

NEUMONIA ASOCIADA A
VENTILACIÓN MECÁNICA POR
KLEBSIELLA PNEUMONIAE
PRODUCTORA DE
CARBAPENEMASA TIPO KPC 3

VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA CAUSED BY
CARBAPENEMASE KPC3-PRODUCING *KLEBSIELLA*
PNEUMONIAE

PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOMEDICINA
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

22 JULIO 2020

AUTOR: FRANCISCO RIVERA ESPINAR. LICENCIADO EN MEDICINA
DIRECTOR: JULIAN DE LA TORRE CISNEROS. DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

TITULO: *NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR
KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA
TIPO KPC 3*

AUTOR: *Francisco Rivera Espinar*

© 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

AGRADECIMIENTOS

A la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Reina Sofía
A todo el personal que la componen
En especial a Rafael Guerrero por inculcar su deseo por seguir aprendiendo día a día y
a Rafael León por ser el bastón en el que apoyarme para conseguir esta meta

A la Unidad de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital de Montilla
Por permitirme y apoyarme en conseguir los objetivos que traía en la mochila

Al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Reina Sofía
En especial a Rocío Tejero por su apoyo en los comienzos
y a Luis Martínez por su apoyo y revisión constante

Al Servicio de Enfermedades Infecciosas
del Hospital Universitario Virgen de la Macarena
de gran ayuda para conseguir el objetivo y ayudar a cambiar el sentido cuando fue
necesario, gracias Dr. Rodríguez Baño y Dra. Gutiérrez

Al Servicio de Enfermedades Infecciosas
Del hospital Universitario Reina Sofía
Destacando a Isabel Machuca por ofrecerme desinteresadamente su tiempo, esfuerzo
y ánimo siempre y obligándome a no rendirme nunca.

Y, por supuesto, al Dr. Julián de la Torre
Por toda su generosidad, por sus ganas de ayudar y hacerme crecer
Por insistir siempre y mantener a flote el barco con una excelente dirección
Toda mi gratitud siempre

A lo que pudo ser y a lo que será y a
Irene, mi compañía en el camino



**TÍTULO DE LA TESIS: NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR
KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA TIPO KPC 3**

DOCTORANDO/A: FRANCISCO RIVERA ESPINAR

INFORME RAZONADO DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS

La tesis doctoral titulada “Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC 3” ha sido realizada bajo mi dirección por Francisco Rivera Espinar, licenciado en Medicina, durante los años 2016 a 2020.

En el primer año el trabajo se centró en el estudio bibliográfico del tema y las evidencias descritas hasta el momento, así como a la elaboración de la metodología del trabajo a realizar. Una vez completada esta etapa se inició la recogida de datos evaluando las historias clínicas de los pacientes que cumplieran con los criterios establecidos para ser seleccionados. Dicha etapa ocupó el final del primer año y parte del segundo. Posteriormente se realizó el análisis estadístico de los datos obtenidos y se inició el trabajo de discusión de los mismos.

En el tercer año se inició la redacción del artículo científico ocupando gran parte de este curso. Una vez concluida y revisada una primera versión se realizó una nueva depuración de datos eliminando las traqueobronquitis dado el escaso número de las mismas y lo poco que aportaban a los datos, siendo estos más determinantes al referirse exclusivamente a neumonías asociadas a ventilación mecánica. Tras esto se finalizó de forma definitiva la redacción y tras la traducción al inglés se comenzó a enviar a distintos equipos editoriales de las principales revistas de categorías como cuidados intensivos, neumología, microbiología y enfermedades infecciosas.

En marzo de 2020 se recibió la carta de aceptación de la revista "*Antimicrobial Agents And Chemotherapy*" para la publicación del artículo, la cual se encuentra indexada en el *Journal Citation Report* en el primer cuartil de las categorías *Microbiología y Farmacia y Farmacología*.

Además de dicha publicación científica se han realizado varios trabajos expuestos en diversos congresos como son:

- Congreso Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) 2018-Mayo. Comunicación Oral. "Pronóstico de infección respiratoria asociada a ventilación mecánica producida por *Klebsiella pneumoniae* con alto nivel de resistencia a meropenem (carbapenemasa KPC) y resistencia a colistina"
- Congreso Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC) 2017-Junio. "Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-3 ¿Aumenta la mortalidad comparando con no-KPC?"
- Boletín Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). 2017-Septiembre. "10 artículos importantes en las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas"

Por todo lo mencionado, considero que esta tesis doctoral reúne, a mi juicio, condiciones suficientes para su presentación.

Córdoba, 30 de junio de 2020

Firma del director

DE LA TORRE
CISNEROS
JULIAN CARLOS
- 30474369J

Firmado digitalmente
por DE LA TORRE
CISNEROS JULIAN
CARLOS - 30474369J
Fecha: 2020.06.30
12:13:14 +02'00'

Fdo.: Dr. Julián de la Torre Cisneros

01 - RESUMEN	15
RESUMEN	17
ABSTRACT	19
02 - INTRODUCCIÓN	21
02.01 KLEBSIELLA PNEUMONIAE. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS. PATOGÉNESIS.	23
02.02 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE	25
02.03 MULTIRRESISTENCIAS EN ENTEROBACTERALES	26
02.04 FACTORES DE RIESGO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS.	28
02.05 NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA	31
02.06 NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA	32
03 – HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	35
03.01 HIPÓTESIS	37
03.02 OBJETIVOS	37
PRINCIPALES	37
SECUNDARIOS	38
04 – MATERIAL Y MÉTODOS	39
04.01 DISEÑO DEL ESTUDIO	41
04.02 POBLACIÓN	42
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	42
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	42
04.03 VARIABLES DEL ESTUDIO	43
VARIABLE PRINCIPAL	43
VARIABLE DE EXPOSICIÓN	43
OTRAS VARIABLES	43
04.04 DEFINICIONES	44
04.05 ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS	48
04.06 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	50
05 - RESULTADOS	51
05.01 PARTICIPANTES Y ESTUDIO DESCRIPTIVO	53
05.02 IMPACTO DE LA ETIOLOGÍA KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE KPC EN LA MORTALIDAD DE LA NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA	56
05.03 RESULTADOS EN PACIENTES CON NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA	58
05.04 USO DEL TRATAMIENTO COMBINADO EN PACIENTES CON NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE	59

06 - DISCUSIÓN	61
07 - CONCLUSIONES	69
08 - BIBLIOGRAFÍA	73
09 – TABLAS	85
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>.	87
TABLA 2. TERAPIA ANTIBIÓTICA DIRIGIDA EN LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.	88
TABLA 3. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE COX DE LA ASOCIACIÓN ENTRE MORTALIDAD A 30 DÍAS Y DIFERENTES VARIABLES EN LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>.	89
TABLA 4. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE COX DE LA ASOCIACIÓN ENTRE MORTALIDAD A 30 DÍAS Y DIFERENTES VARIABLES EN LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA KPC.	90
TABLA 5. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE COX DE LA ASOCIACIÓN ENTRE MORTALIDAD A 14 DÍAS Y DIFERENTES VARIABLES EN LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>	91
TABLA 6. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE COX DE LA ASOCIACIÓN ENTRE MORTALIDAD A 30 DÍAS Y DIFERENTES VARIABLES EN LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> EXCLUYENDO PACIENTES TRATADOS CON CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM	92
TABLA 7. REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE PARA LA ASOCIACIÓN ENTRE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO COMBINADO Y DIFERENTES VARIABLES EN PACIENTES CON NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>	93
10 – MATERIAL SUPLEMENTARIO	95
TABLA SUPLEMENTARIA 1. CHECKLIST DE ACUERDO A LAS RECOMENDACIONES STROBE.	97
HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	100
11 – PUBLICACIÓN CIENTÍFICA	103

01 - RESUMEN

01 – RESUMEN

RESUMEN

Las *Enterobacteriales* productoras de carbapenemasas y específicamente la *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC (KPC-Kp) se siguen extendiendo rápidamente por todo el mundo. A pesar de esta gran y rápida extensión no se han realizado estudios que permitan conocer adecuadamente el pronóstico de la infección por KPC-Kp en las neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAVM).

El objetivo de nuestro estudio es evaluar si la neumonía asociada a ventilación mecánica por KPC-Kp está asociada con una mayor mortalidad que la causada por cepas de *Klebsiella pneumoniae* no productoras de KPC (No KPC-Kp) y susceptibles por tanto a carbapenemasas.

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo de pacientes con NAVM por *Klebsiella pneumoniae* realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos polivalentes de 35 camas de un Hospital Universitario con más de 40000 ingresos anuales (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España). El periodo de estudio fue de 4 años, desde enero de 2012 hasta diciembre de 2016.

Se realizaron diferentes modelos multivariantes ajustados para estudiar la asociación entre la presencia de KPC-Kp y la mortalidad por todas las causas a los 30 días del inicio de la infección.

Fueron analizados 69 casos de NAVM por *K. pneumoniae* de los cuales 39 fueron cepas productoras de KPC con un alto nivel de resistencia a meropenem (CMI >16 mg/ml). Las 30 restantes se dividían en 10 productoras de betalactamasas de espectro extendido y 20 sin mecanismos de resistencia a antibióticos.

La mortalidad a los 30 días del grupo KPC-Kp fue del 41% (16/39) y en el grupo susceptible a carbapenemasas fue del 33.3% (10/30). La etiología de la infección KPC-Kp no se asoció con mayor mortalidad en el análisis controlado por factores de confusión mediante regresión de cox (Hazard ratio [HR] ajustado 1.25; 95% intervalo de confianza [IC] 95%: 0.46-3.41). En el análisis se identificó el uso de una adecuada terapia antibiótica como asociada a una menor mortalidad (HR 0.03; IC 95%: <0.01-0.23)

Asumiendo las limitaciones debido al tipo de estudio y al tamaño de la muestra podemos concluir que el pronóstico de las NAVM causadas por KPC-KP es similar a las NAVM causadas por cepas susceptibles a carbapenemasas cuando se usa un tratamiento antibiótico adecuado.

ABSTRACT

Carbapenemase-producing *Enterobacterales* and specifically KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-Kp) are rapidly spreading worldwide. The prognosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-Kp) is not well known.

Our study tries to assess whether ventilator-associated pneumonia caused by a KPC-Kp strain is associated with higher all-cause mortality than if caused by carbapenem-susceptible isolates.

This is a retrospective cohort study of patients with VAP due to *K. pneumoniae* from a 35-bed polyvalent Intensive Care Unit in a university hospital (> 40,000 annual admissions) between January 2012 and December 2016. Adjusted multivariate analysis was used to study the association of KPC-Kp with 30-day all-cause mortality (Cox regression).

We analyze 69 cases of *K. pneumoniae* VAP of which 39 were produced by a KPC-Kp strain with high-level resistance to meropenem (MIC > 16 mg/mL). All-cause mortality at 30 days was 41% in the KPC-Kp group (16/39) and 33.3% in the carbapenem-susceptible cases (10/30). KPC-Kp etiology was not associated with higher mortality when controlled for confounders (adjusted hazard ratio [HR] 1.25; 95% CI: 0.46–3.41).

Adequate targeted therapy (HR 0.03; 95% CI: <0.01–0.23) was associated with all-cause mortality.

Assuming the limitations due to the available sample size, the prognosis of VAP caused by KPC-Kp is similar to VAPs caused by carbapenem-susceptible *K. pneumoniae* when appropriate treatment is used.

02 - INTRODUCCIÓN

02 – INTRODUCCIÓN

02.01 *Klebsiella pneumoniae*. Características microbiológicas.

Patogénesis.

Klebsiella pneumoniae es una bacteria perteneciente a la familia *Enterobacterales*, la mayor y más heterogénea de bacilos gramnegativos con importancia clínica. Esta familia se caracteriza por habitar principalmente en el intestino del ser humano y otras especies animales, produciendo principalmente bacteriemias, infecciones del tracto urinario y otras infecciones digestivas o respiratorias. Dentro de las *Enterobacterales* existen bacterias que se asocian siempre a enfermedad (*Salmonella typhi*, *Shigella*...) y otros, como el género *Klebsiella*, que forman parte de la microflora comensal y pueden producir infecciones oportunistas. Son bacterias oxidasa-negativas, por lo que la ausencia de actividad de citocromo oxidadas permite diferenciarlas de otros bacilos gramnegativos. (1)

En la familia de las *Enterobacterales* encontramos el género *Klebsiella*: bacilos no flagelados, aeróbicos, inmóviles, fermentadores de lactosa y con una característica capsula de polisacáridos. Su cápsula le confiere un aspecto mucoso y mayor virulencia in vivo. Fue aislada e identificada a finales del siglo XIX por Edwin Klebs. Los dos

miembros de este género más frecuentemente aislados son *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*. En el ser humano destaca por la producción de infecciones nosocomiales siendo las más frecuentes las neumonías y las infecciones del tracto respiratorio. Las neumonías producidas por el género *Klebsiella* producen destrucción alveolar por necrosis, cavitación y esputos hemoptoicos. (1)(2)

La patogénesis de *Klebsiella pneumoniae* viene determinada por la presencia de 5 factores de virulencia fundamentales: el serotipo capsular, la hipermucoviscosidad, el lipopolisacárido, los sideróforos y los pili. La capsula polisacárida puede ser clasificada hasta en 77 serotipos, siendo los más importantes y más virulentos el K1 y K2. El serotipo K1 es el predominante en abscesos hepáticos y bacteriemias y el serotipo K2 es el más habitual en esputo y orina (3)(4). El fenotipo con hipermucoviscosidad se ha asociado con síndromes de destrucción tisular (4). El lipopolisacárido impide que factores del complemento se unan a la membrana celular defendiendo a la bacteria (5). Los sideróforos son agentes quelantes que permiten a la bacteria obtener hierro, necesario para su desarrollo (6). Los pili tipo 3 son esenciales en la virulencia frente a células respiratorias por su adherencia a estas células, además es clave en la formación del biofilm que puede colonizar dispositivos como sondas urinarias o catéteres venosos (7).

02.02 Características clínicas y diagnóstico de la infección por *Klebsiella pneumoniae*

Dentro de su género, *Klebsiella pneumoniae* es la más prevalente y la más importante clínicamente. Generalmente provoca infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, siendo las más frecuentes las respiratorias y las urinarias.

El reservorio primario de *Klebsiella pneumoniae* es el ser humano, se encuentran entre el 5-38% de las muestras de heces y el 1-6% de las muestras nasofaríngeas. Estas tasas se incrementan significativamente en pacientes hospitalizados llegando al 77% en heces, 19% en muestras respiratorias y 42% en las manos. Los mayores factores de riesgo para la adquisición de una infección por *Klebsiella pneumoniae* son el uso previo de antibióticos y el uso de dispositivos como catéteres venosos centrales, sondas vesicales y tubos orotraqueales (8).

Las principales infecciones que puede provocar *Klebsiella pneumoniae* son, como ya se ha mencionado, las pulmonares y las urinarias; sin embargo, también podemos encontrar bacteriemias, infecciones intraabdominales (como abscesos hepáticos) u otras menos frecuentes como endoftalmitis, meningitis, abscesos cerebrales e infecciones cutáneas. Las neumonías nosocomiales, tanto asociadas a ventilación mecánica como no, son causadas frecuentemente por esta bacteria, concretamente entre el 2 y el 8% del total de ellas (9).

Las manifestaciones clínicas de la neumonía por *Klebsiella pneumoniae* no tiene aspectos que la diferencien de otras neumonías bacterianas. Fiebre, tos, aumento de secreciones, infiltrado pulmonar y leucocitosis son signos de esta patología. La colonización respiratoria también es frecuente en el ámbito hospitalario, siendo importante aclarar que un aislamiento bacteriano en muestra respiratoria no es sinónimo de infección.

El diagnóstico microbiológico se establece mediante el aislamiento de la bacteria en cultivos de esputo, de orina, hemocultivos, líquido cefalorraquídeo... En el laboratorio de microbiología se realizan pruebas bioquímicas mediante métodos automatizados, mediante espectrometría de masas MALDI-TOF de los cultivos o mediante métodos de ampliación de ADN/ARN (Reacción en cadena de la polimerasa-PCR).

02.03 Multirresistencias en *Enterobacterales*

En este siglo XXI se está observando un aumento de infecciones provocadas por bacterias con mecanismos de resistencia a múltiples antibióticos. En general estas infecciones tienen un pronóstico peor que los provocados por patógenos sensibles, si bien un tratamiento adecuado y precoz puede hacer que esta relación no sea del todo correcta. El término multirresistente se le da a toda *Enterobacterales* que tiene resistencia adquirida a al menos 3 familias de antibióticos (10).

Algunas bacterias de la familia *Enterobacterales* tienen una betalactamasa cromosómica (clase A o C) y expresan bombas de expulsión activa que les confiere una resistencia intrínseca a algunos antibióticos. La mayoría de las resistencias adquiridas en *Enterobacterales* son betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasas AmpC y carbapenemasas. En 1988 se descubrieron en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* las betalactamasas de espectro extendido, estas cepas son completamente resistentes a penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos y altamente resistentes a quinolonas y aminoglucósidos. Las betalactamasas AmpC, también llamadas cefalosporinasas pueden conferir resistencia a penicilinas, oxymenocefalosporinas, cefamicinas y aztreonam (11).

El último grupo relevante de resistencias antibióticas descrito en las *Enterobacterales* corresponde a las carbapenemasas. Los carbapenemes son antibióticos betalactámicos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana. La resistencia a los carbapenemes es definida por la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (EUCAST) por valores de CMI mayores de 8 mg/L en meropenem, 4 mg/L en imipenem y 0,5 mg/L en ertapenem (12).

Dentro de las carbapenemasas encontramos 3 grupos moleculares: A (penicilinasas), B (metaloenzimas) y D (oxacilinasas). Las clases A y D corresponden a betalactamasas de serina y los de clase B son metalobetalactamasas dependientes de zinc. Las carbapenemasas clase A, entre las que se incluyen las KPC, inhiben a los betalactámicos como penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y carbapenémicos, pero

son inhibidas por el ácido clavulánico y el tazobactam. La clase B son capaces de inhibir todos los betalactámicos excepto el aztreonam, a diferencia de la clase A no son inhibidas por el clavulánico o el tazobactam. Por último, la clase D, cuya capacidad inhibidora es menor que la clase B, puede requerir otros mecanismos para alcanzar el nivel de CMI compatible con el nivel de resistencia establecido; sin embargo, la enzima OXA-48, perteneciente a este grupo, si expresa una mayor actividad para hidrolizar penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación. (13)

La expansión de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas KPC3 es desde hace algunos años un problema de sanidad prácticamente mundial, sobretodo los provocados por algunos clones con especial virulencia o diseminación como el ST-512 o ST-258. En nuestro país el clon ST512 fue aislado e identificado por primera vez en junio de 2012 en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, dicho clon muestra resistencia a penicilinas, cefalosporinas, aztreonam, fluorquinolonas, amikacina, tobramicina, cotrimoxazol, cloranfenicol, ertapenem, imipenem y meropenem. (14)(15)

02.04 Factores de Riesgo, Pronóstico y Tratamiento de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de Carbapenemasas.

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados a la infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas como son la canalización de catéteres venosos centrales, la ventilación mecánica, el uso de antibioterapia previa (sobre todo carbapenemes), episodios de hospitalizaciones previos, uso de sonda nasogástrica y las terapias de sustitución renales continuas; todos ellos tratamientos o técnicas presentes de manera más o menos frecuente en las Unidades de cuidados intensivos.(16)(17)

La mortalidad de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa puede variar según múltiples estudios entre el 22% y el 72% dependiendo de variables como la edad o comorbilidades asociadas en los pacientes estudiados. Diferenciar los pacientes colonizados de las infecciones es uno de los factores que dificultan una estimación más precisa de la mortalidad. En el mayor estudio multicéntrico desarrollado hasta el momento sobre infecciones secundarias a *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa la mayor mortalidad se presenta en las neumonías asociadas a ventilación mecánica y las bacteriemias (en torno al 40%), por encima de otras como las intraabdominales (28%) o las asociadas al tracto urinario (5%). El uso de una terapia antibiótica apropiada, con efectividad in vitro, se ha relacionado con una mayor supervivencia en estos pacientes. (18)

La presencia de este mecanismo de resistencia a antibióticos es clave en el pronóstico de los pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae*. La mortalidad en pacientes con infecciones bacteriémicas por *Klebsiella pneumoniae* sin mecanismos adquiridos de

resistencia a antibióticos se sitúa en torno a un 10% (19) en el ámbito hospitalario general y ascendiendo hasta un 30% en las unidades de cuidados intensivos (20). En el caso de las neumonías asociadas a ventilación mecánica la mortalidad asociada también se sitúa en torno al 30% (21) de los casos donde se asila *Klebsiella pneumoniae* sin patrones de resistencia adquiridos descritos. Conviene recordar que la cifra de mortalidad tanto en bacteriemias como en neumonías asociadas a ventilación mecánica por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa se sitúa en torno al 40% por lo que la presencia de este mecanismos de resistencia a antibióticos añade una virulencia muy a tener en cuenta en este tipo de infecciones.

El tratamiento empírico apropiado se ha estudiado como un factor clave en el pronóstico de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* tanto productoras de carbapenemasas, como betalactamasas de espectro extendido y de metalobetalactamasas. El empleo de un tratamiento antibiótico empírico no adecuado se ha asociada a la mortalidad de estos pacientes, en algunos pacientes llevando la mortalidad hasta el doble que la obtenida en grupos con tratamiento antibiótico empírico adecuado (con sensibilidad in vitro comprobada en antibiograma). Estrategias como la detección de colonizaciones o el empleo de antibióticos dependiendo de la epidemiología local de cada hospital pueden ayudar a la hora de elegir un tratamiento antibiótico empírico adecuado. (22)

Las recomendaciones para los distintos tratamientos antibióticos que podemos emplear en los pacientes infectados por Kp-KPC tienen un nivel de evidencia bajo

debido al carácter observacional de los estudios realizados. Entre estas recomendaciones la que más fuerza aporta es la de realizar una terapia antibiótica combinada en infecciones graves dada la mayor mortalidad observada en aquellos pacientes tratados con monoterapia. En cuanto al tipo de antibiótico empleado se ha descrito el uso de meropenem siempre y cuando la CMI sea <8 mg/L y usando altas dosis en perfusión prolongada. Otros antibióticos como colistina, fosfomicina, aminoglucósidos y tigeciclina se han empleado con éxito en múltiples estudios. (15)(23)(24)(25)

02.05 Neumonía asociada a Ventilación Mecánica

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) es una de las infecciones nosocomiales más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos. Al menos un tercio de los pacientes que requiere ventilación mecánica al menos 48 horas van a padecer esta infección.

Se define neumonía como un infiltrado de nueva aparición con aparición de signos infecciosos como fiebre, esputos purulentos, leucocitosis y déficit en la oxigenación. La neumonía asociada a ventilación mecánica se define como la neumonía que aparece tras al menos 48 horas de ventilación mecánica invasiva. El diagnóstico de NAVVM se realiza mediante estos signos clínicos más el aislamiento microbiológico de patógenos en muestras respiratorias (Se recomienda realizar en muestras no invasivas, como

broncoaspirado, de forma semicuantitativa por su mayor disponibilidad, facilidad de obtención y menores complicaciones que las muestras invasivas).

La decisión para iniciar el tratamiento en las NAVM debe hacerse en base a los signos clínicos ya mencionados; aunque existan varias determinaciones analíticas como procalcitonina, “soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1” (sTREM-1), proteína C reactiva o escalas diagnósticas como “Clinical Pulmonary Infection Score” (CPIS) los signos clínicos deben ser la guía para iniciar tratamiento antibiótico.

El tratamiento antibiótico recomendado en la NAVM debe incluir fármacos que cubran patógenos como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona aeruginosa*, así como tener en cuenta el patrón epidemiológico local. Es importante conocer la existencia de posibles factores de riesgo para patógenos multirresistentes; entre los que se incluyen el uso de antibioterapia previa, la aparición con shock séptico o síndrome de distrés respiratorio, la hospitalización previa prolongada o haber necesitado previamente terapias de sustitución renal. (26)

02.06 Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa

Los estudios disponibles hasta el momento acerca de NAVM por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC son muy escasos. La mayor parte de los estudios disponibles engloban de una forma más global las NAVC provocadas por *Enterobacterales*

resistentes a carbapenemes. En estos se comprueba repetidamente el aumento de la prevalencia progresivamente, así como una morbimortalidad elevada. (27)

Los factores de riesgo para su adquisición son los mismos que los descritos para el resto de patógenos multirresistentes. En hospitales en cuya epidemiología local *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC está presente se realizan métodos para comprobar posible colonización mediante hisopos rectales; el conocimiento de esta circunstancia puede ayudar a la hora de instaurar un tratamiento empírico cuando aparezca una posible NAVM. (28)

La evidencia disponible hasta el momento es mínima en cuanto a NAVM por lo que en cuanto al tratamiento parece prudente usar las recomendaciones ante las infecciones generales por este patógeno consistentes en usar en pacientes críticos una combinación de antibióticos eficaces in vitro.(27)

Los antibióticos disponibles para el tratamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC con alta resistencia a meropenem y colistina se restringen prácticamente a tigeciclina, aminoglucósidos y fosfomicina. Tigeciclina debido a su buena permeabilidad pulmonar puede ser una buena opción de tratamiento; su dosis habitual es de 50 mg cada 12 horas (con dosis de carga de 100mg) sin embargo en neumonías se ha usado con buenos resultados dosis de 100mg cada 12 horas con dosis de carga de 200mg sin aumento en la aparición de efectos adversos.(29)

En las NAVM existe el problema de la baja penetración pulmonar de antibióticos como colistina, aminoglucósidos o tigeciclina. Para resolver esto se ha propuesto la administración de antibióticos inhalados, fundamentalmente colistina en infecciones sensibles a la misma, que en algunos casos ha mejorado la curación clínica y la erradicación bacteriana. (30)

En los últimos años han aparecido nuevas moléculas antibióticas que pueden ser utilizadas en este tipo de infecciones, tanto ceftazidima-avibactam como ceftolozano-tazobactam han demostrado no ser inferiores al meropenem y no provocar más efectos adversos que éste en el tratamiento de neumonías nosocomiales (31)(32). Siguen apareciendo nuevas moléculas que en un futuro pueden ser de utilidad en el tratamiento de las infecciones por *Enterobacterales* productoras de carbapenemasas como plazomicina, cefiderocol, meropenem-vaborbactam o eravaciclina. (33)

03 – HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

03 – HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

03.01 HIPÓTESIS

- El pronóstico de los pacientes hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) con NAVM por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas KPC es peor que el de los pacientes con NAVM por *Klebsiella pneumoniae* sensible a carbapenemes.
- El tratamiento antibiótico combinado está relacionado con el mejor pronóstico de los pacientes hospitalizados en UCI con NAVM por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas.

03.02 OBJETIVOS

PRINCIPALES

- Evaluar el impacto de la etiología *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC en la mortalidad a 30 días de los pacientes hospitalizados en UCI con NAVM por *Klebsiella pneumoniae*.
- Evaluar la relación del tratamiento antibiótico combinado y la etiología *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC con la mortalidad a 30 días de los pacientes hospitalizados en UCI por *Klebsiella pneumoniae*.

SECUNDARIOS

- Describir clínica y epidemiológicamente los pacientes ingresados en UCI con NAVM por *Klebsiella pneumoniae*
- Describir clínica y epidemiológicamente los pacientes ingresados en UCI con NAVM por *Klebsiella pneumoniae* productora de Carbapenemasa KPC.
- Analizar otras posibles variables asociadas a la mortalidad de NAVM por *Klebsiella pneumoniae*.
- Describir la eficacia del tratamiento antibiótico apropiado en la NAVM por *Klebsiella pneumoniae*

04 – MATERIAL Y MÉTODOS

04 – MATERIAL Y MÉTODOS

04.01 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, España (Hospital con más de 40000 ingresos anuales), durante un brote nosocomial y posteriormente situación endémica de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-3. Al inicio del brote se confirmó la producción de esta carbapenemasa y su correspondencia al clon ST-512(14). Los perfiles de resistencia fenotípica de aislamientos posteriores confirmaron que la cepa se mantuvo con el tiempo en el ámbito hospitalario. El periodo de estudio fue desde enero de 2012 hasta diciembre de 2016.

Se siguieron las recomendaciones STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para estudios observacionales (incluido en material suplementario). (34)

Este estudio ha sido aprobado tanto por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) con el código FRE-MER-2018-1 y el Comité de Ética local del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba con el código 2495 los cuales

aceptaron la exención de consentimiento informado debido a la naturaleza observacional del estudio. Así mismo se elaboró una base de datos anonimizada para la realización del mismo.

04.02 POBLACIÓN

Se seleccionaron para el estudio todos los pacientes con Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVVM) debida a *Klebsiella pneumoniae* y diagnosticada en el periodo de estudio descrito. Para ello se seleccionaron todos los cultivos positivos a dicha bacteria de la base de datos de la Unidad de Gestión Clínica de Microbiología del Hospital Universitario Reina Sofía durante el periodo de estudio. A partir de ahí se revisaron las historias clínicas de cada uno de ellos y se seleccionaron aquellos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad mayor de 18 años.
- Primer episodio de NAVVM debido a *Klebsiella pneumoniae*

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con limitación de tratamiento de soporte vital, incluyendo órdenes de No-RCP.

El día de inicio de la infección (día 0) se definió como aquel en el cual fue recogido la muestra diagnóstica de NAVM donde se aisló *Klebsiella pneumoniae*.

04.03 VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE PRINCIPAL

La variable principal del estudio es la mortalidad por todas las causas a los 30 días del inicio de la infección. El estado de supervivencia a los 30 días para los pacientes dados de alta antes de ese día se realizó mediante llamada telefónica.

VARIABLE DE EXPOSICIÓN

La exposición de mayor interés fue la etiología por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC (KPC-Kp) cuyas características microbiológicas serán descritas posteriormente.

OTRAS VARIABLES

Otras variables recogidas en el estudio fueron: edad, sexo, número de días de hospitalización en los 6 meses previos, colonización previa por KPC-Kp, Índice de comorbilidad de Charlson (35), insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar crónica, trasplante de órgano sólido, tumores malignos, inmunodeficiencia, intervención quirúrgica y nutrición parenteral en la semana previa a la infección, antibióticos en el mes previo, presentación con shock séptico (36), puntuación APS (Acute physiologic score) componente del APACHE II (37) y puntuación SOFA (38) en el

día de diagnóstico de la infección, bacteriemia secundaria, datos microbiológicos, tratamiento empírico, tiempo de tratamiento empírico y tratamiento dirigido.

04.04 DEFINICIONES

- NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA: Se definió como NAVM aquellos casos que cumplieron las 4 siguientes condiciones.
 - La presencia de al menos 2 de los 3 siguientes criterios clínicos:
 - Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) o Hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$).
 - Leucocitosis ($>12000/\text{mm}^3$) o Leucopenia ($<3500/\text{mm}^3$).
 - Secreciones respiratorias purulentas.
 - Confirmación microbiológica en cultivos semicuantitativos de muestras respiratorias:
 - Aspirado traqueal con $> 10^6$ CFU/ml
 - Aspirado bronquial protegido con $>10^3$ CFU/ml
 - Lavado broncoalveolar con $>10^4$ CFU/ml
 - Inicio de los síntomas y signos al menos 48 horas después del inicio de la ventilación mecánica.
 - Radiografía de tórax o Tomografía Axial donde se evidencia un infiltrado pulmonar nuevo.

- SHOCK SÉPTICO: De acuerdo con las últimas definiciones del tercer consenso para las definiciones de Sepsis y Shock Séptico: Hipotensión

persistente que requiere vasopresores para mantener Tensión arterial media > 65mmHg y con una determinación de lactato >2 mmol/L a pesar de una adecuada resucitación con fluidos.

- INSUFICIENCIA RENAL: Aclaramiento de creatinina <60 ml/min calculado según la fórmula de Cockroft-Gault.

- INMUNODEFICIENCIA: Se consideraron pacientes inmunodeprimidos aquellos que presentaban al menos 1 de los siguientes:

- Neutropenia >500/ μ L
- Enfermedad hematológica maligna
- Tratamiento con corticoides prolongado (>1 mg/kg/día de metiprednisolona o equivalente durante más de 1 mes)
- Infección VIH con CD4 <500/ μ L en los 6 meses previos
- Trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos.

- TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO: Tratamiento antibiótico administrado en las primeras 24 horas tras la recolección de la muestra para cultivo y previo a la recepción del resultado del cultivo y antibiograma.

- APROPIADO: Se consideró tratamiento empírico adecuado cuando el antibiograma demostró susceptibilidad a al menos uno de los antibióticos empleados.

- TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DIRIGIDO: Tratamiento antibiótico administrado e iniciado después de recibir los resultados del antibiograma.

- ADECUADO: Se considero el tratamiento dirigido activo cuando incluía antibióticos a los que el aislamiento era susceptible in vitro (Gentamicina se consideraron las sensibilidades intermedias como activo)
- INADECUADO: Se consideró tratamiento inadecuado aquellos pacientes en que se recibieron los cultivos una vez el paciente ya había fallecido.
- MONOTERAPIA: Pacientes tratados con un único antibiótico con susceptibilidad in vitro.
- TERAPIA COMBINADA: Pacientes tratados con más de un antibiótico con susceptibilidad in vitro.

Para clasificar a cada paciente en un determinado régimen debe mantenerse al menos el 50% de la duración recomendada de terapia antibiótica o al menos 48 horas si el paciente fallece antes para así garantizar un tiempo de exposición mínimo al régimen empleado.

Al ser un estudio observacional, el régimen de tratamiento antibiótico y el resto de las decisiones clínicas fueron tomadas por el médico responsable de cada paciente.

Las dosis de los antibióticos empleados en el tratamiento dirigido fue la siguiente:

- Gentamicina intravenosa a dosis de 5 mg/kg/día y con ajuste en función en los niveles sistémicos del fármaco en sangre.
- Fosfomicina intravenosa a dosis de 4 g cada 6 horas y con ajuste por función renal.
- Tigeciclina fue administrado a doble dosis: 200 mg de dosis de carga seguidos de 100 mg cada 12 horas.
- Ceftazidima-Avibactam a dosis de 2 gr-500 mg cada 8 horas en perfusión extendida de 2 horas y ajustado a la función renal.

La duración del tratamiento fue entre 10 y 14 días de acuerdo con el juicio clínico del médico responsable.

- ESCALAS DE PUNTUACIÓN. En el estudio se recogen varios sistemas de puntuación, enumerados a continuación:

- Escala de Charlson: Utilizado para evaluar la comorbilidad y con un valor pronóstico demostrado. Calculado a partir de los antecedentes personales de cada paciente.
- Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment): Usada en la unidad de cuidados intensivos, es una escala pronóstica que predice la mortalidad esperada. Tiene en cuenta 6 parámetros de tipo respiratorio, cardiovascular, neurológico, hepático, renal y hematológico.
- Puntuación APS (Acute Physiology Score) del APACHE II: La escala APACHE II es empleada en las unidades de cuidados intensivos para

predecir la mortalidad de los pacientes ingresados en la misma. Su puntuación incluye puntuación por edad, comorbilidades, situación neurológica la puntuación por APS. La puntuación por APS incluye las variables temperatura, presión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, oxigenación, pH arterial, niveles de sodio y potasio plasmático, creatinina, hematocrito y cifra de leucocitos.

04.05 ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

La identificación y las pruebas de susceptibilidad de todos los aislamientos se realizó con el panel Wider MIC/UD gram negatives urocult (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. West Sacramento, CA, EE. UU) y/o con el panel Microscan NC-54 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. West Sacramento, CA95,691). La identificación de los microorganismos se confirmó con MALDI-TOF (Bruker Daltonics GmbH, Bremen, Alemania).

Las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) se interpretaron siguiendo el punto de ruptura de los criterios estándar del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI). Las pruebas de sensibilidad de ceftazidima-avibactam se realizaron para las cepas seleccionadas utilizando un método de difusión en gradiente (Etest, bioMérieux). La resistencia a la colistina, tal como se define con los paneles comerciales, se confirmó mediante microdilución de caldo siguiendo las recomendaciones del Grupo de trabajo CLSI-EUCAST (39). Meropenem no se consideró

activo contra ningún aislado porque la MIC era ≥ 64 mg/L en todos los casos. La gentamicina y la fosfomicina se consideraron activas cuando la CIM fue ≤ 8 mg/L y ≤ 64 mg/L, respectivamente. Ceftazidima-avibactam se consideró activa cuando la CIM fue $\leq 8/4$ mg/L.

La presencia de genes *mcr-1* y *mcr-2* se investigó en cepas seleccionadas resistentes a la colistina usando la reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos. Se realizó una prueba confirmatoria adicional para la producción de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) utilizando discos de ceftazidima y cefotaxima con y sin ácido clavulánico en placas de agar Muller Hinton según las recomendaciones de CLSI. (39)

Los aislamientos del índice KPC-Kp en el brote se caracterizaron por pertenecer al clon ST512 y producir el KPC-3 por el laboratorio de referencia del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España. Fenotípicamente se caracteriza por ser resistente a amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, cefalotina, cefuroxima, ceftazidima, cefotaxima, cefepime, aztreonam, imipenem, meropenem, ertapenem, tobramicina, amikacina, nitrofurantoina, ácido nalidíxico, ciprofloxacino, cotrimoxazol y colistina. (14)

04.06 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

El estudio descriptivo inicial se realizó mediante variables cualitativas (determinadas por su valor absoluto y porcentual) y variables cuantitativas (determinadas por la mediana y el rango intercuartílico).

Las variables continuas fueron comparadas mediante la prueba U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas se empleó para su comparación la prueba de Chi-Cuadrado o la prueba exacta de Fisher según corresponda.

Los análisis de supervivencia multivariantes se realizaron mediante la regresión de Cox después de evaluar el supuesto riesgo proporcional. Se realizaron dos análisis diferenciados; en el primero se analizó la muestra completa para comprobar las variables que puedan influir en la mortalidad tanto de pacientes KPC como No-KPC y en el segundo se analizó solo los casos de NAVM por KPC para analizar dichas variables en este subgrupo. Se exploraron las interacciones entre las covariables seleccionadas en cada caso. La validez predictiva de cada modelo se estudió calculando el área bajo la curva ROC.

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

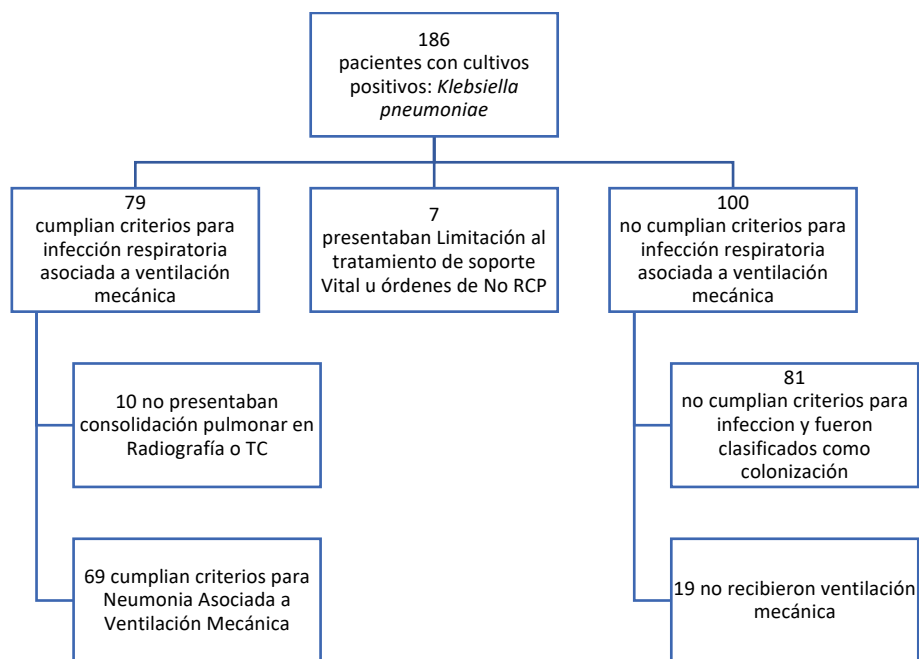
05 - RESULTADOS

05 – RESULTADOS

05.01 PARTICIPANTES Y ESTUDIO DESCRIPTIVO

Durante el periodo de estudio se aislaron muestras respiratorias con crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* en 186 pacientes. Del total de pacientes cultivos compatibles 100 fueron excluidos por no cumplir criterios definidos como infección, 10 no se evidenció neumonía en radiografía de tórax o tomografía computarizada y 7 tenían aplicada limitación de tratamiento de soporte vital incluyendo órdenes de No-RCP. El resto, 69 pacientes, fueron incluidos en el estudio.

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidos con Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica debido a *Klebsiella pneumoniae*.



Las características clínicas de la cohorte analizada se describen en la tabla 1. Del total de 69 episodios de NAVM por *K. pneumoniae* 10 (14.5%) fueron producidas por cepas beta lactamasa de espectro extendido (BLEE), 39 (56.5%) episodios por KPC y el resto por cepas sin mecanismos de resistencias a antibióticos. Se comparó el grupo KPC con el resto de infecciones. La presentación clínica como shock séptico fue más frecuente en el grupo KPC (82.1% vs. 53.3; $p = 0.01$). En cuanto a la situación previa a la infección se vio mayor frecuencia en el grupo KPC de enfermedad neoplásica maligna (23.1% vs. 3.3%; $p = 0.03$), de cirugía de cualquier tipo en la semana previa (43.6% vs. 16.7%; $p = 0.02$) y de nutrición parenteral (56.4% vs. 16.7%; $p < 0.01$). En cuanto a las

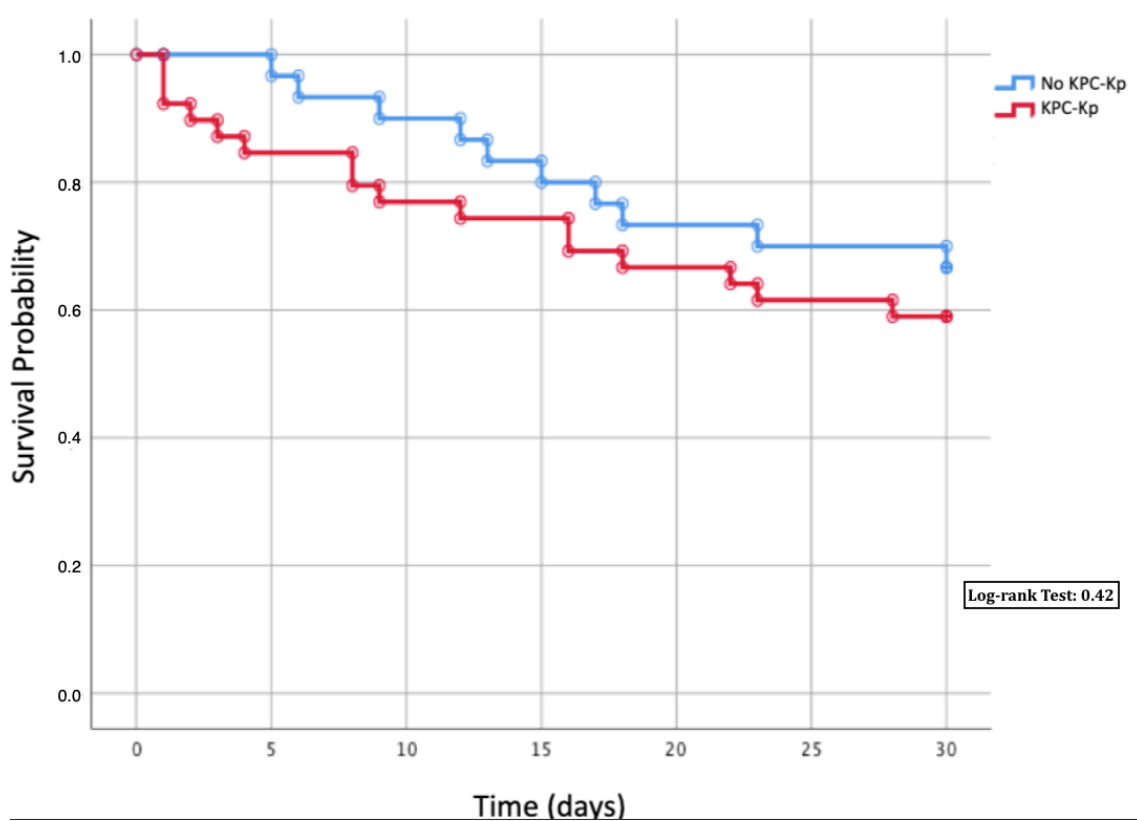
características de la infección la bacteriemia secundaria a la NAVM también fue más frecuentemente en el grupo KPC (61.5% vs. 26.7%; $p < 0.01$), sin embargo, el tratamiento empírico adecuado fue más frecuente en el grupo No-KPC (76.7% vs. 48.7%; $p = 0.02$).

El tratamiento antibiótico combinado fue más empleado en las NAVM por KPC (76.9% vs. 33.3%; $p < 0.01$). Las distintas pautas de tratamiento antibiótico empleado se describen en la tabla 2. La mayoría de los pacientes KPC recibieron tratamiento con combinaciones antibióticas que incluían gentamicina, fosfomicina y tigeciclina dependiendo de la sensibilidad de cada aislamiento. 2 pacientes (5.1%) recibieron ceftazidima-avibactam dentro de su tratamiento combinado. 5 pacientes (12.8%) recibieron monoterapia con tigeciclina ya que otros antibióticos no eran activos y no estaba disponible en su momento ceftazidima-avibactam; de estos pacientes 2 fallecieron (2/5, 40%). La mayoría de los pacientes del grupo NoKPC recibieron tratamiento en monoterapia (20 pacientes, 66.6%): ciprofloxacino (20%), carbapenem (16.7%), piperacilina-tazobactam (16.7%) y otros; 10 pacientes (33.3%) recibieron tratamiento combinado con meropenem/piperacilina-tazobactam/cefalosporina más ciprofloxacino.

05.02 IMPACTO DE LA ETIOLOGÍA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE KPC EN LA MORTALIDAD DE LA NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

La tabla 3 muestra que el uso de una adecuada terapia antibiótica (Hazard Ratio [HR] Ajustado 0.03; Intervalo de confianza [IC] 95%: <0.01–0.23) esta asociada con la mortalidad por todas las causas a los 30 días de la NAVM por KPC-Kp en el análisis multivariante. Dicha mortalidad fue del 41% en el grupo KPC (16/39) frente a 33% del grupo No-KPC (33.3%). Tanto la etiología KPC como la bacteriemia secundaria no se asociaron significativamente con mayor mortalidad a 30 días, aunque la precisión de la estimación es baja (etiología KPC-Kp: HR ajustado 1.25; IC 95%: 0.46–3.41; bacteriemia secundaria: HR ajustada 0.69; IC 95%: 0.27-1.74). La figura 2 muestra las curvas de supervivencia de los grupos KPC versus NoKPC. La terapia antibiótica empírica adecuada tampoco se vio significativamente asociada con menor mortalidad (HR 1.01; IC 95%: 0.46–2.23).

Figura 2. Curvas de supervivencia de pacientes con Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica debido a Klebsiella pneumoniae según la producción de KPC-carbapenemasas



Igualmente se analizó la mortalidad a los 14 días (Tabla 5). El uso de un tratamiento antibiótico adecuado (HR ajustado 0.06; IC 95%: 0.01-0.71) se relacionó con mayor supervivencia a los 14 días de NAVM por *Klebsiella pneumoniae* en el estudio multivariante. La etiología KPC (HR ajustado 0.98; IC 95%: 0.28-3.48) no se relaciona con mayor mortalidad a los 14 días.

05.03 RESULTADOS EN PACIENTES CON NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA

En la tabla 4 observamos el análisis de las variables asociadas con la mortalidad a 30 días por todas las causas en los 39 pacientes con NAVM secundaria a *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC. El tratamiento antibiótico adecuado mantiene una asociación significativa con una mayor supervivencia (HR ajustado 0.03; IC 95%: <0.01–0.31). 4 de estos pacientes no recibieron tratamiento antibiótico adecuado debido a que fallecieron antes del resultado de los cultivos y el tratamiento empírico fue inadecuado. 5 pacientes fueron tratados con monoterapia atendiendo al criterio de su médico responsable, 2 de los mismos fallecieron (40%). El número de casos disponibles nos impidió analizar el tipo de terapia dirigida (monoterapia versus terapia combinada).

El aumento de la puntuación SOFA se asoció significativamente con el aumento de mortalidad a los 30 días en el estudio multivariante (HR ajustada 0.04; IC 95%: 1.01-1.73).

Se repitió el estudio de supervivencia excluyendo a los 2 pacientes tratados con ceftazidima-avibactam y el resultado no cambió manteniéndose como única variable significativa el tratamiento antibiótico adecuado. (Tabla 6)

05.04 USO DEL TRATAMIENTO COMBINADO EN PACIENTES CON NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Se realizó un análisis complementario para verificar la asociación entre el empleo de tratamiento antibiótico combinado mediante varios fármacos con sensibilidad in vitro comprobada y diferentes variables clínicas. (Tabla 7)

Se comprobó que en los pacientes con NAVM por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa se uso con una mayor frecuencia, estadísticamente significativa, el tratamiento antibiótico combinado (Odds Ratio [OR] ajustada 0.023; IC 95%: 1.21-12.33) tal y como recomiendan los principales estudios publicados hasta el momento.

También se comprobó en el estudio univariante mayor empleo de tratamiento combinado en aquellos pacientes con nutrición parenteral (OR 0.004; IC 95%: 1.69-16.74) y en los de mayor estancia hospitalaria previa al diagnóstico de la infección (OR 0.049; IC95%: 1.00-1.08); si bien estas asociaciones no se mantuvieron en el estudio multivariante. Estos datos se han identificado en estudios previos como factores de riesgo para la adquisición de infecciones por bacterias multirresistentes.

06 - DISCUSIÓN

06 – DISCUSIÓN

En los últimos 8 años, desde 2012 hasta la actualidad, en Andalucía y principalmente en Córdoba y el Hospital Universitario Reina Sofía se han realizado múltiples estudios científicos con el clon ST512 de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-3 como protagonista dado su carácter endémico dentro de este ámbito. Se han realizado estudios que han analizado los factores de riesgo para infección y mortalidad en pacientes colonizados, otros que han evidenciado posibles factores pronósticos y escalas para su medición y otros que se han centrado en el tratamiento de las distintas infecciones tanto de forma global como diferenciando por ejemplo bacteriemias e infecciones del tracto urinario. La unidad de cuidados intensivos ha sido clave en el manejo y tratamiento de las infecciones por este microorganismo y una de sus infecciones nosocomiales más importantes tanto por frecuencia como por morbimortalidad es la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica que se analiza en este estudio.

Las publicaciones científicas acerca de las Neumonías asociadas a Ventilación Mecánica por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa son escasas hasta el momento actual y se limitan a series de casos (28)(40) o pequeños brotes (41) con estudios observacionales con escasos pacientes (24). Con un limitado número de

infecciones por KPC-Kp la serie de este estudio permite analizar el impacto de la presencia de la carbapenemasa KPC en el pronóstico de las Neumonías Asociadas a Ventilación Mecánica por *Klebsiella pneumoniae*. En estudios previos se ha detectado que no solo las infecciones respiratorias (42), sino que también la colonización por *Enterobacterales* productoras de carbapenemasas (43)(44) están asociadas con una mayor mortalidad en pacientes de las Unidades de cuidados intensivos.

La principal conclusión de nuestro estudio es que cuando la NAVM es tratada de forma adecuado con antibióticos que han demostrado efectividad in vitro los episodios por KPC-Kp tienen un pronóstico similar a las producidas por cepas sensibles a carbapenemes. La curva de supervivencia muestra una separación en los primeros días de la infección manteniéndose posteriormente más o menos paralelas, lo que implica que los antibióticos apropiados tempranos son críticos en el pronóstico de la infección.

Cabe señalar que la conclusión de la asociación del tratamiento apropiado con la supervivencia se extrae de una cohorte de pacientes infectados con KPC-Kp que no pudieron ser tratados con carbapenem o colistina por no ser activos in vitro y en un momento en que el uso de ceftazidima-avibactam no estaba generalizado (se usó solo en 2 casos, ver Tabla 2). Tratamientos con colistina, carbapenem y ceftazidima-avibactam han demostrado utilidad en estudios con bacteriemia donde se han podido emplear (25) y la limitación en nuestro estudio para su uso ha podido provocar mayor mortalidad que la que hubiéramos encontrado si hubiéramos podido emplear dichos antibióticos.

Con el objetivo de que el estudio sea útil también en centros donde no se tenga acceso a ceftazidima-avibactam por precio o disponibilidad se realizó el estudio estadístico excluyendo los 2 pacientes tratados con dicho antibiótico y los resultados no cambiaron ya que la única variable asociada con la mortalidad en los días 14 y 30 fue el tratamiento dirigido adecuado.

Es aceptado generalmente que las infecciones por KPC-Kp deben tratarse con terapia combinada. Este concepto, principalmente descrito en estudios observacionales de infecciones bacteriémicas (45)(46)(47)(48), puede ser aplicable a cualquier infección grave (15)(47)(48)(23)(49). La neumonía asociada a ventilación mecánica es un ejemplo de una infección de alto inóculo que afecta a pacientes muy vulnerables y se asocia con una alta mortalidad (23) lo que explica junto a la evidencia científica previa por qué más del 75% fue tratado con tratamiento combinada. En nuestro estudio se comprobó que los pacientes infectados por cepas con resistencia antibiótica con carbapenemasa se trataron con mayor frecuencia con tratamiento combinado que las infecciones con cepas sensibles tal y como recomienda la literatura científica actual.

De forma global se ha observado un aumento en la mortalidad asociada con infecciones graves por KPC-Kp (42). Además, el perfil particular de susceptibilidad de la cepa de nuestro estudio, que impide el uso de meropenem y colistina, justifica que esperáramos una mayor mortalidad en pacientes infectados con Kp-KPC. Con este fenotipo, no siempre es fácil diseñar un régimen terapéutico efectivo y se tuvo que

recorrir a medicamentos nefrotóxicos (gentamicina), medicamentos de dudosa eficacia (gentamicina, tigeciclina) o medicamentos olvidados (fosfomicina). Para lograr una mejor efectividad con la necesario usar dosis muy altas (tigeciclina, fosfomicina) que con frecuencia pueden derivar en efectos adversos. (47)

Sin embargo, a pesar de todos estos datos, en nuestro estudio no se confirma un aumento significativo de la mortalidad en los pacientes infectados por KPC-Kp. Los motivos para este hallazgo pueden ser los siguientes:

- La infección se desarrolla en pacientes que de por sí tienen una elevada mortalidad basal lo que podría influir en la dificultad para encontrar diferencias entre cepas o tratamientos.
- Las infecciones por Kp-KPC se detectan en el contexto de brotes o ambientes endémicos donde la detección sistematizada de colonizaciones mediante hisopos rectales esta generalizada facilitando así un tratamiento temprano de la misma. La precocidad del tratamiento apropiado se relaciona con un mejor pronóstico en las NAVM.(50)
- El tratamiento antibiótico empleado en las infecciones por Kp-KPC se realizó fundamentalmente con terapia antibiótica combinada lo que mejora la supervivencia de las mismas tal y como se ha descrito previamente.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio debemos ser conscientes de las mismas desde su diseño (un solo centro, estudio observacional y retrospectivo, selección de casos). Como hemos discutido previamente, los pacientes infectados con KPC-Kp preferiblemente recibieron terapia combinada mientras que en el grupo sensible a los carbapenemes prevaleció la monoterapia. Sin embargo, no fue posible incluir un “propensity score” al uso de la terapia combinada porque la única variable asociada con el uso de la misma fue la infección con una cepa Kp-KPC. Otra limitación importante es el tamaño de la muestra, que depende del número de casos disponibles en el hospital. Por todas estas razones, creemos necesario confirmar nuestros datos en estudios posteriores.

07 - CONCLUSIONES

07 – CONCLUSIONES

Considerando las limitaciones, podemos concluir que, en nuestra cohorte, el pronóstico de la Neumonías Asociada a Ventilación Mecánica (NAVVM) causada por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC es similar a la de NAVVM causadas por *K. pneumoniae* susceptible a carbapenem cuando en su tratamiento se usan antibióticos apropiados con susceptibilidad comprobada in vitro.

Igualmente, dentro de las NAVVM por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa la única variable que influye en la mortalidad por todas las causas a 30 días es el uso de un tratamiento antibiótico adecuado.

En nuestro estudio la presencia de enfermedad maligna, la cirugía en la semana previa, la nutrición parenteral, la presentación como shock séptico y la bacteriemia secundaria fue más frecuentemente observada en el grupo de pacientes con NAVVM por Kp-KPC.

La etiología Kp-KPC y el tratamiento empírico inadecuado no muestra una asociación estadísticamente significativa con un aumento de la mortalidad a los 30 días.

El aumento de la puntuación SOFA se asoció significativamente con el aumento de mortalidad a los 30 días

Dadas las limitaciones del estudio, son necesarios nuevos estudios para confirmar los datos expuestos.

08 - BIBLIOGRAFÍA

08 – BIBLIOGRAFÍA

1. 2018. Capítulo 71. Otras enterobacterias: Edwardsiella, citrobacter, klebsiella, enterobacter, hafnia, serratia, proteus, providencia y morganella, p. 564–70. *In* Microbiología y Parasitología Humana 4ª Edición. Editorial Panamericana.
2. 2007. Capítulo 31. Enterobacteriaceae, p. 323–338. *In* Microbiología Médica 5ª Edición. Elsevier.
3. Yeh K-M, Kurup A, Siu LK, Koh YL, Fung C-P, Lin J-C, Chen T-L, Chang F-Y, Koh T-H. 2007. Capsular Serotype K1 or K2, Rather than magA and rmpA, Is a Major Virulence Determinant for Klebsiella pneumoniae Liver Abscess in Singapore and Taiwan. *J Clin Microbiol* 45:466.
4. S J Cryz J. 1986. Seroepidemiology of Klebsiella bacteremic isolates and implications for vaccine development. *J Clin Microbiol* 23:687.
5. Albertí S, Alvarez D, Merino S, Casado MT, Vivanco F, Tomás JM, Benedí VJ. 1996. Analysis of complement C3 deposition and degradation on Klebsiella pneumoniae. *Infect Immun* 64:4726.
6. Lodge JM, Williams P, Brown MR. 1986. Influence of growth rate and iron limitation on the expression of outer membrane proteins and enterobactin by Klebsiella pneumoniae grown in continuous culture. *J Bacteriol* 165:353.
7. Jagnow J, Clegg S. 2003. Klebsiella pneumoniae MrkD-mediated biofilm formation on extracellular matrix- and collagen-coated surfaces. *Microbiology*,

149:2397–2405.

8. Podschun R, Ullmann U. 1998. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clin Microbiol Rev* 11:589.
9. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Samsa GP, Brown V, Niederman MS. 2007. Microbiology of Ventilator–Associated Pneumonia Compared With That of Hospital-Acquired Pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28:825–831.
10. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18:268–281.
11. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. 2013. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* 31:402–409.
12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. <http://www.eucast.org>.
13. Martínez-Martínez L, Gonzalez-López JJ. 2014. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* 32:4–9.
14. López-Cerero L, Egea P, Gracia-Ahufinger I, González-Padilla M, Rodríguez-

- López F, Rodríguez-Baño 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.
15. Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, López-Cerero L, Pascual A, Natera C, Rodríguez M, Salcedo I, Rodríguez-López F, Rivero A, Rodríguez-Baño J. 2015. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 70:905–913.
16. Pan H, Lou Y, Zeng L, Wang L, Zhang J, Yu W, Qiu Y. 2019. Infections Caused by Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Microbiological Characteristics and Risk Factors. *Microb Drug Resist* 25:287–296.
17. Zheng S-H, Cao S-J, Xu H, Feng D, Wan L-P, Wang G-J, Xiao X-G. 2018. Risk factors, outcomes and genotypes of carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a three-year retrospective study in a large tertiary hospital in Northern China. *Infect Dis Lond Engl* 50:443–451.
18. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, Losito AR, Bartoletti M, Del Bono V, Corcione S, Maiuro G, Tedeschi S, Celani L, Cardellino CS, Spanu T, Marchese A, Ambretti S, Cauda R, Viscoli C, Viale P. 2015. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 70:2133–2143.
19. Namikawa H, Niki M, Niki M, Yamada K, Nakaie K, Sakiyama A, Oinuma K-I, Tsubouchi T, Tochino Y, Takemoto Y, Kaneko Y, Shuto T, Kakeya H. 2019. Clinical and virulence factors related to the 30-day mortality of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia at a tertiary hospital: a case–control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*

38:2291–2297.

20. 2013. Clinical characteristics and outcome of patients with community-onset *Klebsiella pneumoniae* bacteremia requiring intensive care. *J Microbiol Immunol Infect* 46:217–223.
21. Guo S, Xu J, Wei Y, Xu J, Li Y, Xue R. 2016. Clinical and molecular characteristics of *Klebsiella pneumoniae* ventilator-associated pneumonia in mainland China. *BMC Infect Dis* 16:608.
22. Girometti N, Lewis RE, Giannella M, Ambretti S, Bartoletti M, Tedeschi S, Tumietto F, Cristini F, Trapani F, Gaibani P, Viale P. 2014. *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection: Epidemiology and Impact of Inappropriate Empirical Therapy. *Medicine (Baltimore)* 93:298–309.
23. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. 2014. Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Systematic Evaluation of the Available Evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 58:654–663.
24. Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, Trikkaphakos E, Valakis C, Maltezou HC. 2014. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect* 20:O117–O123.
25. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Gracia-Ahufinger I, Rivera Espinar F, Cano Á, 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.

26. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. 2016. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63:e61–e111.
27. Sarda C, Fazal F, Rello J. 2019. Management of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by resistant gram-negative bacteria: which is the best strategy to treat? *Expert Rev Respir Med* 13:787–798.
28. Sbrana F, Malacarne P, Bassetti M, Tascini C, Vegnuti L, Della Siega P, Ripoli A, Ansaldi F, Menichetti F. 2016. Risk factors for ventilator associated pneumonia due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in mechanically ventilated patients with tracheal and rectal colonization. *Minerva Anesthesiol* 82:635–640.
29. Chen Z, Shi X. 2018. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens. *Medicine (Baltimore)* 97.
30. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. 2016. Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63:575–582.

31. Torres A, Zhong N, Pahl J, Timsit J-F, Kollef M, Chen Z, Song J, Taylor D, Laud PJ, Stone GG, Chow JW. 2018. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 18:285–295.
32. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, Timsit J-F, Wunderink RG, Bruno CJ, Huntington JA, Lin G, Yu B, Butterson JR, Rhee EG. 2019. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 19:1299–1311.
33. Petrosillo N, Taglietti F, Granata G. 2019. Treatment Options for Colistin Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Present and Future. *J Clin Med* 8.
34. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. 2007. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet* 370:1453–1457.
35. Me C, P P, Kl A, Cr M. 1987. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *J Chronic Dis. J Chronic Dis*.
36. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810.
37. Wa K, Ea D, Dp W, Je Z. 1985. APACHE II: A Severity of Disease

Classification System. Crit Care Med. Crit Care Med.

38. Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. 1998. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med 26:1793–1800.
39. Patel JB, Clinical and Laboratory Standards Institute. 2017. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.
40. Yan Q, Zhou M, Zou M, Liu W -e. 2016. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* induced ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients in China. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 35:387–396.
41. Hu L, Liu Y, Deng L, Zhong Q, Hang Y, Wang Z, Zhan L, Wang L, Yu F. 2016. Outbreak by Ventilator-Associated ST11 *K. pneumoniae* with Co-production of CTX-M-24 and KPC-2 in a SICU of a Tertiary Teaching Hospital in Central China. Front Microbiol 7.
42. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. 2014. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Emerg Infect Dis 20:1170–1175.
43. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, Anastassiou ED, Filos KS. 2013. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. Diagn Microbiol Infect Dis 77:169–173.
44. Dautzenberg MJD, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikos GL, Skiada A, Brun-Buisson C, Bonten MJM, Derde LPG. 2015. The

Association Between Colonization With Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Overall ICU Mortality: An Observational Cohort Study. *Crit Care Med* 43:1170–1177.

45. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, Cueto M de, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, Venditti M, Tumbarello M, Daikos G, Pintado V, Doi Y, Tuon FF, Karaiskos I, Machuca I, Schwaber MJ, Azap ÖK, Souli M, Roilides E, Pournaras S, Akova M, Pérez F, Bermejo J, Oliver A, Almela M, Lowman W, Almirante B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Gálvez J, Falcone M, Russo A, Giamarellou H, Trecarichi EM, Losito AR, García-Vázquez E, Hernández A, Gómez J, Iosifidis E, Prim N, Navarro F, Mirelis B, Origüen J, Juan RS, Fernández-Ruiz M, Larrosa N, Puig-Asensio M, Cisneros JM, Molina J, González V, Rucci V, Gopegui ER de, Marinescu CI, Martínez-Martínez L, Fariñas MC, Cano ME, Gozalo M, Mora-Rillo M, Francisco CN-S, Peña C, Gómez-Zorrilla S, Tubau F, Tsakris A, Zarkotou O, Azap ÖK, Pitout J, Virmani D, Torre-Cisneros J, Natera C, Helvacı Ö, Sahin AO, Cantón R, Ruiz P, Bartoletti M, Giannella M, Taconelli E, Riemenschneider F, Calbo E, Badia C, Xercavins M, Gasch E, Fontanals D, Jové E. 2016. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc* 91:1362–1371.

46. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, Cueto M de, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, Venditti M, Tumbarello M, Daikos G, Cantón R, Doi Y, Tuon FF, Karaiskos I, Pérez-Nadales E, Schwaber MJ, Azap ÖK, Souli M, Roilides E, Pournaras S, Akova M, Pérez F, Bermejo J, Oliver A, Almela M, Lowman W, Almirante B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Toro MD del, Gálvez J, Falcone M, Russo A, Giamarellou H, Trecarichi EM, Losito AR, García-Vázquez E,

Hernández A, Gómez J, Bou G, Iosifidis E, Prim N, Navarro F, Mirelis B, Skiada A, Origüen J, Juan RS, Fernández-Ruiz M, Larrosa N, Puig-Asensio M, Cisneros JM, Molina J, González V, Rucci V, Gopegui ER de, Marinescu CI, Martínez-Martínez L, Fariñas MC, Cano ME, Gozalo M, Mora-Rillo M, Francisco CN-S, Peña C, Gómez-Zorrilla S, Tubau F, Tsakris A, Zarkotou O, Antoniadou A, Poulakou G, Pitout J, Virmani D, Torre-Cisneros J, Guzmán-Puche J, Helvacı Ö, Sahin AO, Pintado V, Ruiz P, Bartoletti M, Giannella M, Tacconelli E, Riemenschneider F, Calbo E, Badia C, Xercavins M, Gasch O, Fontanals D, Jové E. 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* 17:726–734.

47. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. 2018. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* 31.

48. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi 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.

49. Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Validation of Scores and Proposal for Management | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic.

50. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. 2002. Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-

Associated Pneumonia. CHEST 122:262–268.

09 – TABLAS

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica por *Klebsiella pneumoniae*.

Variable	Total 69	No KPC-Kp 30 (43.5)	KPC-Kp 39 (56.5)	P
Edad, años, mediana [IQR]	57 [46-69]	57 [45-70]	57 [46-48]	0.86
Hombre, n (%)	48 (69.6)	20 (66.7)	28 (71.8)	0.65
Estancia hospitalaria total, días, mediana [IQR]	50 [29-68]	38 [27-60]	53 [30-86]	0.12
Estancia hospitalaria previa al aislamiento de <i>Klebsiella pneumoniae</i> , días, mediana [IQR]	17 [9-25]	10 [6-23]	19 [12-30]	0.51
Índice de Charlson, mediana [IQR]	3 [1-5]	3 [1-5]	3 [1-6]	0.29
Comorbilidades				
Insuficiencia renal crónica, n (%)	4 (5.8)	1 (3.3)	3 (7.7)	0.63
Enfermedad pulmonar crónica, n (%)	10 (14.5)	4 (13.3)	6 (15.4)	1
Trasplante órgano sólido, n (%)	3 (4.3)	1 (3.3)	2 (5.1)	1
Tumor maligno, n (%)	10 (14.5)	1 (3.3)	9 (23.1)	0.03
Inmunodeficiencia, n (%)	14 (20.3)	3 (10)	11 (28.2)	0.06
Intervención quirúrgica en los 3 meses previos, n (%)	34 (43.3)	11 (36.7)	23 (59)	0.07
Intervención quirúrgica en la semana previa, n (%)	22 (31.9)	5 (16.7)	17 (43.6)	0.02
Nutrición parenteral, n (%)	27 (39.1)	5 (16.7)	22 (56.4)	<0.01
Antibioterapia en el mes previo, n (%)	68 (98.6)	29 (96.7)	39 (100)	0.43
Severidad de la enfermedad				
Shock séptico, n (%)	48 (69.6)	16 (53.3)	32 (82.1)	0.01
Puntuación APS el día del diagnóstico, median [IQR]	9 [13-19]	13.5 [9.75-19]	13 [9-18]	0,36
Puntuación SOFA el día del diagnóstico, median [IQR]	6 [5-8]	6 [4-8]	7 [6-8]	0.49
Bacteriemia secundaria, n (%)	32 (46.4)	8 (26.7)	24 (61.5)	<0.01
Tratamiento empírico adecuado, n (%)	42 (60.9)	23 (76.7)	19 (48.7)	0.02
Tratamiento dirigido combinado, n (%)	40 (58)	10 (33.3)	30 (76.9)	<0.01
IQR: Rango intercuartílico. Kp: <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; No KPC-Kp: <i>Klebsiella pneumoniae</i> no productora de KPC; KPC-Kp: <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de KPC.				

Tabla 2. Terapia antibiótica dirigida en la población del estudio.

	Global (n=69)	KPC-Kp (n=39)	No KPC-Kp (n=30)
Tratamiento combinado	40 (58)	30 (76.9)	10 (33.3)
Tigeciclina ± Gentamicina ± Fosfomicina	28 (40.6)	28 (71.8)	-
Ceftazidima-Avibactam ± Gentamicina ± Fosfomicina	2 (2.9)	2 (5.1)	-
Meropenem + Ciprofloxacino	6 (8.7)	-	6 (20)
Piperacilina-Tazobactam + Ciprofloxacino	2 (2.9)	-	2 (6.7)
Cefalosporinas 3ª ó 4ª generación + Ciprofloxacino	2 (2.9)	-	2 (6.7)
Monotherapy	25 (36.2)	5 (12.8)	20 (66.6)
Carbapenemes (Meropenem/Imipenem)	5 (7.2)	-	5 (16.7)
Piperacilina-Tazobactam	5 (7.2)	-	5 (16.7)
Tigeciclina	5 (7.2)	5 (12.8)	-
Ciprofloxacino	6 (8.7)	-	6 (20)
Otros	4 (5.8)	-	4 (13.3)
Sin tratamiento antibiótica	4 (5.8)	4 (10.3)	-
Todos los datos son expresados como n (%)			

Tabla 3. Análisis univariante y multivariante mediante Regresión logística de Cox de la asociación entre Mortalidad a 30 días y diferentes variables en los pacientes con Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica por *Klebsiella pneumoniae*.

Variable	Total (n=69)		Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Vivos (n=43)	Éxito (n=26)	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Edad, años, mediana [IQR]	53 [38-66]	64 [51-72]	1.03 (1.00-1.06)	0.01	1.01 (0.97-1.05)	0.63
Hombre, n (%)	30 (69.8)	18 (69.2)	0.93 (0.40-2.14)	0.86		
Estancia hospitalaria total, días, mediana [IQR]	13 [9-25]	18 [9-26]	1.00 (0.98-1.02)	0.77		
Estancia hospitalaria previa al aislamiento de Kp, días, mediana [IQR]	10 (23.3)	6 (23.1)	0.90 (0.36-2.25)	0.83		
Índice de Charlson, mediana [IQR]	2 [0-4]	4 [2-7]	1.19(1.06-1.33)	<0.01	1.12 (0.88-1.42)	0.35
Insuficiencia renal crónica, n (%)	3 (7)	1 (3.8)	0.54 (0.07-4.03)	0.55		
Tumores malignos, n (%)	3 (7)	7 (26.9)	3.36 (1.41-8.02)	0.01	0.79 (0.16-3.87)	0.77
Intervención quirúrgica en la semana previa, n (%)	14 (32.6)	8 (30.8)	1.10 (0.48-2.53)	0.83		
Nutrición parenteral, n (%)	15 (34.9)	12 (46.2)	1.45 (0.67-3.15)	0.34		
Antibioterapia en el mes previo, n (%)	42 (97.7)	26 (100)	-	1		
Severidad de la enfermedad						
Shock séptico, n (%)	27 (62.8)	21 (80.8)	2.18 (0.82-5.77)	0.12		
Puntuación APS el día del diagnóstico, median [IQR]	12 [9-18]	14.5 [9-20.25]	1.04 (0.98-1.11)	0.19		
Puntuación SOFA el día del diagnóstico, median [IQR]	6 [4-8]	8 [6-8]	1.12 (0.98-1.28)	0.09		
Bacteriemia secundaria, n (%)	22 (51.2)	10 (38.5)	0.65 (0.29-1.43)	0.28	0.69 (0.27-1.74)	0.69
Insuficiencia renal aguda en el momento del diagnóstico, n (%)	8 (18.6)	8 (30.8)	1.88 (0.82-4.32)	0.14		
KP productora de KPC.						
- No, n (%)	20 (46.5)	10 (38.5)	1.38 (0.62-3.03)	0.43	1.25 (0.46-3.41)	0.65
- Si, n (%)	23 (53.5)	16 (61.5)				
Tratamiento empírico adecuada, n (%)	26 (60.5)	16 (61.5)	1.01 (0.46-2.23)	0.98		
Tratamiento antibiótico adecuado, n (%)	43 (100)	22 (84.6)	0.02 (0.00-0.10)	0.00	0.03 (0.00-0.23)	<0.01
Tiempo desde infección al tratamiento antibiótico adecuado (n=65)	(n=43)	(n=22)				
<24 horas, n (%)	28 (65.1)	18 (81.8)	Reference	0.33		
24-48 horas, n (%)	4 (9.3)	2 (9.1)	0.85 (0.20-3.66)	0.83		
48-72 horas, n (%)	11 (25.6)	2 (9.1)	0.33 (0.08-1.42)	0.14		
Tiempo desde infección al tratamiento antibiótico adecuado, horas, media [DE] (n=65)	20.65 [28.16]	11.91 [22.71]	0.99 (0.97-1.01)	0.20		
Tratamiento dirigido combinado, n (%)	27 (62.8)	13 (50)	0.61 (0.28-1.33)	0.22		

IQR: Rango Intercuartílico; DE: Desviación estándar; Kp: *Klebsiella pneumoniae*. En las variables cuantitativas el HR es por unidad.

Tabla 4. Análisis univariante y multivariante mediante Regresión logística de Cox de la asociación entre Mortalidad a 30 días y diferentes variables en los pacientes con Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC.

Variable	KPC-Kp (n=39)		Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Vivos (n=23)	Éxito (n=16)	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Edad, años, mediana [IQR]	51 [38-66]	64 [47-72]	1.03 (0.99-1.07)	0.10		
Hombre, n (%)	15 (65.2)	13 (81.3)	0.44 (0.13-1.56)	0.20		
Estancia hospitalaria previa al aislamiento de Kp, días, mediana [IQR]	19 [13-37]	22 [10-26]	0.98 (0.94-1.02)	0.41		
Colonización previa conocida por KPC, n (%)	10 (43.5)	5 (31.3)	0.61 (0.21-1.76)	0.36		
Índice de Charlson, mediana [IQR]	2 [1-4]	4 [1-8]	1.16 (1.01-1.32)	0.03	1.13 (0.91-1.4)	0.28
Insuficiencia renal crónica, n (%)	2 (8.7)	1 (6.3)	0.66 (0.09-5.02)	0.69		
Intervención quirúrgica en la semana previa, n (%)	10 (43.5)	7 (43.8)	1.21 (0.45-3.25)	1.21		
Nutrición parenteral, n (%)	12 (52.2)	10 (62.5)	1.39 (0.50-1.39)	0.52		
Tumores malignos, n (%)	3 (13)	6 (37.5)	2.98 (1.08-8.27)	0.03	0.51 (0.07-3.84)	0.51
Antibióterapia en el mes previo, n (%)	23 (100)	16 (100)	-	1		
Severidad de la enfermedad						
Shock séptico, n (%)	17 (73.9)	15 (93.8)	4.32 (0.57-32.7)	0.16		
Puntuación APS el día del diagnóstico, median [IQR]	11 [8-16]	15 [9.25-19.75]	1.05 (0.97-1.14)	0.17		
Puntuación SOFA el día del diagnóstico, median [IQR]	6 [4-8]	8 [7-9]	1.28 (1.03-1.60)	0.03	1.32 (1.01-1.73)	0.04
Bacteriemia secundaria, n (%)	16 (69.6)	8 (50)	0.51 (0.19-1.35)	0.17	0.5 (0.15-1.68)	0.26
Insuficiencia renal aguda en el momento del diagnóstico, n (%)	7 (30.4)	9 (56.3)	2,43 (0.90-6.57)	0.08		
Tratamiento empírico adecuada, n (%)	12 (52.2)	7 (43.8)	0.76 (0.28-2.05)	0.59		
Tratamiento antibiótico adecuada, n (%)	23 (100)	12 (75)	0.03 (0.00-0.18)	0.00	0.03 (0.00-0.31)	<0.01
Tiempo desde infección al tratamiento antibiótico adecuada (n=35)	(n=23)	(n=12)	Reference	0.78		
<24 horas, n (%)	14 (60.9)	8 (66.7)	1.15 (0.24-5.41)	0.86		
24-48 horas, n (%)	3 (13)	2 (16.7)	0.60 (0.13-2.84)	0.52		
48-72 horas, n (%)	6 (26.1)	2 (16.7)				
Tiempo desde infección al tratamiento antibiótico adecuada, horas, media [DE] (n=65)	23.43 (28.73)	20.33 (28.06)	1.00 (0.97-1.02)	0.68		

IQR: Rango Intercuartílico; DE: Desviación estándar; Kp: *Klebsiella pneumoniae*. En las variables cuantitativas el HR es por unidad.

Tabla 5. Análisis univariante y multivariante mediante Regresión logística de Cox de la asociación entre Mortalidad a 14 días y diferentes variables en los pacientes con Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica por *Klebsiella pneumoniae*

Variable	Total (n=69)		Crude Analysis		Adjusted Analysis	
	Alive (n=52)	Dead (n=17)	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Edad, años, mediana [IQR]	55 [42-67]	63 [53.5-72]	1.03 (0.99-1.07)	0.075		
Hombre, n (%)	34 (65.4)	14 (82.4)	0.48 (0.13-1.56)	0.21		
Estancia hospitalaria previa al aislamiento de Kp, días, mediana [IQR]	15 [9-25]	18 [9-26.5]	0.99 (0.97-1.02)	0.78		
Colonización previa conocida por KPC, n (%)	13 (25)	3 (17.6)	0.67 (0.19-2.34)	0.53		
Índice de Charlson, mediana [IQR]	2.5 [1-5]	4 [1-6.5]	1.17 (1.01-1.35)	0.03	1.12 (0.91-1.38)	0.28
Insuficiencia renal crónica, n (%)	4 (7.7)	0 (0)	0.04 (0.0-218)	0.47		
Tumor maligno, n (%)	4 (7.7)	6 (35.3)	4.70 (1.73-12.8)	0.002	1.95 (0.32-11.95)	0.46
Intervención quirúrgica en la semana previa, n (%)	15 (28.8)	7 (41.2)	1.75 (0.66-6.6)	0.25		
Nutrición parenteral, n (%)	18 (34.6)	9 (52.9)	1.83 (0.7-4.75)	0.21		
Antibióterapia en el mes previo, n (%)	51 (98.1)	17 (100)	-	0.72		
Severidad de la enfermedad						
Shock séptico, n (%)	34 (65.4)	14 (82.9)	2.3 (0.66-8.01)	0.19		
Puntuación APS el día del diagnóstico, median [IQR]	11 [8-14]	12 [9-19]	1.11 (1.01-1.21)	0.02	1.09 (0.99-1.2)	0.08
Puntuación SOFA el día del diagnóstico, median [IQR]	6 [4-8]	8 [6-8.5]	1.18 (1.00-1.39)	0.046	1.07 (0.85-1.35)	0.56
Bacteriemia secundaria, n (%)	26 (50)	6 (35.3)	0.58 (0.21-1.57)	0.28	0.66 (0.19-2.29)	0.51
Insuficiencia renal aguda en el momento del diagnóstico, n (%)	24 (26.9)	9 (52.9)	2.64 (1.02-6.86)	0.045	1.7 (0.54-5.35)	0.36
KP productora de KPC.						
No, n (%)	23 (44.2)	7 (41.2)	1.22 (0.46-3.21)	0.68	0.98 (0.28-3.48)	0.97
Si, n (%)	29 (55.8)	10 (58.8)				
Tratamiento empírico adecuado, n (%)	31 (59.6)	11 (64.7)	1.14 (0.42-3.09)	0.79		
Tratamiento antibiótico adecuado, n (%)	52 (100)	13 (76.5)	0.01 (0.00-0.09)	0.000	0.06 (0.01-0.71)	0.02
Tiempo desde infección al tratamiento antibiótico adecuado (n=65)	n=52	n=13				
<24 horas, n (%)	34 (65.4)	12 (92.3)	Reference	0.9		
24-48 horas, n (%)	5 (9.6)	1 (7.7)	0.62 (0.08-4.78)	0.64		
48-72 horas, n (%)	13 (25)	0 (0)	0.00 (0.00-∞)	0.97		
Tiempo desde infección al tratamiento antibiótico adecuado, horas, media [DE] (n=65)	20.9 [28.2]	4.76 [12.79]	0.97 (0.93-1.01)	0.09		
Tratamiento dirigido combinado, n (%)	32 (61.5)	8 (47.1)	0.55 (0.21-1.44)	0.22		

IQR: Rango Intercuartílico; DE: Desviación estándar; Kp: *Klebsiella pneumoniae*. En las variables cuantitativas el HR es por unidad.

Tabla 6. Análisis univariante y multivariante mediante Regresión logística de Cox de la asociación entre Mortalidad a 30 días y diferentes variables en los pacientes con Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica por *Klebsiella pneumoniae* excluyendo pacientes tratados con Ceftazidima-Avibactam

Variable	Total (n=67)		Crude Analysis		Adjusted Analysis	
	Alive (n=43)	Dead (n=24)	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Edad, años, mediana [IQR]	53 [38-66]	65.5 [52.75-72]	1.04 (1.01-1.07)	0.02	1.01 (0.97-1.06)	0.65
Hombre, n (%)	30 (69.8)	17 (70.8)	0.9 (0.37-2.16)	0.86		
Estancia hospitalaria previa al aislamiento de Kp, días, mediana [IQR]	13 [9-25]	17.5 [8.5-26.75]	0.99 (0.97-1.01)	0.74		
Colonización previa conocida por KPC, n (%)	10 (23.3)	4 (16.7)	0.67 (0.23-1.97)	0.47		
Índice de Charlson, mediana [IQR]	2 [0-4]	4.5 [2-6.75]	1.2 (1.06-1.35)	0.004	1.137 (0.89-1.45)	0.3
Insuficiencia renal crónica, n (%)	3 (7)	1 (4.2)	0.58 (0.08-4.28)	0.59		
Tumor maligno, n (%)	3 (7)	6 (25)	3.58 (1.41-9.09)	0.007	0.69 (0.13-3.68)	0.66
Intervención quirúrgica en la semana previa, n (%)	14 (32.6)	8 (33.3)	1.19 (0.51-2.78)	0.69		
Nutrición parenteral, n (%)	15 (34.9)	10 (41.7)	1.29 (0.57-2.92)	0.53		
Antibioterapia en el mes previo, n (%)	42 (97.7)	24 (100)	-	0.66		
Severidad de la enfermedad						
Shock séptico, n (%)	27 (62.8)	19 (79.2)	2.04 (0.76-5.48)	0.15		
Puntuación APS el día del diagnóstico, median [IQR]	12 [9-18]	14.5 [9-19.75]	1.04 (0.97-1.1)	0.26		
Puntuación SOFA el día del diagnóstico, median [IQR]	6 [4-8]	7.5 [5.25-8]	1.11 (0.97-1.28)	0.13		
Bacteriemia secundaria, n (%)	22 (51.2)	8 (33.3)	0.54 (0.23-1.28)	0.17		
Insuficiencia renal aguda en el momento del diagnóstico, n (%)	12 (27.9)	10 (41.7)	1.76 (0.78-3.96)	0.17		
KP productora de KPC.			1.26 (0.56-2.83)	0.58		
- No, n (%)	20 (46.5)	10 (41.7)			0.95 (0.38-2.39)	0.92
- Si, n (%)	23 (53.5)	14 (58.3)				
Tratamiento empírico adecuado, n (%)	26 (60.5)	14 (58.3)	0.92 (0.41-2.08)	0.84		
Tratamiento antibiótico adecuado, n (%)	43 (100)	20 (83.3)	0.02 (0.00-0.1)	0.000	0.02 (0.00-0.16)	0.000
Tiempo desde infección al tratamiento antibiótico adecuado (n=63)	n=43	n=20	Reference	0.4		
<24 horas, n (%)	28 (65.1)	16 (80)	0.92 (0.21-4)	0.91		
24-48 horas, n (%)	4 (9.3)	2 (10)	0.36 (0.08-1.56)	0.17		
48-72 horas, n (%)	11 (25.6)	2 (10)				
Tiempo desde infección al tratamiento antibiótico adecuado, horas, media [DE] (n=65)	20.65 [28.16]	13.1 [23.52]	0.99 (0.97-1.01)	0.27		
Tratamiento dirigido combinado, n (%)	27 (62.8)	11 (45.8)	0.54 (0.24-1.21)	0.14		

IQR: Interquartile range; SD: Standard deviation; Kp: *Klebsiella pneumoniae*; KPC-Kp: KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *In quantitative variables the HR is per unit.

Tabla 7. Regresión Logística Univariante y Multivariante para la asociación entre Tratamiento antibiótico combinado y diferentes variables en pacientes con Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica por *Klebsiella Pneumoniae*

Variable	Total (n=69)		Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Tratamiento combinado (n=41)	Monoterapia (n=28)	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	P
Edad, mediana, años (IQR)	56 (43-64)	65 (47-72)	0.97 (0.94-1.01)	0.181		
Hombre, n (%)	30 (73.2)	18 (64.3)	0.66 (0.23-1.86)	0.432		
Índice de Charlson, mediana (IQR)	2 (1-4)	4 (1-6)	0.88 (0.75-1.04)	0.150		
Puntuación APACHE II el día del diagnóstico, median [IQR]	16 (13-21)	19 (13-23)	0.94 (0.87-1.02)	0.186		
Puntuación SOFA el día del diagnóstico, median [IQR]	7 (5-8)	4 (6-9)	1.04 (0.88-1.24)	0.595		
Enfermedad Pulmonar Crónica, n (%)	3 (7.3)	7 (25)	0.23 (0.05-1.01)	0.052		
Inmunodeficiencia, n (%)	9(22)	5 (17.9)	1.29 (0.38-4.37)	0.678		
Intervención quirúrgica en la semana previa, n (%)	13 (31.7)	9 (32.1)	0.98 (0.35-2.74)	0.970		
Nutrición parenteral, n (%)	22 (53.7)	5 (17.9)	5.32 (1.69-16.74)	0.004	2.74 (0.77-9.80)	0.120
Insuficiencia renal crónica, n (%)	3 (7.3)	1 (3.6)	2.13 (0.21-21.6)	0.522		
Antibioterapia en el mes previo, n (%)	40 (97.6)	28 (100)	-	1		
KP productora de KPC.	30 (73.2)	9 (32.1)	5.75 (2.01-16.5)	0.001	3.86 (1.21-12.3)	0.023
Severidad de la enfermedad						
Shock séptico, n (%)	31 (75.6)	17 (60.7)	2.01 (0.71-5.68)	0.19		
Estancia hospitalaria previa al aislamiento de <i>Kp</i> , días, mediana [IQR]	18 (10-31)	11 (6-22)	1.04 (1.00-1.08)	0.049	1.02 (0.98-1.07)	0.201
Colonización previa conocida por KPC, n (%)	13 (31.7)	3 (10.7)	3.87 (0.99-15.2)	0.052		
Bacteriemia secundaria, n (%)	23 (56.1)	9 (32.1)	2.69 (0.99-7.36)	0.053		
Insuficiencia renal aguda en el momento del diagnóstico, n (%)	15 (36.6)	8 (28.6)	1.44 (0.51-4.07)	0.489		
Tratamiento empírico adecuado, n (%)	25 (61)	17 (60.7)	1.01 (0.38-2.71)	0.983		

Todos los datos cualitativos están expresados como n (%). IQR: Rango intercuartílico. Kp: *Klebsiella pneumoniae*.

10 – MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla Suplementaria 1. Checklist de acuerdo a las recomendaciones STROBE.

Título y resumen	Indicar el diseño del estudio con un término común en título o resumen Aportar información resumida en el resumen los resultados principales	El diseño del estudio se especificó en el título y en el resumen. Se aportó en el resumen información de los principales resultados
Introducción/justificación	Explica la evidencia científica previa y el interés del estudio	El fondo científico y el interés del estudio está incluido en la introducción.
Objetivos	Detallar los objetivos incluyendo la hipótesis de trabajo	Tanto hipótesis como objetivos están incluidos en la introducción
Diseño del estudio	Presentar inicialmente los elementos claves del diseño	El diseño del estudio se explica en material y métodos
Escenario	Describe el escenario, localización y datos relevantes, incluyendo los periodos de reclutamiento, seguimiento, exposición y recolección de datos	Es escenario está incluido en material y métodos
Participantes	Aportar criterios detallados y legibles, fuente y método de selección de participantes. Describir el seguimiento Para estudios apareados aportar el criterio de apareamiento e incluir el número de expuestos y no expuestos.	Incluidos en material y métodos
VARIABLES	Definir claramente todas las variables resultado, exposición, predictores, potenciales factores de confusión o efectos modificadores. Aportar si precisa criterios diagnósticos	Incluidas en material y métodos
Fuente de los datos	Para cada variable de interés, aportar la fuente de los	Especificado en métodos. La misma

	datos y la metodología de medición. Describir los métodos de comparación entre los grupos	forma de recolección fue usada en ambos grupos.
Sesgos	Describir las acciones para controlar sesgos	Sesgo de Selección: Se incluyeron casos consecutivos Sesgo de Información: Se usaron variables estándar y bien definidas.
Tamaño del estudio	Explicar cómo se calcula el tamaño del estudio	Se incluyeron todos los casos consecutivos disponibles.
Variables cuantitativas	Explicar cómo se procesaron las variables cuantitativas. En caso de agrupación cual fue el criterio	Las variables cuantitativas fueron tratadas como tal.
Métodos estadísticos	Describe todos los métodos estadísticos incluyendo aquellos que se utilizaron para las variables confusoras. Describir los métodos empleados para analizar subgrupos Explicar cómo se procesaron los datos perdidos Describir como se procesaron las pérdidas de seguimiento Describir la sensibilidad de los análisis	Incluido en material y métodos. No se encontraron datos perdidos. No se perdieron seguimientos de pacientes.
Participantes	Aportar las características de los participantes aportando información sobre la exposición y potenciales factores de confusión. Indicar el flujo de participantes Resumir el tiempo de seguimiento (ej. tiempo de media)	Incluido en la Tabla 1.
Datos descriptivos	Aportar el número de variables resultado y resumir el periodo temporal	Incluido en material y métodos

Resultados principales	Aportar datos no ajustados, si es aplicable, variables confusoras y su precisión (ej. 95% intervalo de confianza). Aclarar cuales fueron las variables confusoras y el criterio Aportar los límites de la categorización de variables continuas Si fuera relevante, considerar trasladar el riesgo relativo estimado en riesgo absoluto para mejor comprensión temporal	Especificado en resultados y en material y métodos.
Datos de resultados	Aportar los datos resultado y resumirlos	Tabla 3 y 4
Otros análisis	Aportar los análisis realizados. Ej. análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad	Especificado en resultados y material y métodos.
Resultados Clave	Resumir los resultados clave relativos a los objetivos del estudio	Especificados en discusión
Limitaciones	Discutir las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta, fuentes y potenciales sesgos o imprecisiones. Discutir la magnitud y dirección	Incluido en discusión
Interpretación	Aportar interpretación cautelosa sobre los resultados considerando los objetivos, limitaciones, múltiples análisis, similares resultados de otros estudios o relevancia de la evidencia	Incluido en discusión
Generalización	Discutir la generabilidad (validez externa) de los resultados	Incluido en discusión
Financiación	Aportar las fuentes de financiación, el rol de los conflictos de intereses, si es preciso, para el artículo original	Incluido en discusión.

Hoja de Recogida de datos

Hoja de recogida de datos _ Estudio KAPECOR-PNEUMO

NºIdentificación paciente:

Paciente:

NHC:

Edad: ___

Sexo: ___

Nº de Cepa(s):

Fecha ingreso hospitalario:

Fecha primer aislamiento respiratorio microbiológico (Extracción cultivo y tipo muestra):

Fecha diagnóstico infección (resultado):

Fecha alta hospitalaria:

Fecha exitus:

Colonización o aislamiento KPC conocida previa a infección: SI / NO

Fecha 1er aislamiento:

Unidad de ingreso donde se dea:

Hemocultivos positivos: SI / NO

CHARLSON

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

Otras Enfermedades de base

Cirugía mayor 3 meses previos VIH
Tratamiento Corticoides: Trasplante órgano sólido
I.renal previa al ingreso(Acl<60): Enfermedad Maligna Sólida/Hematológica:
Inmunosuprimido:

Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

Infiltrado nuevo o previo en radiografía (fecha):
Fiebre (>38°C) o Hipotermia (<36°C) SI/NO Leucocitosis (12000)/Leupenia (3500) SI/NO
Secreciones Purulentas SI/NO Fecha Intubación orotraqueal:
Fecha Traqueostomía:

Antecedentes Episodio

Antibioterapia mes previo (+ de 2 días de duración de ATB)
Quinolonas Cefalosporinas (se excluye cefazolina) PIP/TAZ
Imipenem Meropenem Ertapenem Amoxiclav
Aminoglucósidos Fosfomicina Tigeciclina Otros

Semana previa a la infección:

CVC Nutrición parenteral Cirugía: Sondaje urinario

Episodio Infección

Situación al inicio: NO SRIS SEPSIS SEPSIS GRAVE SHOCK SÉPTICO

Scores Pronósticos:

APS de APACHE II día infección:

SOFA día infección:

Microbiología

	TIGE	GENTA	FOSFO	COLI	MINO	piP/taz	IMIP	MEROP	ERTA	AMik	TOBR	CIP
CMI												

Aislamiento Único SI/NO En caso de NO, especificar cual:

Tratamiento empírico utilizado

Pauta	Dosis	Duración

Tratamiento Dirigido con atbgrama

Pautas	Dosis	Día tras deo inicial -	Duración	Motivo fin: - curación clínica - mejoría clínica - fracaso clínico - Intolerancia
1.				
2.				
3.				

Fármacos en to dir	Tigecicl	Genta	Gen inh	Gen i.v.	Colis	Col inh	Fosfom	Imip	Merop	Erta	Mino
Si/no											

Monoterapia: SÍ / No Doble terapia simultánea: SÍ / NO Triple terapia simultánea: Si / No

Carbapenem: Si / No


Resultados

Variable	5 días	14 días	30 días
Microbiología			
Curación/presunta/fracaso			
Clínica: curació/mejoría/fracaso			
Mortalidad cruda: Si / No			
Mortalidad atribuible: Si / No			

11 – PUBLICACIÓN CIENTÍFICA



Impact of KPC Production and High-Level Meropenem Resistance on All-Cause Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia in Association with *Klebsiella pneumoniae*

Francisco Rivera-Espinar,^a Isabel Machuca,^b Rocio Tejero,^c Jorge Rodríguez,^a Ana Mula,^a Eduardo Marfil,^c Ángela Cano,^d Belén Gutiérrez-Gutiérrez,^e Marina Rodríguez,^a Juan Carlos Pozo,^a Carmen De la Fuente,^a  Jesús Rodríguez-Baño,^e Luis Martínez-Martínez,^f Rafael León,^a Julian Torre-Cisneros^b

^aInstituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Critical Care Medicine Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

^bInstituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Department of Medicine, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain

^cInstituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Clinical Microbiology Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

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

^eInfectious Diseases and Clinical Microbiology Unit, Hospital Universitario Virgen Macarena/Biomedicine Institute of Seville (IBIS), Department of Medicine, Universidad de Sevilla, Seville, Spain

^fInstituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Clinical Microbiology Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Department of Microbiology, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain

Francisco Rivera-Espinar and Isabel Machuca contributed equally to this work. Author order was determined on the basis of time dedicated to the project.

ABSTRACT Carbapenemase-producing *Enterobacterales* and specifically *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-Kp) are rapidly spreading worldwide. The prognosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by KPC-Kp is not well known. Our study tries to assess whether ventilator-associated pneumonia caused by a KPC-Kp strain is associated with higher all-cause mortality than that caused by carbapenem-susceptible isolates. This is a retrospective cohort study of patients with VAP due to *K. pneumoniae* from a 35-bed polyvalent intensive care unit in a university hospital (>40,000 annual admissions) between January 2012 and December 2016. Adjusted multivariate analysis was used to study the association of KPC-Kp with 30-day all-cause mortality (Cox regression). We analyze 69 cases of *K. pneumoniae* VAP, of which 39 were produced by a KPC-Kp strain with high-level resistance to meropenem (MIC > 16 mg/ml). All-cause mortality at 30 days was 41% in the KPC-Kp group (16/39) and 33.3% in the carbapenem-susceptible cases (10/30). KPC-Kp etiology was not associated with higher mortality when controlled for confounders (adjusted hazard ratio [HR], 1.25; 95% confidence interval [CI], 0.46 to 3.41). Adequate targeted therapy (HR, 0.03; 95% CI, <0.01 to 0.23) was associated with all-cause mortality. Assuming the limitations due to the available sample size, the prognosis of VAP caused by KPC-Kp is similar to VAPs caused by carbapenem-susceptible *K. pneumoniae* when appropriate treatment is used.

KEYWORDS KPC, *Klebsiella pneumoniae*, ventilator-associated pneumonia, mortality

Pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae* is not unusual in critical patients undergoing mechanical ventilation (1, 2). Therefore, antimicrobial resistance in these pathogens may impact the outcome of patients with ventilator-associated pneumonia (VAP). Specifically, the emergence and spread of strains producing different types of carbapenemase (such as *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase [KPC]) are considered a global threat (3) because of the scarce therapeutic options. Prior to the commercialization of newer drugs active against KPC producers, such as ceftazidime-avibactam

Citation Rivera-Espinar F, Machuca I, Tejero R, Rodríguez J, Mula A, Marfil E, Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez M, Pozo JC, De la Fuente C, Rodríguez-Baño J, Martínez-Martínez L, León R, Torre-Cisneros J. 2020. 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* 64:e02164-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02164-19>.

Copyright © 2020 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Address correspondence to Rafael León, rafael.leon.lop@hotmail.com.

Received 30 October 2019

Returned for modification 22 December 2019

Accepted 8 March 2020

Accepted manuscript posted online 23 March 2020

Published 21 May 2020

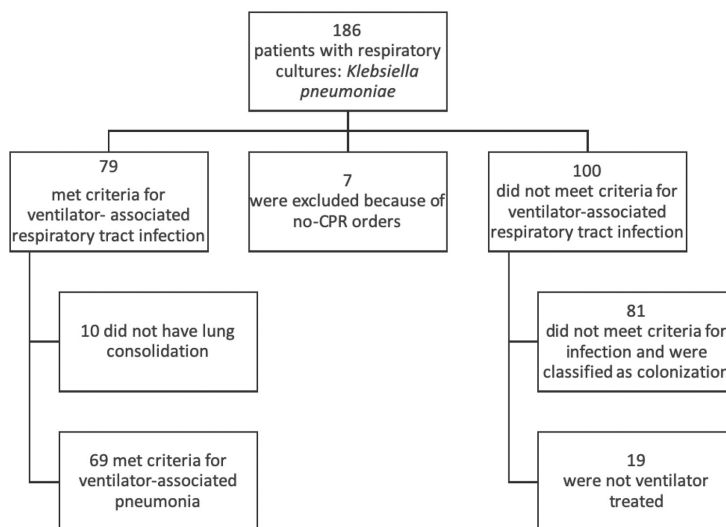


FIG 1 Flowchart of included patients with ventilator-associated pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae*.

and meropenem-vaborbactam, and in countries where these drugs are not available, these infections were treated with “second-line” antibiotics, and the treatment was further complicated when the strain showed high-level meropenem resistance and resistance to colistin. All of these difficulties could increase the mortality of VAP caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-Kp).

Our main objective was to study whether VAP caused by KPC-producing *K. pneumoniae* (KPC-Kp) and treated with carbapenem- and colistin-free regimens is associated with poorer outcome (30-day all-cause mortality) than infections caused by carbapenem-susceptible *K. pneumoniae*.

RESULTS

Participants and descriptive data. During the study period, *K. pneumoniae* was isolated in respiratory samples from 186 ventilated patients. Of these, 100 patients did not meet the clinical criteria of infection, 7 patients had noncardiopulmonary resuscitation (CPR) orders, and chest X-rays or computed tomography (CT) scans were normal in 10 patients. The remaining 69 cases were included in the study (Fig. 1). The clinical characteristics of the cohort are described in Table 1. Ten cases (14.5%) were caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing strains, and 39 patients (56.5%) had a KPC-Kp infection. KPC-Kp cases did not show greater severity as measured by the acute physiologic score (APS) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores than ESBL cases. Septic shock was more frequent in the KPC-Kp group (82.1% versus 53.3%; $P = 0.01$). In addition, patients infected with KPC-Kp had a higher percentage of malignant tumors (23.1% versus 3.3%; $P = 0.03$), surgery in the previous week (43.6% versus 16.7%; $P = 0.02$), and parenteral nutrition (56.4% versus 16.7%; $P < 0.01$), indicating the units affected by the outbreak of KPC-Kp. Bloodstream infection secondary to VAP was more frequent in the KPC-Kp group (61.5% versus 26.7%; $P < 0.01$). The empirical treatment was more frequently adequate when the strain was not KPC-Kp (76.7% versus 48.7%; $P = 0.02$).

The combination treatment was more frequent in patients with KPC-Kp (76.9% versus 33.3%; $P < 0.01$). The antimicrobial agents indicated in our patients are shown in Table 2. Most patients infected with KPC-Kp (28 patients, 71.8%) received combina-

TABLE 1 Clinical characteristics of patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*

Variable	Global (n = 69)	No KPC-Kp (n = 30; 43.5%)	KPC-Kp (n = 39; 56.5%)	P value
Age, years, median [IQR] ^a	57 [46–69]	57 [45–70]	57 [46–48]	0.86
No. male (%)	48 (69.6)	20 (66.7)	28 (71.8)	0.65
Total length of stay (days, median [IQR])	50 [29–68]	38 [27–60]	53 [30–86]	0.12
Length of stay before isolation of <i>Klebsiella pneumoniae</i> (days, median [IQR])	17 [9–25]	10 [6–23]	19 [12–30]	0.51
Charlson comorbidity index (median [IQR])	3 [1–5]	3 [1–5]	3 [1–6]	0.29
Comorbidities and conditions (no. [%])				
Chronic renal failure	4 (5.8)	1 (3.3)	3 (7.7)	0.63
Chronic bronchial disease	10 (14.5)	4 (13.3)	6 (15.4)	1
Solid organ transplantation	3 (4.3)	1 (3.3)	2 (5.1)	1
Malignant tumors	10 (14.5)	1 (3.3)	9 (23.1)	0.03
Immunodeficiency	14 (20.3)	3 (10)	11 (28.2)	0.06
Surgical intervention 3 previous months	34 (43.3)	11 (36.7)	23 (59)	0.07
Surgical intervention previous week	22 (31.9)	5 (16.7)	17 (43.6)	0.02
Parenteral nutrition	27 (39.1)	5 (16.7)	22 (56.4)	<0.01
Antibiotics in previous month	68 (98.6)	29 (96.7)	39 (100)	0.43
Severity of illness				
Septic shock (no. [%])	48 (69.6)	16 (53.3)	32 (82.1)	0.01
APS at time of diagnosis (median [IQR])	9 [13–19]	13.5 [9.75–19]	13 [9–18]	0.36
SOFA at time of diagnosis (median [IQR])	6 [5–8]	6 [4–8]	7 [6–8]	0.49
Secondary bloodstream infection (no. [%])	32 (46.4)	8 (26.7)	24 (61.5)	<0.01
Adequate empirical therapy (no. [%])	42 (60.9)	23 (76.7)	19 (48.7)	0.02
Targeted combination therapy (no. [%])	40 (58)	10 (33.3)	30 (76.9)	<0.01

^aIQR, interquartile range.

tion regimens of tigecycline, gentamicin, and fosfomicin depending on the sensitivity of each strain. Two patients (5.1%) received a ceftazidime-avibactam-based regimen of combination therapy. Five patients (12.8%) received tigecycline monotherapy since other tested antibiotics were not active and ceftazidime-avibactam was not available at that time; of these patients, 2/5 (40%) died. Most patients without KPC-Kp VAP received monotherapy (20 patients, 66.6%) as follows: ciprofloxacin (20%), carbapenem (16.7%), piperacillin-tazobactam (16.7%), and others. Ten patients (33.3%) received a combination regimen of meropenem or piperacillin-tazobactam or cephalosporin plus ciprofloxacin.

Outcome of VAP due to *K. pneumoniae* and impact of KPC-Kp etiology. Table 3 shows that the use of an adequate targeted treatment (adjusted hazard ratio [HR], 0.03; 95% confidence interval [CI], <0.01 to 0.23) is associated with 30-day all-cause mortality in the adjusted multivariate analysis. All-cause mortality at 30 days was 41% in the

TABLE 2 Targeted antibiotic therapy in the study population^a

Therapy	Global (n = 69)	KPC-Kp (n = 39)	No KPC-Kp (n = 30)
Combination therapy (no. [%])			
Tigecycline ± gentamicin ± fosfomicin	40 (58)	30 (76.9)	10 (33.3)
Ceftazidime-avibactam ± gentamicin ± fosfomicin	28 (40.6)	28 (71.8)	2 (6.7)
Meropenem + ciprofloxacin	2 (2.9)	2 (5.1)	6 (20)
Piperacillin-tazobactam + ciprofloxacin	6 (8.7)		2 (6.7)
Third- and fourth-generation cephalosporins + ciprofloxacin	2 (2.9)		2 (6.7)
Monotherapy (no. [%])			
Carbapenems (meropenem or imipenem)	25 (36.2)	5 (12.8)	20 (66.6)
Piperacillin-tazobactam	5 (7.2)		5 (16.7)
Tigecycline	5 (7.2)	5 (12.8)	5 (16.7)
Ciprofloxacin	5 (7.2)		6 (20)
Others	6 (8.7)		4 (13.3)
Others	4 (5.8)		4 (13.3)
No antibiotic therapy (no. [%])	4 (5.8)	4 (10.3)	

^aAll data are expressed as n (%).

TABLE 3 Univariate and multivariate Cox regression analysis of the association between different variables and 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae*

Variable	Total (n = 69)		Crude analysis		Adjusted analysis	
	Alive (n = 43)	Dead (n = 26)	HR ^a (95% CI)	P value	HR ^a (95% CI)	P value
Age, years, median [IQR]	53 [38–66]	64 [51–72]	1.03 (1.00–1.06)	0.01	1.01 (0.97–1.05)	0.63
No. male (%)	30 (69.8)	18 (69.2)	0.93 (0.40–2.14)	0.86		
Length of stay before isolation of <i>Klebsiella pneumoniae</i> (days, median [IQR])	13 [9–25]	18 [9–26]	1.00 (0.98–1.02)	0.77		
Known previous colonization by KPC-Kp (no. [%])	10 (23.3)	6 (23.1)	0.90 (0.36–2.25)	0.83		
Charlson comorbidity index (median [IQR])	2 [0–4]	4 [2–7]	1.19 (1.06–1.33)	<0.01	1.12 (0.88–1.42)	0.35
Chronic renal failure (no. [%])	3 (7)	1 (3.8)	0.54 (0.07–4.03)	0.55		
Malignant tumors (no. [%])	3 (7)	7 (26.9)	3.36 (1.41–8.02)	0.01	0.79 (0.16–3.87)	0.77
Surgical intervention previous week (no. [%])	14 (32.6)	8 (30.8)	1.10 (0.48–2.53)	0.83		
Parenteral nutrition (no. [%])	15 (34.9)	12 (46.2)	1.45 (0.67–3.15)	0.34		
Antibiotics in previous month (no. [%])	42 (97.7)	26 (100)		1		
Severity of illness						
Septic shock (no. [%])	27 (62.8)	21 (80.8)	2.18 (0.82–5.77)	0.12		
APS II at time of diagnosis (median [IQR])	12 [9–18]	14.5 [9–20.25]	1.04 (0.98–1.11)	0.19		
SOFA at time of diagnosis (median [IQR])	6 [4–8]	8 [6–8]	1.12 (0.98–1.28)	0.09		
Bloodstream infection (no. [%])	22 (51.2)	10 (38.5)	0.65 (0.29–1.43)	0.28	0.69 (0.27–1.74)	0.69
Renal failure at diagnosis of infection (no. [%])	8 (18.6)	8 (30.8)	1.88 (0.82–4.32)	0.14		
KPC-producing <i>K. pneumoniae</i>						
No. no (%)	20 (46.5)	10 (38.5)	1.38 (0.62–3.03)	0.43	1.25 (0.46–3.41)	0.65
No. yes (%)	23 (53.5)	16 (61.5)				
Adequate empirical therapy (no. [%])	26 (60.5)	16 (61.5)	1.01 (0.46–2.23)	0.98		
Adequate targeted therapy (no. [%])	43 (100)	22 (84.6)	0.02 (0.00–0.10)	0.00	0.03 (0.00–0.23)	<0.01
Time to targeted therapy, n = 65 (no. [%])	n = 43	n = 22				
<24 h	28 (65.1)	18 (81.8)	Reference	0.33		
24–48 h	4 (9.3)	2 (9.1)	0.85 (0.20–3.66)	0.83		
48–72 h	11 (25.6)	2 (9.1)	0.33 (0.08–1.42)	0.14		
Time to targeted therapy, n = 65 (hours, mean [SD])	20.65 [28.16]	11.91 [22.71]	0.99 (0.97–1.01)	0.20		
Targeted combination therapy (no. [%])	27 (62.8)	13 (50)	0.61 (0.28–1.33)	0.22		

^aIn quantitative variables, the HR is per unit.

KPC-Kp group (16/39 patients) versus 33.3% in the rest (10/30 patients). A KPC-Kp etiology and secondary bacteremia could not be shown to be significantly associated with higher mortality, but the precision of the estimate was low (KPC-Kp etiology adjusted HR, 1.25; 95% CI, 0.46 to 3.41; secondary bacteremia adjusted HR, 0.69; 95% CI, 0.27 to 1.74). Figure 2 shows the survival curves of both etiological groups. Adequate empirical therapy was not associated with 30-day all-cause mortality (HR, 1.01; 95% CI, 0.46 to 2.23).

In the same way, mortality was analyzed at 14 days. The use of an adequate targeted treatment (adjusted HR, 0.06; 95% CI, 0.01 to 0.71) is associated with 14-day all-cause mortality in the adjusted multivariate analysis. A KPC-Kp etiology could not be shown to be significantly associated with higher mortality (adjusted HR, 0.98; 95% CI, 0.28 to 3.48).

Outcome predictors among patients with VAP due to KPC-Kp. Table 4 shows the adjusted analysis of variables associated with 30-day all-cause mortality among the 39 patients with VAP due to KPC-Kp. The use of adequate targeted therapy was the only variable associated with mortality (adjusted HR, 0.03; 95% CI, <0.01 to 0.31). Four patients did not receive adequate antibiotic treatment because they died before the culture was available and the empirical treatment was inadequate. Five patients were treated with monotherapy upon judgment of the attending physician, and 40% (2/5 patients) died. The number of available cases prevented us from analyzing the type of targeted therapy (monotherapy versus combination therapy).

We calculated the associations excluding the 2 ceftazidime-avibactam-treated patients from analysis, and the results did not change. The only variable associated with mortality at day 14 and 30 was “adequate targeted treatment.”

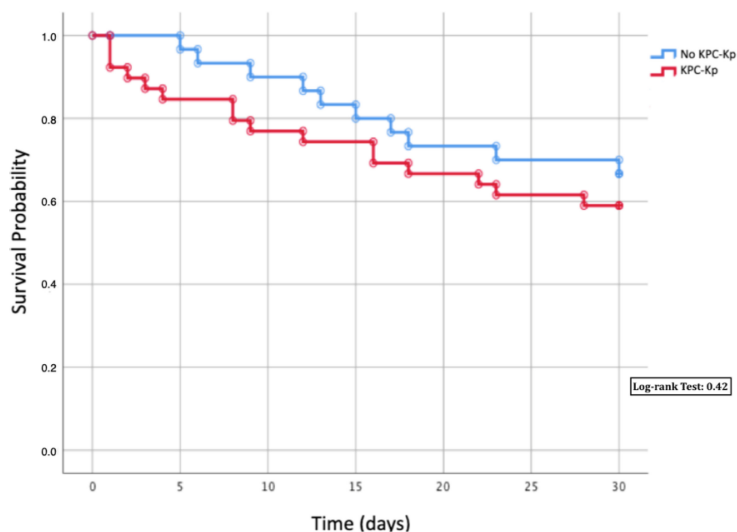


FIG 2 Survival curves of ventilated patients with respiratory infection due to *Klebsiella pneumoniae* according to KPC production.

DISCUSSION

The published information on VAP caused by KPC-Kp is scarce and limited to case reports (4, 5), outbreaks (6), or small observational studies (7). With a limited number of available cases of KPC-Kp, our series permits us to analyze the impact of KPC-producing strains on the prognosis of VAP due to *K. pneumoniae*. Previous studies have observed that not only carbapenemase-producing *Enterobacteriales* infections (8) but also colonization (9, 10) is associated with higher all-cause mortality in intensive care unit (ICU) patients. The main conclusion of our study is that when VAP caused by KPC-Kp is treated adequately, it may have a similar prognosis to that produced by carbapenem-susceptible *K. pneumoniae*. The survival curve shows an early separation and then roughly parallel curves, implying early appropriate antibiotics are critical. It should be noted that this conclusion is drawn from a cohort of KPC-Kp-infected patients that were not treated with either carbapenem or colistin at a time when the use of ceftazidime-avibactam was not generalized (it was used only in 2 cases; see Table 2), as previously described in patients with bacteremia (11). To be helpful for centers that cannot afford or have no access to this drug, we calculated the associations excluding the 2 ceftazidime-avibactam-treated patients from analysis, and the results did not change. The only variable associated with mortality at day 14 and 30 was "adequate targeted treatment."

It is generally accepted that KPC-Kp infections should be treated with combination therapy. This concept, which has been reported in observational studies on bacteremia (12–15), may be applicable to any serious infection (14–18). VAP is an example of a high-inoculum infection that affects very vulnerable patients and is associated with high mortality (17), which explains why >75% was treated with combination therapy. The previously reported increase in mortality associated with severe KPC-Kp infections (8) and the particular susceptibility profile of our strain, which prevents the use of meropenem and colistin, justifies that we expected higher mortality in patients infected with KPC-Kp. With this phenotype, it is not always easy to design an effective therapeutic regimen. We must resort to nephrotoxic drugs (gentamicin), drugs of doubtful efficacy (gentamicin, tigecycline), or forgotten drugs (fosfomicin) (14). To achieve

TABLE 4 Univariate and multivariate Cox regression analysis of the association between different variables and 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia due to KPC-Kp

Variable	KPC-Kp (n = 39)		Crude analysis		Adjusted analysis	
	Alive (n = 23)	Dead (n = 16)	HR ^a (95% CI)	P value	HR ^a (95% CI)	P value
Age, years, median [IQR]	51 [38–66]	64 [47–72]	1.03 (0.99–1.07)	0.10		
No. male (%)	15 (65.2)	13 (81–3)	0.44 (0.13–1.56)	0.20		
Length of stay before isolation of <i>Klebsiella pneumoniae</i> (days, median [IQR])	19 [13–37]	22 [10–26]	0.98 (0.94–1.02)	0.41		
Known previous colonization by KPC (no. [%])	10 (43.5)	5 (31.3)	0.61 (0.21–1.76)	0.36		
Charlson comorbidity index (median [IQR])	2 [1–4]	4 [1–8]	1.16 (1.01–1.32)	0.03	1.13 (0.91–1.4)	0.28
Chronic renal failure (no. [%])	2 (8.7)	1 (6.3)	0.66 (0.09–5.02)	0.69		
Surgical intervention previous week (no. [%])	10 (43.5)	7 (43.8)	1.21 (0.45–3.25)	1.21		
Parenteral nutrition (no. [%])	12 (52.2)	10 (62.5)	1.39 (0.50–1.39)	0.52		
Malignant tumors (no. [%])	3 (13)	6 (37.5)	2.98 (1.08–8.27)	0.03	0.51 (0.07–3.84)	0.51
Antibiotics in previous month (no. [%])	23 (100)	16 (100)		1		
Severity of illness						
Septic shock (no. [%])	17 (73.9)	15 (93.8)	4.32 (0.57–32.77)	0.16		
APS at time of diagnosis (median [IQR])	11 [8–16]	15 [9.25–19.75]	1.05 (0.97–1.14)	0.17		
SOFA at time of diagnosis (median [IQR])	6 [4–8]	8 [7–9]	1.28 (1.03–1.60)	0.03	1.32 (1.01–1.73)	0.04
Bloodstream infection (no. [%])	16 (69.6)	8 (50)	0.51 (0.19–1.35)	0.17	0.5 (0.15–1.68)	0.26
Renal failure at diagnosis of infection (no. [%])	7 (30.4)	9 (56.3)	2.43 (0.90–6.57)	0.08		
Adequate empirical therapy (no. [%])	12 (52.2)	7 (43.8)	0.76 (0.28–2.05)	0.59		
Adequate targeted therapy (no. [%])	23 (100)	12 (75)	0.03 (0.00–0.18)	0.00	0.03 (0.00–0.31)	<0.01
Time to adequate therapy (n = 35)	n = 23	n = 12				
<24 h (no. [%])	14 (60.9)	8 (66.7)	Reference	0.78		
24–48 h (no. [%])	3 (13)	2 (16.7)	1.15 (0.24–5.41)	0.86		
48–72 h (no. [%])	6 (26.1)	2 (16.7)	0.60 (0.13–2.84)	0.52		
Time to adequate therapy, n = 35 (h, mean [SD])	23.43 (28.73)	20.33 (28.06)	1.00 (0.97–1.02)	0.68		

^aIn quantitative variables, the HR is per unit.

efficacy, it is necessary to use very high doses (tigecycline, fosfomicin) that are frequently poorly tolerated (14). However, this expected increase in mortality has not been confirmed in our study. This could be due to the following reasons: (i) the infection occurs anyway in patients with a high basal risk of mortality, which prevents finding differences between different strains or treatments, and (ii) KPC-Kp infections occur in the context of outbreaks or endemicity in which colonization is systematically detected, thus facilitating early adequate treatment. The precocity of the appropriate targeted treatment has been related to a better prognosis of respiratory infection in ventilated patients (19).

Our study is limited by its design (a single-center, observational, and retrospective study, case-selection). As we have previously discussed, patients infected with KPC-Kp preferably received combination therapy. However, it was not possible to include a propensity score for using combination therapy because the only variable associated with the use of combination therapy was infection with a KPC-Kp strain. Another important limitation is the sample size, which depends on the number of available cases. For all these reasons, we consider it necessary to confirm our data in further studies. Considering these limitations, we can conclude that, in our cohort, the prognosis of VAP caused by KPC-Kp is similar to that of VAPs caused by carbapenem-susceptible *K. pneumoniae* when appropriate treatment is used.

MATERIALS AND METHODS

Study design and population. This is a retrospective cohort study performed at a university hospital (>40,000 annual admissions) during a nosocomial outbreak and subsequent endemicity of KPC-Kp (2012 to 2016). A subset of isolates at the beginning of the KPC-Kp outbreak was determined to produce KPC-3 and correspond to sequence type 512 (ST512) (20). Phenotypic resistance profiles of subsequent isolates indicated that the strain was maintained over time in our institution. Patients were identified through a search of the microbiology database. All episodes of VAP due to *K. pneumoniae* in the same source population (carbapenem-resistant, cephalosporin-resistant, and

sensitive) and diagnosed between January 2012 and December 2016 were eligible. The following inclusion criteria were used: (i) patients aged ≥ 18 years and (ii) first episode of VAP was due to *K. pneumoniae*. Patients with nonresuscitation orders were excluded from the study. The day of onset of the infection (day 0) was defined as the day of VAP diagnostic sample collection in which *K. pneumoniae* was isolated.

This report was made following the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) recommendations (21). The study was approved by the Spanish Agency for Medicine and Health Products (AEMPS, code FRE-MER-2018-01) and by the local ethics committee (code 2495), which exempted the need to seek written informed consent due to the observational nature of the study. We used an anonymized database designed for this study.

Outcome variable. The primary outcome variable was 30-day all-cause mortality. Survival status on day 30 was ascertained through a phone call to patients discharged before day 30.

Exposure variables. The main exposure of interest was KPC-Kp etiology (for microbiological characteristics of the strain, see below). Any antimicrobial treatment that was initiated or maintained after receiving the susceptibility testing results was considered targeted therapy. The time "zero" used as a reference for the therapies was the moment when microbiological cultures were taken. A targeted antibiotic treatment regimen was considered active when it included antibiotics to which the isolate was susceptible *in vitro* (for gentamicin, intermediate isolates were also considered as susceptible; see below). As this was an observational study, the antibiotic treatment regimen and other treatment decisions were at the discretion of the treating physician. Patients treated with a single *in vitro* active drug were considered to be undergoing monotherapy. Patients treated with two or more *in vitro* active drugs were considered to be undergoing combination therapy.

To classify patients as receiving a specific regimen, the regimen should have been 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. Patients who died before the culture results were received and who did not receive adequate empirical treatment were classified as inadequate therapy.

In patients with KPC-Kp infection, gentamicin was given intravenously as a single daily dose of 5 mg/kg of body weight/day and adjusted according to blood level concentrations. Fosfomicin was administered at an intravenous dose of 4 g every 6 h and adjusted according to renal function. Tigecycline was administered in a double dose (200 mg loading dose followed by 100 mg intravenously every 12 h). When indicated (MIC < 16 mg/ml), meropenem was administered at a dose of 2 g every 8 h in extended perfusion (2 h). The duration of treatment ranged from 10 to 14 days according to the judgment of the attending physician. Ceftazidime-avibactam was used at the approved dose (2 g/500 mg in a 2-h intravenous infusion every 8 h, adjusted according to renal function).

Other study variables. The study variables were age, gender, number of hospitalization days in the previous 6 months, previous colonization by KPC-Kp, Charlson comorbidity index (22), comorbidities (chronic renal failure, chronic bronchial disease, solid organ transplantation, malignant tumors, immunodeficiency), surgical intervention and parenteral nutrition in the previous week, antibiotics in the previous month, presentation with septic shock (23), the acute physiologic score (APS) component of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE-II) (24) and SOFA (25) scores on the day of index culture, secondary bloodstream infection, microbiological data, empirical therapy, time to targeted therapy, and targeted therapy.

Definitions. The definitions were established prior to the data collection and statistical analysis. Ventilator-associated pneumonia was defined as follows: (i) presence of at least two of the following clinical criteria: fever ($>38^{\circ}\text{C}$) or hypothermia ($<36^{\circ}\text{C}$), leukocytosis ($>12,000/\text{mm}^3$) or leukopenia ($<3,500/\text{mm}^3$), presence of purulent respiratory secretions; (ii) microbiological confirmation in quantitative culture of valid respiratory samples as follows: tracheal aspirate ($\geq 10^6$ CFU/ml), protected bronchial aspirate ($\geq 10^3$ CFU/ml), or bronchoalveolar lavage ($\geq 10^4$ CFU/ml); (iii) appearance of symptoms and signs 48 h after the start of mechanical ventilation; or (iv) the chest radiograph or CT scan showed a pulmonary infiltrate.

Septic shock was defined according to the latest consensus criteria (23). The Cockcroft-Gault formula was used to calculate creatinine clearance (<60 ml/min was considered renal failure). Empirical therapy was defined as the administration of treatment within the first 24 h following the collection of 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.

Patients who had one of the following conditions were considered immunocompromised: neutropenia ($<500/\mu\text{l}$), solid or active hematologic malignancy, prolonged corticosteroid treatment (>1 mg/kg/day for >1 month), HIV infection (CD4 cells $<500/\mu\text{l}$ in the previous 6 months), and solid organ or hematopoietic progenitors transplantation.

Microbiological studies. Identification and susceptibility testing of all isolates were performed using the wider panel MIC/UD Gram-negative Uricult (Siemens Healthcare Diagnostics, Inc., West Sacramento, CA, USA) and/or Microscan panel NC-54 (Siemens Healthcare Diagnostics, Inc., West Sacramento, CA). Identification was confirmed with matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics GmbH, Bremen, Germany). Susceptibility testing of ceftazidime-avibactam was performed for selected strains using a gradient diffusion method (Etest, bioMérieux). Colistin resistance, as defined with commercial panels, was confirmed by broth microdilution following the recommendations of 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) in 22 of the 24 available isolates (MICs of colistin were 2 and 1 mg/liter and 0.25 and 1 mg/liter in duplicate assays for the other two isolates). MICs were

interpreted following the breakpoint of the Clinical and Laboratory Standards Institute's (CLSI) standard criteria for broth microdilution (26). The presence of *mcr-1* and *mcr-2* genes was investigated in selected colistin-resistant strains using PCR with specific primers. Meropenem was not considered active against any isolate because the MIC was ≥ 64 mg/liter in all cases. Gentamicin and fosfomicin were considered active when the MIC was ≤ 8 mg/liter and ≤ 64 mg/liter, respectively. Ceftazidime-avibactam was considered active when the MIC was ≤ 8 and 4 mg/liter (27).

An additional confirmatory test for extended-spectrum β -lactamase (ESBL) production was performed using ceftazidime and cefotaxime discs with and without clavulanic acid on Mueller-Hinton agar plates according to CLSI recommendations (26).

The KPC-Kp index isolates in the outbreak were characterized as belonging to the ST512 clone and producing KPC-3 by the reference laboratory of the Virgen Macarena University Hospital of Seville, Spain. The characteristics of the strain have been previously reported (20).

Statistical analysis. Continuous variables were compared by the Mann-Whitney U test; categorical variables were compared by the chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. Multivariate analyses were performed using a Cox regression after assessing the proportional hazard assumption. Interactions between selected covariates were explored. The predictive ability validity of each multivariate model was studied by calculating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC). The analyses were performed using the SPSS software program (SPSS 15.0, IBM Corp, Armonk, New York, USA).

ACKNOWLEDGMENTS

Supported by Plan Nacional de I+D+i 2013 to 2016 and 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). Cofinanced by the European Regional Development Regional Fund "A way to achieve Europe," Operational Programme Smart Growth 2014 to 2020. B.G.-G. is a recipient of the "Río Hortega" grant by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III.

Isabel Machuca, Rocio Tejero, Ángela Cano, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Jesús Rodríguez-Baño, Luis Martínez-Martínez, and Julian Torre-Cisneros are members of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI).

Conflicts of interest are as follows: J.R.-B. served as scientific advisor for a research project for AstraZeneca and InfectoPharm and as a speaker in unrestricted accredited educational activities funded by Merck. J.T.-C. served as a scientific advisor for research/consensus projects for Pfizer and as an expert in a consensus document for InfectoPharm. He has received payment for lectures including service on speaker bureaus and for the development of educational presentations for Pfizer, AstraZeneca, and Merck. L.M.-M. has been a consultant for MSD and Shionogi; served as a speaker for Merck, Pfizer, AbbVie, and AstraZeneca; and received research support from Janssen-Cilag and Pfizer. A.C. has received honoraria for the development of educational presentations for Pfizer in 2019. The remaining authors have disclosed that they do not have any conflicts of interest.

REFERENCES

- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. 2005. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-6445T>.
- Hunter JD. 2012. Ventilator associated pneumonia. *BMJ* 344:e3325. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3325>.
- Logan LK, Weinstein RA. 2017. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis* 215:528–536. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>.
- Yan Q, Zhou M, Zou M, Liu WE. 2016. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* induced ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35:387–396. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2551-2>.
- Sbrana F, Malacarne P, Bassetti M, Tascini C, Vegnuti L, Della Siega P, Ripoli A, Ansaldi F, Menichetti F. 2016. Risk factors for ventilator associated pneumonia due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in mechanically ventilated patients with tracheal and rectal colonization. *Minerva Anestesiol* 82:635–640.
- Hu L, Liu Y, Deng L, Zhong Q, Hang Y, Wang Z, Zhan L, Wang L, Yu F. 2016. Outbreak by ventilator-associated ST11 *K. pneumoniae* with co-production of CTX-M-24 and KPC-2 in a SICU of a tertiary teaching hospital in Central China. *Front Microbiol* 7:1190. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01190>.
- Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kiousis I, Trikkas-Graphakos E, Valakis C, Maltezou HC. Group for the Study of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in intensive care units. 2014. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect* 20: O117–O123. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12341>.
- Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. 2014. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 20:1170–1175. <https://doi.org/10.3201/eid2007.121004>.
- Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, Anastassiou ED, Filos KS. 2013. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis* 77:169–173. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.007>.

10. Dautzenberg MJ, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarelou H, Petrikos GL, Skiada A, Brun-Buisson C, Bonten MJ, Derde LP, Mastering Hospital Antimicrobial Resistance in Europe Work Package 3 Study Team. 2015. The association between colonization with carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and overall ICU mortality: an observational cohort study. *Crit Care Med* 43:1170–1177. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001028>.
11. 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>.
12. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, Venditti M, Tumbarello M, Daikos G, Pintado V, Doi Y, Tuon FF, Karaiskos I, Machuca I, Schwabner MJ, Azap ÖK, Souli M, Roilides E, Pourmaras S, Akova M, Pérez F, Bermejo J, Oliver A, Almela M, Lowman W, Almirante B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Investigators from the REPI/ESGBIS/INCREMENT Group. 2016. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc* 91:1362–1371. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.024>.
13. Gutiérrez-Gutiérrez B, REPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, Venditti M, Tumbarello M, Daikos G, Cantón R, Doi Y, Tuon FF, Karaiskos I, Pérez-Nadales E, Schwabner MJ, Azap ÖK, Souli M, Roilides E, Pourmaras S, Akova M, Pérez F, Bermejo J, Oliver A, Almela M, Lowman W, Almirante B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Pascual A, Rodríguez-Baño J. 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* 17:726–734. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30228-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30228-1).
14. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. 2018. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* 31:e00079-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00079-17>.
15. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi 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>.
16. González-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, López-Cerero L, Pascual A, Natera C, Rodríguez M, Salcedo I, Rodríguez-López F, Rivero A, Rodríguez-Baño 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>.
17. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. 2014. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 58:654–663. <https://doi.org/10.1128/AAC.01222-13>.
18. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, Castón JJ, Guzmán-Puche J, Torre-Giménez J, Kindelán L, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Torre-Cisneros J. 2018. 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* 66: 1204–1210. <https://doi.org/10.1093/cid/cix991>.
19. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. 2002. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 122:262–268. <https://doi.org/10.1378/chest.122.1.262>.
20. López-Cerero L, Egea P, Gracia-Ahufinger I, González-Padilla M, Rodríguez-López F, Rodríguez-Baño 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>.
21. von Elm E, STROBE Initiative, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S. 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).
22. 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).
23. 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>.
24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–829. <https://doi.org/10.1097/00003246-198510000-00009>.
25. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. 1998. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 26:1793–1800. <https://doi.org/10.1097/00003246-199811000-00016>.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2017. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 27th informational supplement. CLSI M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA.
27. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2019. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 9.0, 2019. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf.