. Lowman (Wits Donald Gordon Medical Centre, Johannesburg, South Africa); B. Almirante, N. Larrosa and M. Puig-Asensio (Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain); E. García-Vázquez, A. Hernández and J. Gómez (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain); G. Bou (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain); N. Prim, F. Navarro and B. Mirelis (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain); J. Origüen, R. San Juan and M. Fernández-Ruiz (Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain); J.M. Cisneros, J. Molina and V. González (Hospital Universitarios Virgen del Rocío-IBis, Seville, Spain); M.C. Fariñas, M.E. Cano and M. Gozalo (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain); C. Peña, S. Gómez-Zorrilla and F. Tubau (Hospital Bellvitge, Barcelona, Spain); J. Pitout and D. Virmani (University of Calgary, Calgary, Canada); C. Natera and E. Marfil (Reina Sofía University Hospital-IMIBIC, University of Cordoba, Cordoba, Spain); E. Tacconelli and F. Riemenschneider (Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany); E. Calbo, C. Badia and M. Xercavins (Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain); and O. Gasch, D. Fontanals and E. Jové (Hospital Parc Taulí, Sabadell, Spain).

Funding

This study was supported by Plan Nacional de I+D+i 2013–2016, Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Spanish Network for Research in Infectious Diseases [REIPI RD16/0016/0001; RD16/0016/0008], co-financed by the European Regional Development Fund 'A way to achieve Europe', Operative Program Intelligent Growth 2014–2020.

Competing interests

JR-B has served as a scientific advisor for research projects for AstraZeneca, Pfizer and InfectoPharm, and has been a speaker in unrestricted accredited educational activities funded by Merck. All other authors declare no competing interests.

Ethical approval

The KAPECOR project was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario Reina Sofía (Cordoba, Spain) [code 2848], which waived the need to seek written informed consent owing to the observational nature of the study, and by the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) [code FIC-KPC-2015-01]. The INCREMENT study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario Virgen Macarena [code 1921], which waived the need to seek written informed consent owing to the observational nature of the study, and by the AEMPS [code JRB-ANT-2012-01].

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.07.017.

References

- [1] Endimiani A, Depasquale JM, Forero S, Perez F, Hujer AM, Roberts-Pollack D, et al. Emergence of *bla*_{KPC}-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:1102–10.
- [2] Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo RA, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;69:357–62.
- [3] Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099–06.
- [4] Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2108–13.
- [5] Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:14–19.
- [6] Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:943–50.
- [7] Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:682–707.
- [8] Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1798–803.
- [9] Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano-Pardo JR, 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;17:726–34.
- [10] Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of infection and mortality among patients colonized with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: validation of scores and proposal for management. *Clin Infect Dis* 2018;66:1204–10.
- [11] Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Gracia-Ahufinger I, Rivera Espinar F, Cano A, Guzman-Puche J, et al. Mortality associated with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance: importance of combination therapy without colistin and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61 pii: e00406-17.
- [12] Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:29–39.
- [13] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotszche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453–7.
- [14] Lopez-Cerero L, Egea P, Gracia-Ahufinger I, Gonzalez-Padilla M, Rodriguez-Lopez F, Rodriguez-Bano J, et al. Characterisation of the first ongoing outbreak due to KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST512) in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:538–40.
- [15] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) as recommended by the Joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group*. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Recommendations_for_MIC_determination_of_colistin_March_2016.pdf [accessed 19 August 2019].
- [16] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161–8.
- [17] Xavier BB, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, et al. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Euro Surveill* 2016;21. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280.
- [18] Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano-Pardo JR, et al. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1362–71.
- [19] Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:391–400.
- [20] Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* 2018;31 pii: e00079-17.
- [21] Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1106 e1101–8.
- [22] Mavroidi A, Katsiari M, Likousi S, Palla E, Roussou Z, Nikolaou C, et al. Characterization of ST258 colistin-resistant, *bla*_{KPC}-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Greek Hospital. *Microb Drug Resist* 2016;22:392–8.
- [23] Rossi Goncalves I, Ferreira ML, Araujo BF, Campos PA, Royer S, Batistao DW, et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. *J Hosp Infect* 2016;94:322–9.
- [24] Weterings V, Zhou K, Rossen JW, van Stenis D, Thewissen E, Kluytmans J, et al. An outbreak of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Netherlands (July to December 2013), with inter-institutional spread. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:1647–55.
- [25] Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E23–30.
- [26] Rojas LJ, Salim M, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, et al. Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: laboratory detection and impact on mortality. *Clin Infect Dis* 2017;64:711–18.
- [27] Falagas ME, Skolidis T, Vardakas KZ, Legakis NJHellenic Cefiderocol Study Group. Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1704–8.
- [28] Jayol A, Nordmann P, Brink A, Villegas MV, Dubois V, Poirel L. High-level resistance to colistin mediated by various mutations in the *crfB* gene among carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61 pii: e01423-17.
- [29] Martins AF, Bail L, Ito CAS, da Silva Nogueira K, Dalmolin TV, Martins AS, et al. Antimicrobial activity of plazomicin against Enterobacteriaceae-producing carbapenemases from 50 Brazilian medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;90:228–32.
- [30] Matsumoto S, Singley CM, Hoover J, Nakamura R, Echols R, Rittenhouse S, et al. Efficacy of cefiderocol against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in immunocompetent-rat respiratory tract infection models recreating human plasma pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61 pii: e00700-17.
- [31] van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018;66:163–71.
- [32] Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect* 2017;23:704–12.
- [33] Ribeiro SM, de la Fuente-Núñez C, Baquir B, Faria-Junior C, Franco OL, Hancock RE. Antibiofilm peptides increase the susceptibility of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3906–12.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Área I: La descontaminación oral con aminoglucósidos se asocia a una disminución del riesgo de infección y mortalidad en pacientes de alto riesgo colonizados por *K. pneumoniae* productora de KPC y resistente a colistina.

La descontaminación intestinal es una estrategia que consiste en la administración profiláctica de antimicrobianos con limitada actividad anaeróbica para reducir la carga de las bacterias en el intestino¹⁶⁰. Los aminoglucósidos, por su acción frente a las KPC y su acción local en el intestino (<1% absorción) son los antimicrobianos empleados de elección.

Cuando el objetivo final de un tratamiento de descontaminación intestinal es erradicar las bacterias del intestino, los fracasos son frecuentes (40,9%), por lo que en la actualidad no se considera una medida de rutina recomendada para el control de la infección. Sin embargo, nuestra hipótesis fue analizar si el tratamiento de descontaminación intestinal en pacientes de alto riesgo (pacientes neutropénicos, los que van a ser sometidos a una cirugía mayor, pacientes con infecciones graves y recurrentes por KPC y pacientes con múltiples comorbilidades), podría asociarse a una disminución del riesgo de infección y de la mortalidad global.

La hipótesis de nuestro estudio estuvo fundada en la evidencia de que la colonización intestinal por *Enterobacterales* se asociaba de forma independiente a un incremento de la mortalidad en pacientes críticos⁵⁹. Un estudio previo observó que los pacientes que recibían un tratamiento de descontaminación intestinal con gentamicina tenían menor riesgo de infección por KPCKP que aquellos en los que la descontaminación intestinal no fue efectiva; sin embargo, no encontraron diferencias en la mortalidad¹⁶¹. Nuestro estudio fue el primer análisis realizado sobre pacientes colonizados por KPCKP cuyo *endpoint* primario fue analizar la tasa mortalidad global entre los pacientes que reciben un tratamiento de descontaminación intestinal y los que no (grupo control).

Como tratamiento de descontaminación intestinal se emplearon dos pautas diferentes y la elección de una u otra fue a criterio del clínico responsable. Empleamos pautas de gentamicina y sulfato de neomicina/estreptomicina durante dos semanas. La gentamicina fue administrada en solución oral (80 mg cada 6 horas) y neomicina/estreptomicina (cápsulas de gelatina dura que contienen 40 mg de sulfato de neomicina y 80 mg de sulfato de estreptomicina administradas cada 8 horas). Los resultados de nuestro estudio mostraron que la mortalidad cruda de los pacientes que recibieron una terapia de descontaminación intestinal fue significativamente inferior al grupo control (25% vs 54,5%). Además, esta asociación también se observó cuando estratificamos en

función del tratamiento de descontaminación empleado. Resultados de un estudio previo publicado por Oren y colaboradores, en el que se incluyeron un total de 152 pacientes, de los cuales 102 fueron utilizados como grupo control y 50 recibieron un tratamiento de descontaminación intestinal basado en gentamicina (26 pacientes), colistina (16 pacientes) y tratamiento combinado con gentamicina/colistina (8 pacientes), observaron una reducción de la mortalidad global aunque sin impacto sobre la mortalidad atribuible durante el periodo de seguimiento¹⁶². Sin embargo, resultados contradictorios también han sido publicados, Nouvenne y Lubbert no encontraron significación estadística entre el empleo de un tratamiento de descontaminación intestinal y la mortalidad durante el periodo de hospitalización^{163,164}.

La incidencia acumulada de infecciones por KPCKP en nuestra cohorte de pacientes colonizados tras el empleo de un tratamiento de descontaminación intestinal fue de nuevo significativamente inferior en el grupo de tratamiento vs el control (4,5% vs 39,4%). Cuando estratificamos según el tratamiento de descontaminación intestinal recibido, sólo aquellos pacientes tratados con gentamicina presentaron menor riesgo de infección por KPCKP (HR 0,86; IC 95% 0,008-0,94).

Con respecto al éxito microbiológico, o lo que es lo mismo la erradicación de KPCKP de la flora intestinal, en nuestro análisis sólo el tratamiento con gentamicina se asoció a mayor tasa de erradicación

microbiológico (HR 5,67 IC 95% 1,33-24). Un ensayo clínico publicado por Saidel-Odes y colaboradores observaron una reducción significativa del estado de portador en los 7 días siguientes al empleo de la descontaminación intestinal, pero no encontraron dicha asociación a los 28 días de seguimiento¹⁶⁵. En el estudio publicado por Nouvenne, la reducción significativa del estado de portador se asoció a la administración de alta dosis de probióticos¹⁶³. Oren observó que la tasa de erradicación microbiológica durante el periodo de seguimiento fue mayor en el grupo de tratamiento¹⁶². Y por último, en el estudio publicado por Lubbert, no encontraron diferencia significativa entre el empleo de un tratamiento de descontaminación intestinal y la erradicación microbiológica¹⁶⁴.

Una de las principales preocupaciones con respecto al empleo de un tratamiento de descontaminación intestinal selectiva es el incremento de las resistencias a los antimicrobianos empleados. En este sentido, nuestro estudio mostró una tasa de resistencia no despreciable (13% en los pacientes tratados vs 3%), aunque comparable a la publicada en artículos anteriores¹⁶⁴.

Como ya se ha comentado, las guías de práctica clínica recientemente publicadas por ESCMID-EUCIC (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-European Committee on Infection Control) consideran que no existe evidencia científica suficiente en la actualidad como para realizar una recomendación a favor o en contra del empleo de esta medida de intervención¹⁶⁶. Así pues, y aunque nuestros

resultados sugieren que en pacientes del alto riesgo y colonizados por KPCKP, el tratamiento de descontaminación intestinal con gentamicina podría suponer un beneficio potencial en términos de reducción del riesgo de infección por KPCKP y de mortalidad global, consideramos que no es una medida a utilizar de forma generalizada sino en pacientes muy bien seleccionados. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados y bien diseñados que nos permitan demostrar la eficacia de la descontaminación intestinal en pacientes de alto riesgo (hematológicos y receptores de trasplante de órganos sólidos) y colonizados por ERC.

Esta recomendación ha sido incluida en las recomendaciones específicas sobre descolonización en pacientes portadores de BGN-MR de la ESCMID-EUCIC, publicadas recientemente con participación de nuestro grupo y que se basan en la evidencia científica generada en los últimos años¹⁶⁶. En concreto, para el caso de ERC, estas recomendaciones se basan en los resultados de los 11 estudios, cuyas características han sido resumidas en la **Tabla 3**. Como se aprecia, la heterogeneidad de estos estudios fue alta en cuanto a diseño y pautas de TD y el panel de autores concluía con la no recomendación de la TD como procedimiento de rutina en el caso de ERC. Además, el empleo de aminoglucósidos como tratamiento de descontaminación intestinal se ha asociado a un incremento del desarrollo de resistencias a estos antimicrobianos, por lo que no se puede utilizar de forma indiscriminada⁸⁰.

Tabla 3. Tabla adaptada de los resultados de diversos estudios sobre descontaminación intestinal. ECA: Ensayo clínico aleatorizado, N: tamaño muestral; ERC: *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenemas.

| Publicación | Area geográfica | Diseño | Centros participantes | Servicio | N | Contexto de brote nosocomial | ERC | Terapia descolonización |
|---|-----------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----|------------------------------|----------------------|--|
| Saidel-Odes L et al., 2012 ¹⁶⁵ | Israel | ECA | Unicéntrico | Pacientes hospitalizados | 40 | No | <i>K. pneumoniae</i> | Gentamicina oral y gel polimixina E (0,5 g/6 horas) y solución oral gentamicina (80 mg/ 6 horas) y polimixina E / 6 horas) |
| Nouvenne A, et al., 2015 ¹⁶³ | Italia | ECA | Unicéntrico | Pacientes hospitalizados | 36 | No | <i>K. pneumoniae</i> | Suplemento de cepas probióticas y fibra de psyllium |
| Oren I, et al., 2013 ¹⁶² | Israel | Ensayo clínico semialeatorizado | Unicéntrico | Pacientes hospitalizados | 152 | No | <i>K. pneumoniae</i> | Gentamicina (80mg/6h), colistina (2 MUI/6h), gentamicina + colistina |
| Lubbert C, et al., 2013 ¹⁶⁴ | Alemania | Cohortes retrospectivo | Unicéntrico | UCI | 14 | Si | <i>K. pneumoniae</i> | Colistina (1 MUI/6h) + gentamicina (80 mg/6h) en solución oral y gel de colistina/gentamicina (0,5g) en cavidad oral |
| Machuca I, et al., 2016 ¹⁶⁷ | España | Cohortes retrospectivo | Multicéntrico | Pacientes hospitalizados | 77 | Si | <i>K. pneumoniae</i> | Gentamicina solución (80mg /6 h) o neomicina/estreptomina (40/80 cada 8 h) + pasta oral de gentamicina (0,5 cada 6h) |
| De Rosa FG, et al., 2017 ¹⁴¹ | Italia | Serie de casos | Unicéntrico | Pacientes hematológicos | 5 | No | <i>K. pneumoniae</i> | Gentamicina oral (80mg/6h) |
| Zuckerman T, et al., 2011 ¹⁶⁸ | Israel | Serie de casos | Unicéntrico | Pacientes hematológicos | 15 | Si | <i>K. pneumoniae</i> | Gentamicina oral (80mg/6h) |
| Lambelet et P al., 2017 ¹⁶⁹ | Italia | Serie de casos | Unicéntrico | Pacientes hematológicos | 14 | No | <i>K. pneumoniae</i> | Gentamicina oral (80mg/6h) |
| Tascini C et al., 2014 ¹⁶¹ | Italia | Serie de casos | Multicéntrico | Pacientes hospitalizados | 50 | No | <i>K. pneumoniae</i> | Gentamicina oral (80mg/6h) |
| Brink AJ et al., 2013 ¹⁷⁰ | África | Caso report | Unicéntrico | Pacientes hospitalizados | 9 | Si | <i>K. pneumoniae</i> | Colistina 1MU y tobramicina cada 8 h y pasta de colistina/tobramicina al 2% cada 8 h |
| Kronman MP et al., 2014 ¹⁷¹ | EEII | Caso report | Unicéntrico | Pacientes hematológicos | 1 | no | <i>K. pneumoniae</i> | Colistina y amikacina (dosis no especificadas) |

Área II: Mortalidad asociada a bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a colistina y con alto nivel de resistencia a meropenem: importancia del tratamiento combinado sin colistina y carbapenemas.

Las infecciones bacteriémicas por KPCKP tiene una tasa de mortalidad muy elevada (20-70%)^{2,3,12,73}. En nuestro análisis, realizado en el contexto de un brote nosocomial por KPCKP resistente a colistina y con elevado nivel de resistencia a meropenem, la mortalidad global fue del 30,8%.

Hasta la aparición de los nuevos antimicrobianos, dos de las premisas básicas recomendadas eran i) en infecciones graves, el tratamiento combinado es superior a la monoterapia y ii) la terapia combinada debe incluir al menos un carbapenema. Sin embargo, existían limitados datos sobre el beneficio potencial de incluir un carbapenema cuando el aislado presentaba una CMI a meropenem muy elevada (≥ 64 mg/L).

Resultados de los estudios publicados previamente por Daikos y Tumbarello, mostraron que la eficacia del empleo de meropenem como parte del tratamiento combinado, disminuía a medida que aumentaba la CMI a carbapenemas^{2,73}. En el estudio publicado por Daikos y colaboradores, la mortalidad de los pacientes cuyo aislado mostraba una CMI a meropenem > 8 mg/L fue superior a aquellos en los que el aislado presentaba una CMI ≤ 8 mg/L (35,5% vs 19,3%). Tumbarello también publicó resultados similares

en el análisis de los pacientes con bacteriemia por KPCKP tratados con una terapia combinada que incluía un carbapenema y estratificados en función de la CMI a meropenem. La tasa de supervivencia de los pacientes tratados con un tratamiento combinado que incluía meropenem fue del 86,6% cuando el aislado presentaba una CMI a meropenem ≤ 4 mg/L; y del 64,7% cuando la CMI ≥ 16 mg/L.

Estos datos sugerían que meropenem podría ser ineficaz cuando la cepa exhibe un elevado nivel de resistencia. Por dicho motivo, nuestro grupo llevó a cabo un estudio basado en la práctica clínica diaria durante un brote intrahospitalario de KPCKP. Analizamos las variables asociadas a mortalidad y estudiamos el impacto clínico de los regímenes de tratamiento combinado sin carbapenemas y sin colistina. Nuestra cohorte, incluyó un total de 104 pacientes con bacteriemia por KPCKP (cohorte KAPECOR), 32 pacientes fueron tratados en monoterapia y 72 pacientes recibieron tratamiento combinado. Debido a las limitadas opciones terapéuticas, los regímenes empleados en nuestro estudio fueron combinaciones de tigeciclina, fosfomicina y gentamicina. El limitado tamaño muestral nos impidió realizar comparaciones entre las diferentes pautadas utilizadas.

En nuestro análisis, la mortalidad de los regímenes libres de carbapenemas fue del 25%, similar a las tasas de mortalidad publicadas en estudios previos con aislados con bajo nivel de resistencia en los que se emplearon regímenes de tratamiento que incluía un carbapenema^{2,73,172}.

Datos previos sugerían que la terapia combinada probablemente no fuera necesaria en pacientes de bajo riesgo de mortalidad⁶⁸. Nosotros encontramos una interacción significativa entre el tratamiento combinado y shock séptico, por lo que parece que el efecto protector del tratamiento combinado sobre la mortalidad sólo era significativo para pacientes de alto riesgo, resultados que concuerdan con el estudio previo publicado⁶⁸.

Los datos disponibles en la actualidad tras la aparición de nuevos fármacos activos (CAZ-AVI, MER-VAB, IMI-REL, cefiderocol, plazomicina), sugieren la superioridad de estos nuevos antimicrobianos sobre el resto de las terapias disponibles hasta la fecha^{102,104,118}.

En el estudio publicado por Shields y colaboradores, CAZ-AVI mostró ser superior al resto de comparadores en un total de 109 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas¹⁰⁴. En un estudio posterior, la mortalidad de los pacientes con infecciones por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenemas tratados con CAZ-AVI fue significativamente inferior que los tratados con colistina (8% vs 33%)¹⁷³.

Con respecto al tratamiento con MER-VAR, Wunderink y colaboradores observaron que la monoterapia con dicho antimicrobiano en el manejo de pacientes con infección por ERC se asoció a un aumento de la tasa de curación clínica, a una disminución de la mortalidad y a una disminución de la nefrotoxicidad en comparación con la mejor terapia disponible¹¹⁸.

En el ensayo clínico CARE, cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia y seguridad de plazomicina comparado con colistina como parte del tratamiento combinado de los pacientes con infecciones graves por ERC, la mortalidad de los pacientes con infecciones por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenemas y tratados con un tratamiento combinado que incluía plazomicina fue significativamente inferior a los comparadores (tratamiento combinado con colistina). Sin embargo, este estudio fue detenido precozmente por bajo poder de reclutamiento¹⁰².

Por último, con respecto al cefiderocol, aunque parece presentar una actividad comparable a CAZ-AVI frente a *Enterobacterales* no sensibles a meropenem y productoras de carbapenemasas, la experiencia publicada para el tratamiento de este tipo de infecciones es aún muy reducida.

A pesar de la evidencia publicada hasta la fecha, persiste la duda de si el tratamiento del paciente grave con una infección por KPCKP debe emplearse una terapia combinada que incluya estos nuevos fármacos o la monoterapia podría ser suficiente. En el estudio publicado por Sousa y colaboradores el único factor predictor de mortalidad fue obtener una puntuación del ICS >7 ; no observaron una asociación entre la mortalidad y la monoterapia con CAZ-AVI¹¹². Un reciente meta-análisis evaluó la eficacia de CAZ-AVI en monoterapia o terapia combinada para el manejo de los pacientes con infecciones por microorganismos resistentes a carbapenemas no encontrando diferencias en tasas de mortalidad¹⁷⁴.

Por otro lado, la descripción reciente de casos de resistencia a CAZ-AVI durante el tratamiento¹¹⁵, nos hace pensar que su empleo indiscriminado se podría convertir en un incremento significativo del número de aislados con resistencias a la misma, por lo que consideramos fundamental optimizar el tratamiento de los pacientes con infecciones por KPCKP.

Todo ello, y asociado a la ausencia de disponibilidad de estos nuevos fármacos en a nivel mundial, nos lleva a considerar el empleo de los nuevos antimicrobianos en situaciones de gravedad, reservando su uso en pacientes leves para evitar el riesgo de resistencia.

Área III: Validación externa del score de mortalidad INCREMENT-CPE en una cohorte de pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas: el significado pronóstico de la resistencia a la colistina.

INCREMENT-CPE score (ICS) ha sido desarrollado dentro de una cohorte multinacional de pacientes con infecciones por EPC cuyo objetivo consiste en clasificar a los pacientes en alto o bajo riesgo de mortalidad para ayudar al clínico a decidir la mejor opción de tratamiento⁸⁵. La detección precoz de pacientes de alto riesgo de mortalidad supone un beneficio potencial en el outcome de nuestros enfermos, los cuales se podrían beneficiar de un tratamiento combinado desde el diagnóstico de la infección⁶⁸.

Nuestro objetivo fundamental fue realizar una validación externa del ICS sobre nuestra cohorte de pacientes con bacteriemia por KPCKP (cohorte KAPECOR). En el estudio presentado previamente, la eficacia del tratamiento combinado solo fue observada en pacientes graves en situación de shock séptico. Así pues, nos preguntamos qué beneficio aportaría la aplicación del ICS sobre nuestra cohorte.

Los resultados de este estudio apoyan la utilidad del empleo del ICS como predictor de mortalidad también en nuestra cohorte de pacientes, presentado un AUROC = 0,77; similar a la de la cohorte INCREMENT para la mortalidad a los 30 días (AUROC= 0,78). La sensibilidad del ICS en

términos de mortalidad en nuestra cohorte fue superior a la de la cohorte INCREMENT (96,8% vs 83,6%). Sin embargo, la especificidad en nuestra cohorte fue inferior (50,7% vs 60,6%), lo que podría hacer pensar que el tratamiento combinado podría ser necesario en algunos pacientes de bajo riesgo.

La aplicación del ICS sobre nuestra cohorte de pacientes mostró que 64 pacientes de la cohorte KAPECOR tenían un $ICS \geq 8$; en el estudio presentado anteriormente sólo 48 pacientes presentaron shock séptico, lo que implicaría que 18 pacientes adicionales se hubieran beneficiado de un tratamiento combinado desde el inicio. De hecho, el 72,7% (8/11) pacientes tratados con monoterapia fallecieron. Por lo que el ICS proporcionó una información adicional más útil y completa que la variable shock séptico a la hora de discriminar a los pacientes en función del riesgo de mortalidad.

Sabemos que la demora en el inicio de un tratamiento empírico inapropiado en el manejo de pacientes con infecciones graves puede tener un impacto negativo en la mortalidad. Una de las dudas que nos planteamos los clínicos en el manejo de los pacientes colonizados por *Enterobacterales* multirresistentes es cuándo debemos iniciar un tratamiento empírico que incluya fármacos activos frente a estos microorganismos. Para ello, nuestro grupo publicó recientemente los resultados de la validación de score de Giannella (GRS) y del ICS en una cohorte de pacientes colonizados por KPCKP¹⁵⁹. En base a los resultados de los mismos, propusimos un algoritmo

de manejo de pacientes colonizados por KPCKP mostrados en la **figura 2** y cuyos puntos claves resumo a continuación. El punto de corte que mejor discrimina a los pacientes colonizados por KPCKP en función del riesgo de infección (GRS) fue de 7 puntos. El ICS estableció su punto de corte en > 7 puntos para clasificar a los pacientes en función del riesgo de mortalidad. Nuestra propuesta es que en pacientes colonizados con alto riesgo de infección (GRS > 7 puntos) y alto riesgo de mortalidad (ICS 8-15 puntos) el tratamiento empírico debe basarse en un tratamiento combinado con cobertura frente a KPCKP o en el empleo de nuevos antimicrobianos como CAZ-AVI. Para aquellos pacientes con GRS ≥ 7 puntos y un ICS < 7 , el tratamiento empírico podría emplearse monoterapia con un fármaco activo frente a KPCKP. Y, por último, para aquellos pacientes con GRS ≥ 7 puntos y sin sospecha clínica de infección, podríamos considerar el empleo de un tratamiento de descontaminación intestinal con el objetivo de disminuir y el riesgo de infección y por tanto de mortalidad en los pacientes seleccionados.

En base a lo comentado con anterioridad, podemos decir que un enfoque terapéutico basado en el empleo de score que nos permita clasificar a nuestros enfermos en función del riesgo de mortalidad podría mejorar el pronóstico de estos pacientes y evitar el uso inadecuado de antibióticos.

Por último, en este manuscrito nos planteamos además si la resistencia a la colistina en nuestra cepa podría haber influido en el pronóstico de nuestros pacientes. Como sabemos, la colistina ha jugado un papel

fundamental en el tratamiento de estas infecciones⁸³. Sin embargo, brotes de *K. pneumoniae* resistente a colistina han sido descritos en los últimos años^{175,176}, observándose en algunos de ellos una asociación entre la resistencia a la colistina y un incremento de la mortalidad^{87,177}. Como ya hemos mencionado, la cohorte KAPECOR incluye a pacientes con infecciones por KPCKP resistente a colistina. Para estudiar el posible efecto sobre la mortalidad en pacientes con aislados resistentes a colistina, comparamos nuestros pacientes con pacientes de la cohorte INCREMENT con infecciones por EPC sensibles a colistina. Nuestro estudio, con las limitaciones presentadas en el manuscrito, no demostró que la resistencia a la colistina se asociara a una mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia monomicrobiana y origen de infección con foco respiratorio, urinario o vascular.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El empleo de un tratamiento de descolonización intestinal en pacientes seleccionados puede contribuir a reducir el riesgo de infección y mortalidad en pacientes colonizados durante el periodo de alto riesgo (tratamiento con quimioterapia, cirugía mayor).
2. En pacientes con bacteriemia por KPCKP con alto nivel de R a carbapenemas y resistentes a colistina, y en ausencia de disponibilidad de los nuevos antimicrobianos, un tratamiento combinado con los fármacos activos disponibles resulta eficaz, siendo particularmente necesario en pacientes con shock séptico.
3. Tras la validación del score INCREMENT-CPE en nuestra cohorte de pacientes con bacteriemia por KPCKP (KAPECOR), podemos decir que el score INCREMENT-CPE es un mejor predictor de mortalidad que la variable “shock séptico”. En nuestra cohorte, no se pudo demostrar que los pacientes con aislados de *K. pneumoniae* resistente a colistina tuvieran un peor pronóstico que los pacientes con infecciones por KPCKP sensible a colistina cuando el tratamiento antimicrobiano se inicia de forma adecuada (fármacos activos) y precoz.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Endimiani A, DePasquale JM, Forero S, et al. Emergence of bla KPC-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(5):1102-1110. doi:10.1093/jac/dkp327
2. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):943-950. doi:10.1093/cid/cis588
3. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1798-1803. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03514.x
4. European Centre for Disease Prevention and Contraction (ECDC). Annual epidemiological report. *Eur Cent Dis Prev Control J.* Published online 2015.
5. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ.* 2013;346:f1493. doi:10.1136/bmj.f1493
6. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant,

- extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
7. Ruiz Garbajosa P, Cantón R. Epidemiología de los bacilos gramnegativos multirresistentes. *Rev Española Quimioter.* 2016;29(1):21-25.
 8. World Health Organization (WHO), World Health Organization, World Health Organization (WHO). Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. 29 April 2015. doi:ISBN: 978 92 4 156494 6
 9. AEMPS. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Septiembre 2015. Published 2015. <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>
 10. Elshamy AA, Khaled &, Aboshanab M. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Futur Sci OA.* 2020;6(3):FSO438. doi:10.2144/fsoa-2019-0098
 11. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657-686.

- doi:10.1128/CMR.18.4.657-686.2005
12. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other *Enterobacteriaceae*: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(4):682-707. doi:10.1128/CMR.05035-11
 13. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of β -lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):160–201. doi:10.1128/CMR.00037-09
 14. Kahan JS, Kahan FM, Goegelman R, et al. Thienamycin, a new β -lactam antibiotic i. discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot (Tokyo).* 1979;32(1):1-12. doi:10.7164/antibiotics.32.1
 15. Birnbaum J, Kahan FM, Kropp H, Macdonald JS. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med.* 1985;78(6):3-21. doi:10.1016/0002-9343(85)90097-X
 16. Kropp H, Sundelof JG, Hajdu R, Khan FM. Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;22(1):62-70. doi:10.1128/AAC.22.1.62
 17. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):4943-4960. doi:10.1128/AAC.00296-11

18. Greer ND. Doripenem (Doribax): The Newest Addition to the Carbapenems. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2008;21(3):337-341. doi:10.1080/08998280.2008.11928422
19. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic potential of carbapenem agents: Mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. *Pharmacotherapy.* 2011;31(4):408-423. doi:10.1592/phco.31.4.408
20. Keam SJ. Doripenem: A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs.* 2008;68(14):2021-2057. doi:10.2165/00003495-200868140-00007
21. Little ML, Qin X, Zerr DM, Weissman SJ. Molecular diversity in mechanisms of carbapenem resistance in paediatric *Enterobacteriaceae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(1):52-57. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.014
22. Hancock REW. The bacterial outer membrane as a drug barrier. *Trends Microbiol.* 1997;5(1):37-42. doi:10.1016/S0966-842X(97)81773-8
23. Livermore DM. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):634-640. doi:10.1086/338782
24. García-Fernández A, Miriagou V, Papagiannitsis CC, et al. An ertapenem-resistant extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* clone carries a novel OmpK36 porin variant.

- Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4178-4184.
doi:10.1128/AAC.01301-09
25. Li X-Z, Plésiat P, Nikaido H. The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):337-418. doi:10.1128/CMR.00117-14
26. Ranjitkar S, Jones AK, Mostafavi M, et al. Target (MexB)-and Efflux-Based Mechanisms Decreasing the Effectiveness of the Efflux Pump Inhibitor D13-9001 in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: Uncovering a New Role for MexMN-OprM in Efflux of-Lactams and a Novel Regulatory Circuit (MmnRS) Controllin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2):e01718-18. doi:10.1128/AAC.01718-18
27. Tsutsumi K, Yonehara R, Ishizaka-Ikeda E, et al. Structures of the wild-type MexAB-OprM tripartite pump reveal its complex formation and drug efflux mechanism. *Nat Commun.* 2019;10(1):1520. doi:10.1038/s41467-019-09463-9
28. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(6):2065-2069. doi:10.1128/AAC.01198-06
29. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):15-21. doi:10.1177/2049936115621709
30. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med.*

- 2005;352(4):380-391. doi:10.1056/NEJMra041359
31. Patel G, Bonomo RA. “Stormy waters ahead”: Global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol.* 2013;4:48. doi:10.3389/fmicb.2013.00048
 32. Queenan AM, Shang W, Schreckenberger P, Lolans K, Bush K, Quinn J. SME-3, a novel member of the *Serratia marcescens* SME family of carbapenem-hydrolyzing β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(10):3485-3487. doi:10.1128/AAC.00363-06
 33. Rasmussen BA, Bush K, Keeney D, et al. Characterization of IMI-1 β -lactamase, a class a carbapenem- hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(9):2080-2086. doi:10.1128/aac.40.9.2080
 34. Pottumarthy S, Moland ES, Juretschko S, Swanzy SR, Thomson KS, Fritsche TR. NmcA carbapenem-hydrolyzing enzyme in *Enterobacter cloacae* in North America. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(8):999-1002. doi:10.3201/eid0908.030096
 35. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(6):321-331. doi:10.1046/j.1469-0691.2002.00401.x
 36. Cuzon G, Naas T, Truong H, et al. Worldwide diversity of *klebsiella pneumoniae* that produces β -lactamase blaKPC-2 Gene. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(9):1349-1356. doi:10.3201/eid1609.091389

37. Dale JW, Godwin D, Mossakowska D, Stephenson P, Wall S. Sequence of the OXA2 β -lactamase: comparison with other penicillin-reactive enzymes. *FEBS Lett.* 1985;191(1):39-44. doi:10.1016/0014-5793(85)80989-3
38. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(7):524-534. doi:10.1016/j.eimc.2011.03.011
39. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(2):377-390. doi:10.1016/j.idc.2016.02.004
40. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence.* 2017;8(4):460-469. doi:10.1080/21505594.2016.1222343
41. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampC-, and carbapenemase-producing *enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2):e00079-17. doi:10.1128/CMR
42. Van Duin D, Doi Y. Outbreak of colistin-resistant, carbapenemase-producing *klebsiella pneumoniae*: Are we at the end of the road? *J Clin Microbiol.* 2015;53(10):3116-3117. doi:10.1128/JCM.01399-15
43. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated

- colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):161-168. doi:10.1016/S1473-3099(15)00424-7
44. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):785-796. doi:10.1016/S1473-3099(13)70190-7
45. Centers for Disease Control and Prevention. National and State Associated Infections Progress Report. *Centers Dis Control Prev.* Published online 2016.
46. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, et al. Cloning and characterization of bla(VIM), a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(7):1584-1590. doi:10.1128/aac.43.7.1584
47. Friedman ND, Carmeli Y, Walton AL, Schwaber MJ. Carbapenem-resistant *enterobacteriaceae*: A strategic roadmap for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(5):580-594. doi:10.1017/ice.2017.42
48. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(1):147-151. doi:10.1128/AAC.35.1.147
49. Lascols C, Hackel M, Marshall SH, et al. Increasing prevalence and

- dissemination of NDM-1 metallo- β -lactamase in India: Data from the SMART study (2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):1992-1997. doi:10.1093/jac/dkr240
50. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):15-22. doi:10.1128/AAC.48.1.15
51. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):153-163. doi:10.1016/S1473-3099(16)30257-2
52. Tórtola MT, Lavilla S, Miró E, et al. First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two *Enterobacteriaceae* isolates in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3492-3494. doi:10.1128/AAC.49.8.3492-3494.2005
53. Miró E, Agüero J, Larrosa MN, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in *Enterobacteriaceae* isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(2):253-259. doi:10.1007/s10096-012-1737-0

54. Martínez-Martínez L. Carbapenemases: The never-ending story. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(2):73-75. doi:10.1016/j.eimc.2018.12.006
55. López-Cerero L, Egea P, Gracia-Ahufinger I, et al. Characterisation of the first ongoing outbreak due to KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST512) in Spain. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(6):538-540. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.08.006
56. Tumbarello M, Trecarichi EM, Tumietto F, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(6):3514-3520. doi:10.1128/AAC.02373-13
57. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann AC. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186195. doi:10.1371/journal.pone.0186195
58. Zhou M, Kudinha T, Du B, et al. Active surveillance of carbapenemase-producing organisms (CPO) colonization with Xpert carba-R assay plus positive patient isolation proves to be effective in CPO containment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:162. doi:10.3389/fcimb.2019.00162
59. Dautzenberg MJD, Wekesa AN, Gniadkowski M, et al. The

- Association between Colonization with Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* and Overall ICU Mortality: An Observational Cohort Study. *Crit Care Med.* 2015;43(6):1170-1177. doi:10.1097/CCM.0000000000001028
60. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(1):54-60. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x
61. Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS. Clinical implications of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Hosp Infect.* 2002;52(2):99-106. doi:10.1053/jhin.2002.1288
62. Bhavnani SM, Ambrose PG, Craig WA, Dudley MN, Jones RN. Outcomes evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella species* as defined by CLSI reference methods: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;54(3):231-236. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2005.09.011
63. Rivera-Espinar F, Machuca I, Tejero R, et al. Impact of KPC-production and high-level meropenem resistance on all-cause mortality of ventilator-associated pneumonia in association with *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6):e02164-19.

- doi:10.1128/aac.02164-19
64. Richter SS, Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Who, When, and How? *Virulence*. 2017;8(4):417-426. doi:10.1080/21505594.2016.1255381
 65. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant *enterobacteriaceae* infections. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1170-1175. doi:10.3201/eid2007.121004
 66. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Nordmann P. Therapeutic options for infections with *Enterobacteriaceae* producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. *Future Microbiol*. 2011;6(6):653-666. doi:10.2217/fmb.11.49
 67. Gomez-Simmonds A, Nelson B, Eiras DP, et al. Combination regimens for treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(6):3601-3607. doi:10.1128/AAC.03007-15
 68. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, Cueto M De, 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. doi:10.1016/S1473-3099(17)30228-1

69. Delgado Valverde M, Sojo Dorado J, Pascual A, Rodriguez Bano J. Clinical management of infections caused by multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1(2):49-69. doi:10.1177/2049936113476284
70. CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th Ed. CLSI Supplement M100*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.; 2017. doi:10.1039/C4DT01694G
71. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 7.0, 2017.*; 2017.
72. Weisenberg SA, Morgan DJ, Espinal-Witter R, Larone DH. Clinical outcomes of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* after treatment with imipenem or meropenem. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(2):233-235. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.02.004
73. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2322-2328. doi:10.1128/AAC.02166-13
74. Giannella M, Treccarichi EM, Giacobbe DR, et al. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality

- in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(2):244-248. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.08.019
75. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):3002-3004. doi:10.1128/AAC.01420-10
76. Souli M, Karaiskos I, Masgala A, Galani L, Barmpouti E, Giamarellou H. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(7):1305-1315. doi:10.1007/s10096-017-2936-5
77. Oliva A, Scorzolini L, Cipolla A, et al. In vitro evaluation of different antimicrobial combinations against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: The activity of the double-carbapenem regimen is related to meropenem MIC value. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(7):1981-1984. doi:10.1093/jac/dkx084
78. Cprek JB, Gallagher JC. Ertapenem-containing double-carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(1):669-673. doi:10.1128/AAC.01569-15
79. De Pascale G, Martucci G, Montini L, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing

- Klebsiella pneumoniae* infections: A two-center, matched case-control study. *Crit Care*. 2017;21(1):173. doi:10.1186/s13054-017-1769-z
80. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):133-144. doi:10.1016/j.cmi.2017.08.030
81. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Polymyxin B in Critically Ill Patients: Implications for Selection of Dosage Regimens. *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):524-531. doi:10.1093/cid/cit334
82. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2019;39(1):10-39. doi:10.1002/phar.2209
83. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):29-39. doi:10.1093/jac/dkw377
84. Paul M, Daikos GL, Durante-mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;3099(18):391-400. doi:10.1016/S1473-3099(18)30099-9
85. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P, Viale P,

- Paño-Pardo J. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(10):1362-1371. doi:10.1016/j.mayocp.2016.06.024
86. Karaiskos I, Friberg LE, Pontikis K, Ioannidis K, Tsagkari V, Galani L. Colistin population pharmacokinetics after application of a loading dose of 9 MU colistin methanesulfonate (CMS) in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7240-7248. doi:10.1128/AAC.00554-15
87. Rojas LJ, Salim M, Cober E, et al. Colistin Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Laboratory Detection and Impact on Mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):711-718. doi:10.1093/cid/ciw805
88. Pogue JM, Bonomo RA, Kaye KS. Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam, or Both? Clinical and Formulary Considerations. *Clin Infect Dis*. 2019;68(3):519-524. doi:10.1093/cid/ciy576
89. Poulakou G, Kontopidou F V., Paramythiotou E, et al. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. *J Infect*. 2009;58(4):273-284. doi:10.1016/j.jinf.2009.02.009
90. Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: An update. *Diagn Microbiol*

- Infect Dis.* 2013;75(4):331-336.
doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.004
91. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):1963-1971. doi:10.1093/jac/dkr242
92. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess Deaths Associated With Tigecycline After Approval Based on Noninferiority Trials. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):1699-1709. doi:10.1093/cid/cis270
93. Ni W, Han Y, Liu J, et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant *enterobacteriaceae* infections: A systematic review and meta-analysis. *Med.* 2016;95(11):e3126.
doi:10.1097/MD.00000000000003126
94. Gaibani AP, Lewis RE, Volpe SL, et al. In vitro interaction of ceftazidime-avibactam in combination with different antimicrobials against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Int J Infect Dis.* 2017;65:1-3. doi:10.1016/j.ijid.2017.09.017
95. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X-H, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(2):255-268. doi:10.1093/jac/dkr466
96. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M. Outcomes of critically ill intensive care unit patients

- treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(1):52-59. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010
97. Shields RK, Clancy CJ, Press EG, Nguyen MH. Aminoglycosides for treatment of bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;61(8):e00883-17. doi:10.1128/AAC.02638-15
98. Doi Y, Wachino J-I, Arakawa Y. Aminoglycoside Resistance: The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(2):523-537. doi:10.1016/j.idc.2016.02.011
99. Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(3):905-913. doi:10.1093/jac/dku432
100. Allou N, Bouteau A, Allyn J, et al. Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):106. doi:10.1186/s13613-016-0211-z
101. Lasko MJ, Nicolau DP. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriales*: Considerations for Treatment in the Era of New Antimicrobials and Evolving Enzymology. *Curr Infect Dis Rep*. 2020;22(3):6.

doi:10.1007/s11908-020-0716-3

102. McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, et al. Plazomicin for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *N Engl J Med*. 2019;380(8):791-793. doi:10.1056/NEJMc1807634
103. Shields RK, Clancy CJ, Hao B, et al. Effects of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase subtypes, extended-spectrum β -lactamases, and porin mutations on the in vitro activity of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5793-5797. doi:10.1128/AAC.00548-15
104. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8):e00883-17. doi:10.1128/AAC.00883-17
105. Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in hematologic patients. *Int J Infect Dis*. 2017;59:118-123. doi:10.1016/j.ijid.2017.03.021
106. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, et al. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(2):e01964-16. doi:10.1128/AAC.01964-16

107. Shields RK, Nguyen H, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;26(62):e02497-17. doi:10.1128/AAC
108. Holyk A, Belden V, Lee JJ, et al. Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis: A case report. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):254–256. doi:10.1093/jac/dkx358
109. de León-Borrás R, Álvarez-Cardona J, Vidal JA, Guiot HM. Ceftazidime/avibactam for refractory bacteremia, vertebral diskitis/osteomyelitis with pre-vertebral abscess and bilateral psoas pyomyositis secondary to *klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria (KPC). *P R Health Sci J.* 2018;37(2):128-131.
110. Cani E, Moussavi F, Ocheretyaner E, Sharma R, Brown C, Eilertson B. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* vertebral osteomyelitis in a renal transplant recipient treated with ceftazidime-avibactam. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(2):e12837. doi:10.1111/tid.12837
111. Tumbarello M, Treccarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections

- Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2019;68(3):355-364.
doi:10.1093/cid/ciy492
112. Sousa A, Teresa Pérez-Rodríguez M, Soto A, et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(11):3170-3175.
doi:10.1093/jac/dky295
113. Hecker SJ, Reddy KR, Totrov M, et al. Discovery of a Cyclic Boronic Acid β -Lactamase Inhibitor (RPX7009) with Utility vs Class A Serine Carbapenemases. *J Med Chem*. 2015;58(9):3682-3692.
doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00127
114. Cano Á, Guzmán-Puche J, García-Gutiérrez M, et al. Use of carbapenems in the combined treatment of emerging ceftazidime/avibactam-resistant and carbapenem-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Report of a case and review of the literature. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:9-12.
doi:10.1016/j.jgar.2019.11.007
115. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1615-

1618. doi:10.1093/cid/ciw636
116. Giddins MJ, Macesic N, Annavajhala MK, et al. Successive emergence of ceftazidime-avibactam resistance through distinct genomic adaptations in blaKPC-2-harboring *klebsiella pneumoniae* sequence type 307 isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(3):e02101-17. doi:10.1128/AAC.02101-17
117. Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(6):566-577. doi:10.1097/QCO.0000000000000493
118. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, 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. doi:10.1007/s40121-018-0214-1
119. Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK. Meropenem-Vaborbactam Tested against Contemporary Gram-Negative Isolates Collected Worldwide during 2014, Including Carbapenem-Resistant, KPC-Producing, Multidrug-Resistant, and Extensively Drug-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e00567-17. doi:10.1128/AAC.00567-17
120. Canver MC, Satlin MJ, Westblade LF, et al. Activity of Imipenem-Relebactam and Comparator Agents against Genetically Characterized

- Isolates of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(9):e00672-19. doi:10.1128/AAC.00672-19
121. Motsch J, De Oliveira CM, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1799-1808. doi:10.1093/cid/ciz530
122. Stainton SM, Monogue ML, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Nicolau DP. Efficacy of Humanized Cefiderocol Exposures over 72 Hours against a Diverse Group of Gram-Negative Isolates in the Neutropenic Murine Thigh Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(2):e01040-18. doi:10.1128/AAC.01040-18
123. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, Against a Recent Collection of Clinically Relevant Gram-Negative Bacilli From North America and Europe, Including Carbapenem-Nonsusceptible Isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9):e00093-17. doi:10.1128/AAC.00093-17
124. Matsumoto S, Singley CM, Hoover J, et al. Efficacy of cefiderocol against carbapenem-resistant gram-negative bacilli in

- immunocompetent-rat respiratory tract infection models recreating human plasma pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e00700-17. doi:10.1128/AAC.00700-17
125. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs.* 2019;79(3):271-289. doi:10.1007/s40265-019-1055-2
126. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(5):415-419. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.01.012
127. Alexandre K, Chau F, Gué rin F, et al. Activity of temocillin in a lethal murine model of infection of intra-abdominal origin due to KPC-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):1899-1904. doi:10.1093/jac/dkw066
128. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, et al. Assessing the efficacy and safety of Eravacycline vs Ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated with Eravacycline (IGNITE 1) trial a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2017;152(3):224-232. doi:10.1001/jamasurg.2016.4237

129. Heaney M, Mahoney M V., Gallagher JC. Eravacycline: The Tetracyclines Strike Back. *Ann Pharmacother.* 2019;53(11):1124-1135. doi:10.1177/1060028019850173
130. Souli M, Konstantinidou E, Tzepi I, et al. Efficacy of carbapenems against a metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* clinical isolate in a rabbit intra-abdominal abscess model. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(3):611-617. doi:10.1093/jac/dkq470
131. Shaw E, Rombauts A, Tubau F, et al. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/ CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:1104-1106. doi:10.1093/jac/dkx496
132. World Health Organization, World Health Organization (WHO), World Health Organization. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. WHO. Published 2014. Accessed July 2, 2020. <https://www.who.int/mediacentre/multimedia/antimicrobial-resistance-briefing/en/>
133. Sypsa V, Psychogiou M, Bouzala GA, Hadjihannas L, Hatzakis A, Daikos GL. Transmission dynamics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and anticipated impact of infection control strategies in a surgical unit. *PLoS One.* 2012;7(7):e41068.

- doi:10.1371/journal.pone.0041068
134. Munoz-Price LS, De La Cuesta C, Adams S, et al. Successful Eradication of a Monoclonal Strain of *Klebsiella pneumoniae* during a *K. pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Outbreak in a Surgical Intensive Care Unit in Miami, Florida. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(10):1074-1077. doi:10.1086/656243
135. Eliopoulos GM, Schwaber MJ, Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant *enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis.* 2014;58(5):697-703. doi:10.1093/cid/cit795
136. Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Cohen Percia S, Matalon MK, Carmeli Y. Spread of KPC-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: the importance of super-spreaders and rectal KPC concentration. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(5):470.e1-7. doi:10.1016/j.cmi.2014.12.015
137. Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(12):1357-1362. doi:10.1111/1469-0691.12747
138. Giannella M, Bartoletti M, Morelli MC, et al. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* after liver

- transplantation: The importance of pre- and posttransplant colonization. *Am J Transplant.* 2015;15(6):1708-1715. doi:10.1111/ajt.13136
139. Salsano A, Giacobbe DR, Sportelli E, et al. Risk factors for infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* after open heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(5):762-768. doi:10.1093/icvts/ivw228
140. Girmenia C, Rossolini GM, Piciocchi A, et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(2):282-288. doi:10.1038/bmt.2014.231
141. De Rosa FG, Corcione S, Raviolo S, Bruno B, Busca A. Management of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* in allogenic stem cell transplant recipients: the Turin bundle. *New Microbiol.* 2017;40(2):143-145.
142. Forcina A, Baldan R, Marasco V, et al. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(1):114-119. doi:10.1038/bmt.2016.234
143. Viale P, Tumietto F, Giannella M, et al. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in a large teaching hospital in northern

- Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):242-247.
doi:10.1016/j.cmi.2014.10.020
144. Safdar N, Bradley EA. The Risk of Infection after Nasal Colonization with *Staphylococcus Aureus*. *Am J Med.* 2008;121(4):310-315.
doi:10.1016/j.amjmed.2007.07.034
145. Tischendorf J, De Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: A systematic review. *Am J Infect Control.* 2016;44(5):539-543.
doi:10.1016/j.ajic.2015.12.005
146. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, et al. Antimicrobial-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Carriage and Infection in Specialized Geriatric Care Wards Linked to Acquisition in the Referring Hospital. *Clin Infect Dis.* 2018;67(2):161–170. doi:10.1093/cid/ciy027
147. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(4):328-341. doi:10.1016/S1473-3099(12)70322-5
148. De Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9389):1011-1016. doi:10.1016/S0140-6736(03)14409-1

149. de Smet AMGA, Kluytmans JAJW, Cooper BS, et al. Decontamination of the Digestive Tract and Oropharynx in ICU Patients. *N Engl J Med.* 2009;360(1):20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394
150. De Smet AMGA, Kluytmans JAJW, Blok HEM, et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: An open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):372-380. doi:10.1016/S1473-3099(11)70035-4
151. Melsen WG, de Smet AMGA, Kluytmans JAJW, Bonten MJM. Selective decontamination of the oral and digestive tract in surgical versus non-surgical patients in intensive care in a cluster-randomized trial. *Br J Surg.* 2012;99(2):232-237. doi:10.1002/bjs.7703
152. Oostdijk EAN, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in icus a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;312(14):1429-1437. doi:10.1001/jama.2014.7247
153. Sánchez-Ramírez C, Hípola-Escalada S, Cabrera-Santana M, et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Crit Care.* 2018;22(1):141. doi:10.1186/s13054-018-2057-2

154. Centers for Disease Control and Prevention. *ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States.*; 2013.
155. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(1):1-55. doi:10.1111/1469-0691.12427
156. Martin A, Fahrback K, Zhao Q, Lodise T. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to *enterobacteriaceae*: Results of a systematic literature review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(7):ofy150. doi:10.1093/ofid/ofy150
157. Giannella M, Pascale R, Gutiérrez-Gutiérrez B, Cano A, Viale P. The use of predictive scores in the management of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(4):265-273. doi:10.1080/14787210.2019.1595590
158. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Rivera-Espinar F, et al. 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. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.07.017

159. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1204-1210. doi:10.1093/cid/cix991
160. Resino E, San-Juan R, Aguado JM. Selective intestinal decontamination for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(26):5950–5957. doi:10.3748/wjg.v22.i26.5950
161. Tascini C, Sbrana F, Flammini S, et al. Oral gentamicin gut decontamination for prevention of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Relevance of concomitant systemic antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):1972–1976. doi:10.1128/AAC.02283-13
162. Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, et al. Eradication of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial. *Am J Infect Control*. 2013;41(12):1167-1172. doi:10.1016/j.ajic.2013.04.018
163. Nouvenne A, Ticinesi A, Meschi T. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in elderly frail patients admitted to medical wards. *Ital J Med*. 2015;9:116-119. doi:10.4081/itjm.2014.476

164. Lübbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: A single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(6):565-570. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.08.008
165. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Selective Digestive Decontamination Using Oral Gentamicin and Oral Polymyxin E for Eradication of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(1):14-19. doi:10.1086/663206
166. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):807-817. doi:10.1016/j.cmi.2019.01.005
167. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez Cortés S, et al. Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(11):3242-3249. doi:10.1093/jac/dkw272
168. Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, et al. SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: A single center

- experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(9):1226-1230. doi:10.1038/bmt.2010.279
169. Lambelet P, Tascini C, Fortunato S, et al. Oral gentamicin therapy for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* gut colonization in hematologic patients: A single center experience. *New Microbiol.* 2017;40(3):161-164.
170. Brink AJ, Coetzee J, Corcoran C, et al. Emergence of OXA-48 and OXA-181 carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in South Africa and evidence of in vivo selection of colistin resistance as a consequence of selective decontamination of the gastrointestinal tract. *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):369-372. doi:10.1128/JCM.02234-12
171. Kronman MP, Zerr DM, Qin X, et al. Intestinal decontamination of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* after recurrent infections in an immunocompromised host. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80(1):87-89. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2014.06.006.
172. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):2108–2113. doi:10.1128/AAC.06268-11
173. Van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-

- Resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis*. 2018;66(2):163-171.
doi:10.1093/cid/cix783
174. Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(6):735-740.
doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025
175. Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Results from a multicenter case-control-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):1106.e1-1106.e8.
doi:10.1016/j.cmi.2015.08.001
176. Rossi Gonçalves I, Ferreira ML, Araujo BF, et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2016;94(4):322-329. doi:10.1016/j.jhin.2016.08.019
177. Capone A, Giannella M, Fortini D, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(1):E23-E30. doi:10.1111/1469-0691.12070

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1. OTRAS PUBLICACIONES DERIVADAS DEL TRABAJO DEL DOCTORANDO

1.- A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections Due to Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Elena Salamanca, Marina de Cueto, Po-Ren Hsueh, Pierluigi Viale, José Ramón Paño-Pardo, Mario Venditti, Mario Tumbarello, George Daikos, Vicente Pintado, Yohei Doi, Felipe Francisco Tuon, Ilias Karaiskos, **Isabel Machuca**, Mitchell J Schwaber, Özlem Kurt Azap, Maria Souli, Emmanuel Roilides, Spyros Pournaras, Murat Akova, Federico Pérez, Joaquín Bermejo, Antonio Oliver, Manel Almela, Warren Lowman, Benito Almirante, Robert A Bonomo, Yehuda Carmeli, David L Paterson, Alvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, Investigators from the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group. *Mayo Clin Proc.* 2016 Oct;91(10):1362-1371. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.024. **FI: 6,686**

2.- Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. Elizabeth Temkin, Julian Torre-Cisneros, Bojana Beovic, Natividad Benito, Maddalena Giannella, Raúl Gilarranz, Cameron Jeremiah, Belén Loeches, **Isabel Machuca**, María José

Jiménez-Martín, José Antonio Martínez, Marta Mora-Rillo, Enrique Navas, Michael Osthoff, Juan Carlos Pozo, Juan Carlos Ramos Ramos, Marina Rodríguez, Miguel Sánchez-García, Pierluigi Viale, Michel Wolff, Yehuda Carmeli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jan 24;61(2):e01964-16. doi: 10.1128/AAC.01964-16. **FI: 4,256**

3.- Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. Jesús Rodríguez-Baño, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, **Isabel Machuca**, Álvaro Pascual. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Feb 14;31(2):e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17. **FI: 17,750**

4.- The combined use of tigecycline with high-dose colistin might not be associated with higher survival in critically ill patients with bacteraemia due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Amat T, Gutiérrez-Pizarraya A, **Machuca I**, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Torre-Giménez Á, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Torre-Cisneros J. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Jun;24(6):630-634. doi: 10.1016/j.cmi.2017.09.016. **FI: 6,425**

5.- Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. Pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. Angela Cano, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, **Isabel Machuca**, Irene Gracia-Ahufinger, Elena Pérez-Nadales, Manuel Causse, Juan José Castón, Julia Guzman-Puche, Julian Torre-Giménez, Lara Kindelán, Luis Martínez-Martinez, Jesús Rodríguez-Baño, Julian Torre-Cisneros. Clin Infect Dis 2018 Apr 3;66(8):1204-1210. doi: 10.1093/cid/cix991. **FI: 9,117**

6.- Prognosis of Urinary Tract Infection Caused by KPC-producing *Klebsiella Pneumoniae*: The Impact of Inappropriate Empirical Treatment. Jorge Rodríguez-Gómez, Elena Pérez-Nadales, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, **Isabel Machuca**, Luis Martínez-Martinez, Francisco Rivera, Angela Cano, Juan Jose Castón, Juan Carlos Robles, Carmen de la Fuente, Fernando Rodríguez-López, Jesus Rodríguez-Baño, Julian Torre-Cisneros, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. J Infect 2019 Sep;79(3):245-252. doi: 10.1016/j.jinf.2019.06.014. **FI: 5,099**

7.- Risk factors for mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a retrospective multicentre study. Babich T, Naucler P, Valik JK, Giske CG, Benito N, Cardona R, Rivera A, Pulcini C, Fattah MA,

Haquin J, MacGowan A, Grier S, Chazan B, Yanovskay A, Ami RB, Landes M, Neshor L, Zaidman-Shimshovitz A, McCarthy K, Paterson DL, Tacconelli E, Buhl M, Maurer S, Rodriguez-Bano J, Morales I, Oliver A, de Gopegui ER, Cano A, **Machuca I**, Gozalo-Marguello M, Martinez-Martinez L, Gonzalez-Barbera EM, Alfaro IG, Salavert M, Beovic B, Saje A, Mueller-Premru M, Pagani L, Vitrat V, Kofteridis D, Zacharioudaki M, Maraki S, Weissman Y, Paul M, Dickstein Y, Leibovici L, Yahav D. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb;55(2):105847. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.11.004.

FI: 4,615

8.- Impact of KPC Production and High-Level Meropenem Resistance on All-Cause Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia in Association with *Klebsiella pneumoniae*. Rivera-Espinar F, **Machuca I**, Tejero R, Rodríguez J, Mula A, Marfil E, Cano Á, Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez M, Pozo JC, De la Fuente C, Rodríguez-Baño J, Martínez-Martínez L, León R, Torre-Cisneros J. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 May 21;64(6):e02164-19. doi: 10.1128/AAC.02164-19. Print 2020 May 21. **FI:**

4,715

9.- Ceftazidime, Carbapenems, or Piperacillin-tazobactam as Single Definitive Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: A Multisite Retrospective Study. Babich T, Naucner P, Valik JK, Giske CG,

Benito N, Cardona R, Rivera A, Pulcini C, Abdel Fattah M, Haquin J, Macgowan A, Grier S, Gibbs J, Chazan B, Yanovskay A, Ben Ami R, Landes M, Neshet L, Zaidman-Shimshovitz A, McCarthy K, Paterson DL, Tacconelli E, Buhl M, Mauer S, Rodriguez-Bano J, Morales I, Oliver A, Ruiz De Gopegui E, Cano A, **Machuca I**, Gozalo-Marguello M, Martinez Martinez L, Gonzalez-Barbera EM, Alfaro IG, Salavert M, Beovic B, Saje A, Mueller-Premru M, Pagani L, Vitrat V, Kofteridis D, Zacharioudaki M, Maraki S, Weissman Y, Paul M, Dickstein Y, Leibovici L, Yahav D. Clin Infect Dis. 2020 May 23;70(11):2270-2280. doi: 10.1093/cid/ciz668. **FI: 9,055**

ANEXO 2. COLABORACIÓN EN LA REDACCIÓN DE DOCUMENTOS DE CONSENSOS

1.- Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. Jesús Rodríguez-Baño, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, **Isabel Machuca**, Álvaro Pascual. Clin Microbiol Rev. 2018 Feb 14;31(2):e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17. **FI: 17,750**

2.- “Diagnosis and treatment of infections due carbapenem-resistant GNB”.

In press

ANEXO 3. PARTICIPACION EN CURSOS DE FORMACIÓN
CONTINUADA (docente)

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR
BACILOS GRAN NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES (2a edición).**

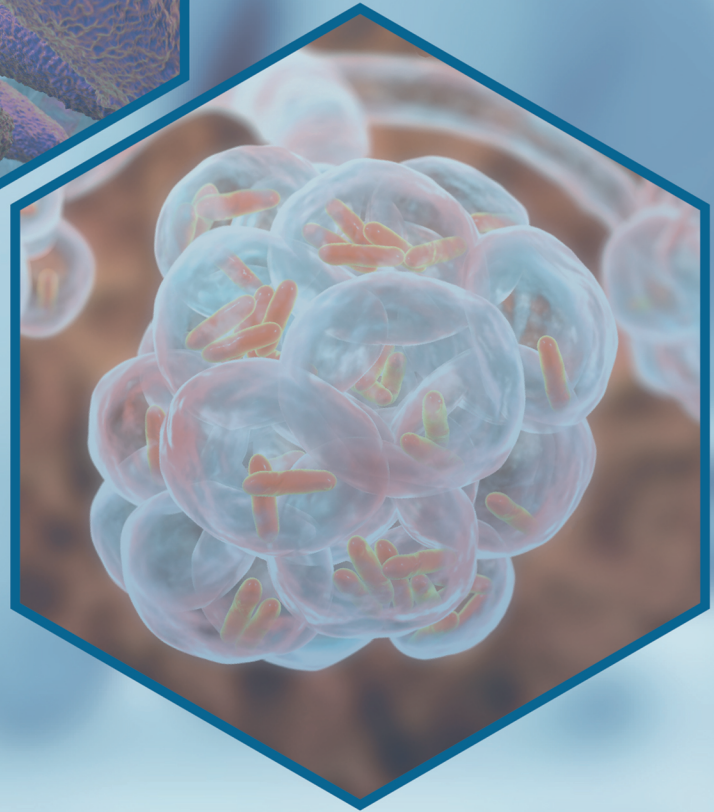
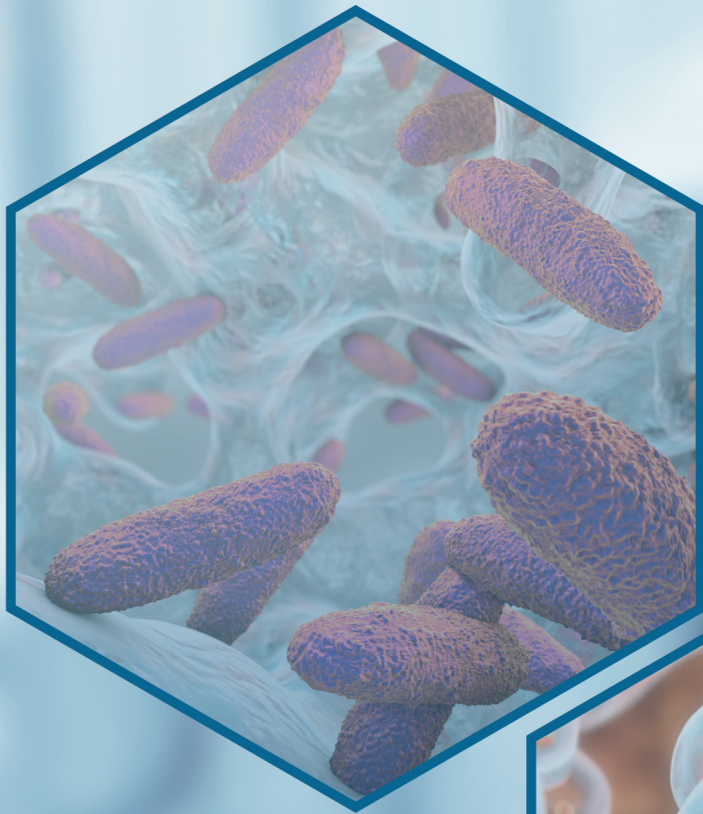
Organizado por SEIMC. 2020.

Módulo 6. Tratamiento de Infecciones por Enterobacterias
multirresistentes.

ANEXO 4. PARTICIPACIÓN EN DEBATES Y MESAS REDONDAS
RELACIONADAS CON EL TRABAJO DEL DOCTORANDO

1.- IX Jornadas de debate sobre controversias en patología infecciosas.
Celebradas en el Parador “la Arruzafa” de Córdoba del 31 de marzo al 1 de
abril de 2016.

2.- XXI Congreso SEIMC 2017, mesa redonda 1 con título ¿Son eficaces y
seguras las estrategias de descolonización intestinal de Enterobacterias
multirresistentes? Cebado en Málaga del 11 al 13 de mayo 2017.



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA