



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

Características, manejo clínico y pronóstico de las infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasas

Trabajo realizado para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla por
María Paniagua García

Programa de Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica
Departamento de Medicina

DIRECTORES: Dra. Belén Gutiérrez Gutiérrez y Dr. Jesús Rodríguez Baño

TUTOR: Dr. Jesús Rodríguez Baño

Sevilla 2023



Dr. D. Jesús Rodríguez Baño, Catedrático vinculado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y Dra. Dña. Belén Gutiérrez Gutiérrez, Profesora Contratada Doctora con vinculación clínica del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla

CERTIFICAN:

Que la tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla que lleva por título “Características, manejo clínico y consecuencias de las infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasas” ha sido realizada por Dña. María Paniagua García bajo nuestra supervisión, considerando que reúne los requisitos necesarios para su presentación.

Y para que conste donde proceda firmamos el presente certificado en Sevilla a 3 de junio de 2023.

Fdo. Dr. D. Jesús Rodríguez Baño

Fdo Dra. Dña Belén Gutiérrez Gutiérrez

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis directores de tesis, Belén y Jesús, por todo lo que me han enseñado, por su infinita paciencia y por inculcarme el amor a la investigación. Por acogerme siempre con los brazos abiertos. Verlos es como volver un poquito a casa. Sois mis mentores en las Enfermedades Infecciosas y me ilusiona pensar en todo el camino que aún nos queda por recorrer. Al resto del equipo EURECA (José Bravo y Salva) por haber sido capaces de sacar este trabajo mientras me sacabais una sonrisa, porque son muchas las celebraciones que se están acumulando.

A todos mis amigos del Hospital Macarena. Por todo lo vivido. Os echo diariamente de menos. A Inma, por ser mi gran inspiración y ejemplo del tipo de persona que siempre he querido ser.

A mis compañeros y amigos del Hospital Virgen del Rocío, por vuestra cálida acogida, por hacerme sentir como una más, por todo lo que aprendo de vosotros y por los buenos ratos. A José Miguel, por su tenacidad, por apostar por mí y permitir que me desarrolle en un campo que me apasiona. A mis covidianas, porque adoro vuestra forma de afrontar la vida. A Carmen Pérez, eres lo más parecido a una hermana y noto tu ausencia cada día.

Agradezco a mis padres y hermano por su apoyo y fuerza, me habéis transmitido constancia y disciplina, sin vosotros probablemente no hubiera sido capaz de continuar insistiendo en este proyecto. Aunque estemos lejos os siento cada vez más cerca. Os quiero.

Agradezco a mis cordobesas (Helena, Nina, Isa y Bea) por recordarme quien soy y hacia dónde voy. Porque con vosotras el tiempo se para. Agradezco a mis panameños por

haber cuidado de mi durante todos estos años en Sevilla (y seguir haciéndolo). Estar con vosotros es una sorpresa continua.

Agradezco a Álvaro por su amor, apoyo constante y alegría. Disfruto cada día contigo. Lo siento por todo el tiempo que te he robado. Eres simplemente mi luz.

En definitiva, estoy eternamente agradecida a toda la gente que durante estos años me ha acompañado e inspirado, gracias a quienes me he podido desarrollar tanto a nivel personal como profesional. Este trabajo (y yo) somos fruto de todos vosotros.

ÍNDICE

ÍNDICE	5
ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN	11
1. MECANISMOS DE RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS EN ENTEROBACTERIALES.....	14
1.1. Resistencia a carbapenémicos mediada por producción de carbapenemasas.....	15
1.2. Resistencia a carbapenémicos mediada por cambios en la pared bacteriana y producción de β -lactamasas.....	20
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ERC Y EPC.....	21
2.1 Frecuencia por países.....	23
3. RESERVORIOS Y TIPOS DE TRANSMISION	26
3.1. Carbapenemasas de tipo A – KPC.....	26
3.2. Metallo- β -lactamasas.....	27
3.3. Carbapenemasa de tipo D – OXA.....	29
4. IMPACTO CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR ERC.....	30
4.1 Pronóstico global y factores asociados.....	30
4.2 Costes relacionados con la infección por ERC.....	36
4.3 Impacto por tipos de infección.....	36
5. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR ERC.....	43
5.1. Fármacos activos.....	43
5.2. Manejo: control del foco y tratamiento de soporte.....	55
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	58
1. JUSTIFICACIÓN.....	59
2. HIPÓTESIS	60
3. OBJETIVOS	61
MATERIAL Y MÉTODOS	62
1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PACIENTES.....	63
2. PERÍODO DEL ESTUDIO	65
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN. DETECCIÓN DE CASOS.....	65
4. VARIABLES Y DEFINICIONES	69

4.1. VARIABLES RESULTADO PRINCIPAL Y SECUNDARIA	69
4.2. VARIABLES EXPLICATIVAS.....	70
4.3. VARIABLE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	72
4.4. VARIABLE TRATAMIENTO DE SOPORTE Y CONTROL DEL FOCO	73
4.5. VARIABLES MICROBIOLÓGICAS	74
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
6. ASPECTOS ÉTICOS, CALIDAD DE LOS DATOS Y FINANCIACIÓN	76
RESULTADOS	78
1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS	79
2. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR ERC Y ESC.....	82
3. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LOS PACIENTES ERC Y ESC	85
3.1. <i>Esquemas de tratamiento</i>	85
3.2. <i>Adecuación del tratamiento</i>	86
4. CONTROL DEL FOCO Y TRATAMIENTO DE SOPORTE EN LOS PACIENTES ERC Y ESC.....	87
5. COMPARACIÓN CRUDA DE LAS VARIABLES PRONÓSTICAS DE LOS GRUPOS ERC, ESC Y NO INFECTADOS, EN LAS COHORTES GLOBALES Y POR TIPOS DE INFECCIÓN	91
6. ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE LA MORTALIDAD DE LAS COHORTES ERC Y ESC EN FUNCIÓN DE SI LA INFECCIÓN FUE CAUSADA POR <i>K. PNEUMONIAE</i> U OTRAS ENTEROBACTERIALES.	98
7. ANÁLISIS BIVARIANTES DE LA ASOCIACIÓN DE FACTORES BASALES CON LA MORTALIDAD	102
8. ANÁLISIS MULTIVARIANTES DE LA ASOCIACIÓN DE LA INFECCIÓN POR ERC CON LA MORTALIDAD, CONTROLANDO EL EFECTO CONFUSOR DE LOS FACTORES BASALES.....	103
9. ANÁLISIS BIVARIANTES DE LA ASOCIACIÓN DE LAS INFECCIONES POR ERC CON LA MORTALIDAD	105
10. ANÁLISIS MULTIVARIANTES DE LA ASOCIACIÓN DE LAS INFECCIONES POR ERC CON LA MORTALIDAD INCLUYENDO LAS VARIABLES RELACIONADAS CON EL MANEJO CLÍNICO	106
11. ANÁLISIS DE VARIABLES PRONÓSTICAS SECUNDARIAS.....	110
11.1. <i>Análisis global de variables pronósticas secundarias</i>	110
11.2. <i>Variables pronósticas secundarias según tipo de infección</i>	111
DISCUSIÓN	116
1. CARACTERÍSTICAS BASALES Y DIFERENCIAS DE MANEJO CLÍNICO	117
2. MORTALIDAD ATRIBUIBLE INFECCIONES POR ERC CONSIDERANDO VARIABLES BASALES	120

3. IMPACTO DEL MANEJO CLÍNICO (TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO, CONTROL DE FOCO Y DE SOPORTE) SOBRE MORTALIDAD POR ERC.....	121
4. IMPACTO DE LAS INFECCIONES POR ERC EN OTROS ASPECTOS DEL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES.....	122
5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	128
CONCLUSIONES	130
BIBLIOGRAFÍA	133
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	154
ANEXOS.....	165
ANEXO 1	166
1.1. APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA HOSPITAL VIRGEN MACARENA	166
1.2. INSCRIPCIÓN EN CLINICALTRIALS.GOV.....	167
ANEXO 2	170
1.1. DEFICIONES DE LOS TIPOS DE INFECCIÓN.....	170
1.2. DEFINICIONES SOBRE MANEJO CLINICO	175
ANEXO 3.	176
3.1. LISTADO DE CENTROS E INVESTIGADORES PARTICIPANTES EN EL PROYECTO EURECA.....	176
3.2. CENTROS PARTICIPANTES PROYECTO EURECA Y PACIENTES INCLUIDOS POR CENTRO.....	178
ANEXO 4	181
CHECKLIST DE ITEMS DE ACUERDO CON EL DOCUMENTO STROBE.....	181

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BLEE: β -lactamasas de espectro extendido
CDC: Center for Diseases Control and Prevention
CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute
CMI: Concentración mínima inhibitoria
DM: Diabetes mellitus
ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EPC: Enterobacteriales productores de carbapenemasa
ERC: Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos
ESC: Enterobacteriales sensibles a carbapenémicos
EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
IIAc: Infección intraabdominal complicada.
ITUc: Infección tracto urinario complicada
KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa
MBL: Metalo β lactamasa
MDR: Multidrug resistant (resistente a múltiples antimicrobianos)
NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica
NYHA, escala de: New York Heart Association. clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca
OMS: Organización Mundial de la Salud
PyPB: Infección de piel y partes blandas.
SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
XDR: Extensively drug-resistant (resistencia “extendida” a antimicrobianos)

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por Enterobacteriales resistentes a carbapenemas (ERC) son un problema de salud pública; de hecho, han sido declaradas recientemente por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos como una amenaza urgente (1), y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2) como un problema de prioridad crítica para la investigación en nuevos fármacos debido a las escasas opciones de tratamiento disponibles para estos microorganismos y al aumento en su incidencia en todo el mundo.

La resistencia a los antibióticos carbapenémicos en Enterobacteriales puede estar mediada por alteraciones de la permeabilidad junto con producción de β -lactamasas como AmpC o β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o, más frecuentemente, por la producción de enzimas carbapenemasas. La diseminación global de Enterobacteriales productores de carbapenemasas (EPC) es un problema más reciente que se está produciendo a un ritmo alarmante y, aunque con diferencias según países y regiones, supone una gran amenaza para pacientes de riesgo de cualquier edad (3).

Como ejemplo de la relevancia clínica de los ERC, la tasa de mortalidad cruda descrita en infecciones causadas por estas bacterias se encuentra entre 22,6% y 57% (4–7). En un estudio reciente (8) basado entre otros en datos de la *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net), se encontró que los años de vida ajustados por discapacidad (*disability-adjusted life-years* ó DALYs) perdidos como consecuencia de las infecciones por bacterias resistentes a carbapenémicos aumentó de 18 a 28 por 100,000 habitantes entre 2007 y 2015, lo que pone de manifiesto el rápido aumento de

estas infecciones en los últimos años y su relevancia clínica. Además, *K. pneumoniae* y *E. coli* resistentes a carbapenémicos fueron, de entre todos los microorganismos multirresistentes evaluados, aquellos que presentaron un mayor incremento en la mortalidad atribuible entre 2007 y 2015 (6,16% y 4,76%, respectivamente). De todas formas, debemos tener en cuenta que este estudio está basado en estimaciones sobre datos reportados a la red EARS-Net y en la revisión de estudios de la literatura que no siempre se realizaron con una metodología adecuada para proporcionar datos de mortalidad atribuible a los microorganismos en cuestión, por lo que sus conclusiones deben que ser tomadas con precaución.

Los ERC han causado con más frecuencia infecciones nosocomiales y asociadas a los cuidados sanitarios (9). Sin embargo, debido a la naturaleza altamente transmisible de los plásmidos que codifican muchas de las carbapenemasas, existen numerosas alertas sobre la existencia de transmisión comunitaria de estas bacterias (10). Además, existe evidencia de que las residencias de larga estancia juegan un rol crucial en la diseminación de ERC (11).

A pesar de este aumento en la incidencia de infecciones por ERC, existen muchas cuestiones relacionadas con su impacto pronóstico y manejo clínico aún no resueltas, ya que la información disponible a este respecto procede sobre todo de estudios clínicos observacionales y series de casos que frecuentemente no incluyen un grupo control adecuado (12), la mayoría con un tamaño muestral limitado y habitualmente centrados únicamente en *K. pneumoniae* y en infecciones bacteriémicas.

Las opciones terapéuticas para estos microorganismos son muy limitadas; de hecho, los ERC suelen ser resistentes a todos los antibióticos clásicos tradicionalmente considerados de primera línea frente a bacterias gram negativas, incluyendo cefalosporinas, β -lactámicos asociados a inhibidores de β -lactamasas clásicos, carbapenémicos y fluorquinolonas. Además, con frecuencia diversa pueden ser resistentes a aminoglucósidos, cotrimoxazol, tigeciclina, fosfomicina e incluso colistina.

Por último, varios estudios demuestran que las infecciones por ERC están relacionadas también con mayores costes (13–16).

1. Mecanismos de resistencia a carbapenémicos en Enterobacterales

Los antibióticos, especialmente los β -lactámicos, son esenciales en la práctica de la medicina moderna; éstos constituyen casi dos tercios de las prescripciones antibióticas hospitalarias actuales. Incluyen varios subgrupos de antibióticos, clasificados en penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. Entre éstos, los carbapenémicos han sido tradicionalmente considerados como antibióticos de último recurso por su amplio espectro y estabilidad frente a distintas β -lactamasas.

El mecanismo de resistencia a los β -lactámicos más importante y frecuente en Enterobacterales es la producción de β -lactamasas, enzimas que inactivan estos antibióticos mediante su hidrólisis. Si bien los análisis filogenéticos en muestras de permafrost demuestran que las β -lactamasas ya existían en la naturaleza hace más de 2 billones de años como mecanismos de supervivencia de las bacterias para enfrentarse a diferentes organismos ambientales, sobre todo hongos, la inmensa presión antibiótica

desarrollada en los últimos 40 años ha facilitado su rápida diseminación en los últimos años (17). Aunque también se han descrito en el caso de microorganismos gram positivos (como la penicilinasa de *Staphylococcus aureus*), las β -lactamasas son especialmente relevantes en las bacterias gram negativas. De hecho, las β -lactamasas más importantes son aquellas codificadas en genes incluidos en elementos genéticos móviles que pueden transferirse entre clones de una misma especie y entre distintas especies. Los principales grupos de β -lactamasas que causan multirresistencia incluyen las BLEE, las cefalosporinas tipo AmpC y las carbapenemasas (18,19).

En el caso de los Enterobacterales, la resistencia fenotípica a los carbapenémicos se produce por dos mecanismos principales (20,21): la producción de carbapenemasas, que son β -lactamasas cromosómicas o (más frecuentemente) codificadas por plásmidos que presentan actividad hidrolítica frente a los carbapenémicos, o la presencia de la combinación de β -lactamasas combinada con cambios en la pared celular. Estos últimos pueden causar una disminución de la permeabilidad en la membrana externa a través de la producción de porinas modificadas o pérdida de la expresión de éstas, o bien mediante la expresión de bombas de expulsión.

1.1. Resistencia a carbapenémicos mediada por producción de carbapenemasas

Las carbapenemasas se consideran, en general, las β -lactamasas de más amplio espectro al ser capaces de hidrolizar no solamente carbapenémicos sino, dependiendo del tipo específico, otros β -lactámicos; además, no son inhibidas eficazmente por los inhibidores clásicos de β -lactamasas. Se considera que el principal factor favorecedor para la diseminación reciente de las carbapenemasas ha sido la alta presión selectiva causada

por el aumento de uso de los carbapenémicos y otros antimicrobianos de amplio espectro, que se ha producido como consecuencia del aumento de frecuencia de infecciones causadas por enterobacterias productores de BLEE (19,21–23).

Las carbapenemasas suelen encontrarse en elementos genéticos móviles (integrones, plásmidos) lo que facilita su transmisión horizontal entre bacterias de la misma o distinta especie. Los microorganismos productores de carbapenemasas pueden mostrar distintos niveles de resistencia a los carbapenémicos en función de la actividad hidrolítica de cada carbapenemasa, del nivel de expresión de los genes codificadores, de la producción de otras β -lactamasas y de la existencia de alteraciones de la permeabilidad (19,22).

Al igual que otros tipos de β -lactamasas, las carbapenemasas se pueden clasificar siguiendo dos esquemas: funcional y molecular (21). En el esquema funcional de Bush-Jacoby-Medeiros, las carbapenemasas se engloban en los subgrupos funcionales 2d, 2f y 3 (20). Según el esquema molecular de Ambler, las carbapenemasas pertenecen a las clases A, B, y D (24,25) Las carbapenemasas de tipo A y D poseen serina en su sitio activo, mientras que las de clase B requieren zinc para la hidrólisis del anillo β -lactámico, por lo que son conocidas como metalo- β -lactamasas (MBL). Adicionalmente, existe un raro ejemplo de una β -lactamasa de clase C que hidroliza imipenem (CMY-10) (26) (figura 1).

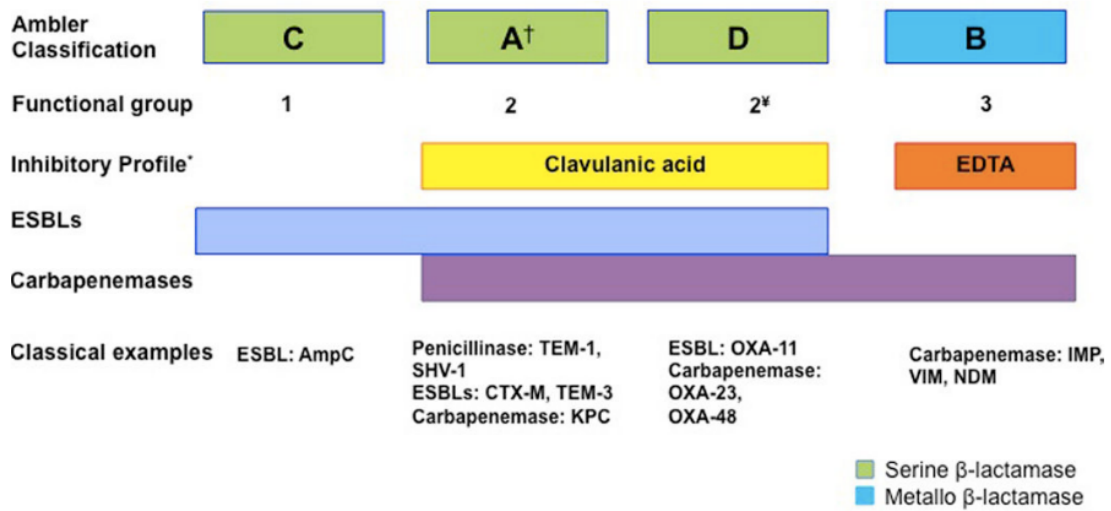


Figura 1. Esquema clasificación Ambler (25)

Los principales tipos de carbapenemasas se muestran en la tabla 1 (27).

Tabla 1. Principales tipos de carbapenemasas en Enterobacteriales (27).

Table 1. Principle carbapenemases in *Enterobacteriaceae*

Ambler class	Name of the enzyme	Plasmid/ chromosome	Hydrolysis spectrum						Inhibitor
			Penicillins	First generation cephalosporins	Second generation cephalosporins	Third generation cephalosporins	Aztreonam	Carbapenems	
A	SME-1 to -3	Chromosome	++	++	–	+	+	+	Clavulanate, tazobactam, sulbactam, NXL-104
	NMC-A	Chromosome	++	++	–	+	–	++	
	IMI-2	Plasmid	++	++	–	+	–	++	
	GES-4, -5, -6	Plasmid	++	++	+	+	–	+	
	KPC-2 to -12	Plasmid	++	++	–	++	+	++	Clavulanate, tazobactam, boronic acid, sulbactam
B	IMP-1 to -33	Plasmid	++	++	++	++	–	++	EDTA
	VIM-1 to -33	Plasmid	++	++	++	++	–	++	
	NDM-1 to -6	Plasmid	++	++	++	++	–	+	
	KHM-1	Plasmid	++	++	++	++	–	++	
D	OXA-48	Plasmid	++	++	+/-	+/-	–	+	NaCl
	OXA-181	Plasmid	++	++	+/-	+/-	–	+	

The (+) or (++) annotations refer to the sole hydrolysis rate and do not take into account the level of carbapenem resistance observed in the corresponding bacterial host. Italicized inhibitors cannot be used in clinical practice. An annotation of (–) indicates, no detectable hydrolysis.

1.1.1 Carbapenemasas de tipo A

Se han descrito un gran número de carbapenemasas del grupo A de Ambler. Provocan la hidrólisis mediada por serina de las penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y carbapenémicos. Las bacterias que expresan estas enzimas presentan de forma característica una sensibilidad reducida a imipenem y meropenem, con concentraciones mínimas inhibitorias que van desde valores moderados (en el rango de lo sensible según EUCAST) a completamente resistentes. Son inhibidas por derivados del ácido borónico.

Algunas de estas carbapenemasas están codificadas en cromosomas, como NmCA (non-metallo-carbapenemase-A), SME-1 (*Serratia marcescens* enzyme-1), y otras menos conocidas como SFC-1 (*Serratia fonticola* carbapenemase-1), SHV-38 (sulfhydryl variable-38) y PenA. El hecho de que éstas no se hayan descrito en elementos genéticos móviles justifica probablemente su escasa frecuencia. Las más relevantes están codificadas en plásmidos, como IMI (imipenemasa), KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) y algunas variedades de GES (Guiana extended spectrum) (22).

Dentro de las carbapenemasas del grupo A, las más frecuentes son las KPC, dado que suelen asociarse a clones de alto riesgo de *K. pneumoniae*. Aunque la resistencia a carbapenémicos mediada por la producción de KPC es más frecuente en *K. pneumoniae*, los genes *bla*_{KPC} se pueden adquirir por otras especies de Enterobacterales, incluyendo *Enterobacter* spp. y *E. coli*. En ocasiones también se han encontrado en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Además de su capacidad para hidrolizar todos los β-lactámicos, los aislados productores de KPC son también resistentes con frecuencia a fluorquinolonas, aminoglicósidos y trimetoprim-sulfametoxazol por asociarse con

otros mecanismos de resistencia, generando organismos extremadamente resistentes (XDR) (23).

1.1.2. Carbapenemasas de tipo B (metalo- β -lactamasas).

Estas β -lactamasas se encuentran sobre todo en Enterobacterales y *P. aeruginosa*. Estas enzimas hidrolizan todos los β -lactámicos con la excepción de los monobactámicos como aztreonam, y no se inhiben por los inhibidores β -lactamasas clásicos ni los recientemente comercializados como avibactam, vaborbactam o relebactam. Su actividad puede inhibirse por agentes quelantes de metales como el ácido etilendiaminetetraacético (EDTA). Las enzimas más identificadas dentro del grupo de las MBL incluyen IMP (activa frente a imipenem), VIM (Verona integron-encoded MBL), y NDM (Nueva Delhi MBL) (27,28)

1.1.3. Carbapenemasas de tipo D.

Las β -lactamasas de clase D se conocen como oxacilinasas por su capacidad de hidrolizar las isoxazolil-penicilinas (oxacilina, metilina y cloxacilina) de forma más rápida que la penicilina clásica. Son menos hidrolíticas frente a cefalosporinas. No se inhiben por los inhibidores clásicos de β -lactamasas ni por quelantes como EDTA. Constituyen un grupo diverso y heterogéneo de enzimas que se encuentran en *A. baumannii* (especialmente OXA-23, OXA-24/40, OXA-58 y OXA-58-like) y en Enterobacterales (OXA-48 y derivados, como OXA-181 y OXA-232, entre otras), pero no se han detectado en *P. aeruginosa*. Las enzimas OXA-48 hidrolizan los carbapenémicos a bajo nivel y de forma moderada las cefalosporinas, por lo que los aislados que las producen pueden ser sensibles a estos fármacos según los puntos de corte de EUCAST. Sin embargo, las cepas de

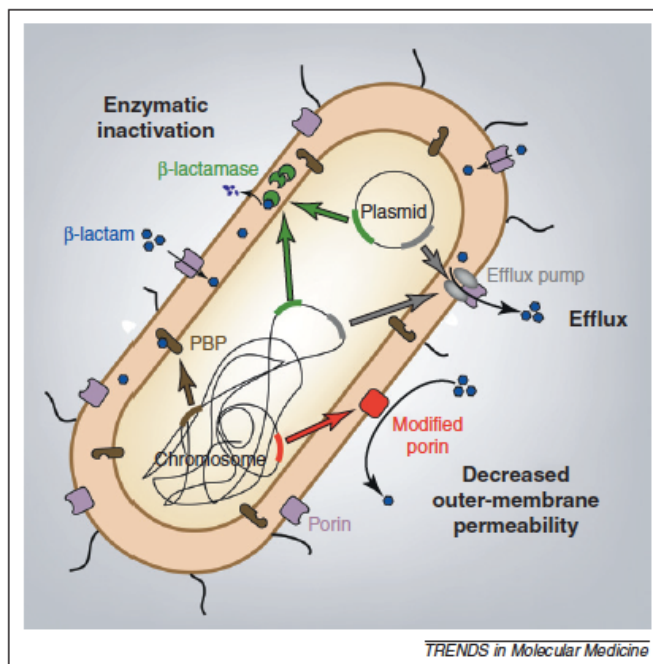
Enterobacterales que producen OXA con frecuencia también producen BLEE, lo que les confiere resistencia a las cefalosporinas (28–30)

1.2. Resistencia a carbapenémicos mediada por cambios en la pared bacteriana y producción de β -lactamasas

El segundo mecanismo de resistencia frente carbapenémicos en Enterobacterales incluye la producción de β -lactamasas tipo BLEE o AmpC junto con mutaciones en los genes que codifican las porinas, las cuales, al alterarse o no producirse, enlentecen la difusión de antibióticos a través de la membrana bacteriana permitiendo la acción de las enzimas BLEE y AmpC que, aunque su capacidad de hidrólisis frente a carbapenémicos es muy limitada, puede ser suficiente en estas condiciones. Otros mecanismos asociados a la resistencia frente carbapenémicos incluyen la producción de bombas de expulsión y la alteración en las proteínas fijadoras de penicilina (PBP - *penicillin binding proteins*) (figura 2) (19,21–23,27).

Los aislados que no producen carbapenemasas pero que son resistentes a carbapenémicos suelen ser menos resistentes a otras familias de antibióticos que los productores de carbapenemasas (31). Sus rasgos de resistencia a carbapenémicos no son transferibles, en contra de las cepas que portan genes de carbapenemasas. Por esta razón, los aislados resistentes a carbapenémicos que no producen carbapenemasas se consideran de menor interés epidemiológico que aquellos que sí producen carbapenemasas (27).

Figura 2. Esquema con mecanismos primarios de resistencia a antibióticos en Enterobacterales. (27)

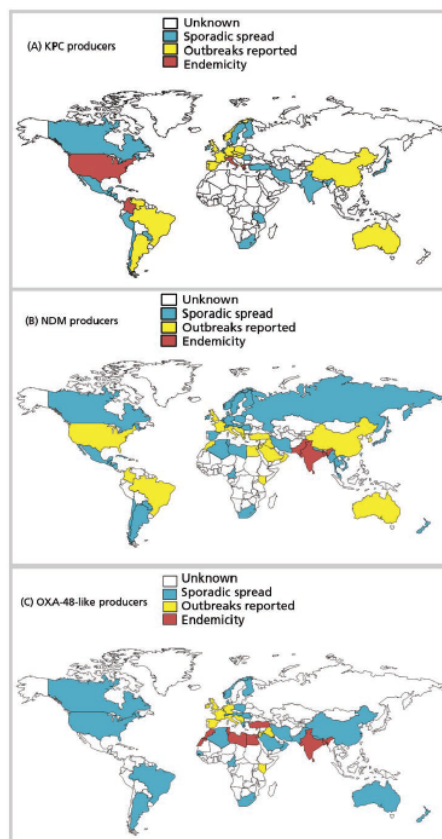


2. Epidemiología de las ERC y EPC

La diseminación de las EPC ha sucedido de forma muy rápida, atravesando las fronteras entre países y continentes (3,19). En algunas áreas ha excedido la capacidad de control de los sistemas sanitarios, alcanzando proporciones epidémicas. La forma de diseminación no ha sido la misma para todas las enzimas (32). En general, se han extendido principalmente asociadas a clones de alto riesgo, como es el caso de los aislados de *K. pneumoniae* productora de KPC que, desde el epicentro inicial localizado en hospitales de Nueva York, se diseminaron posteriormente a Israel, Grecia e Italia. En el caso de NDM y OXA-48, estos determinantes de resistencia han sido vehiculizados también por clones con una alta capacidad de transmisión; no obstante, la transmisión horizontal de las enzimas está jugando también un papel importante (18).

De forma global, las distintas carbapenemasas tienden a distribuirse de forma heterogénea en distintas regiones o países específicos. Sin embargo, en la era de los viajes internacionales y la exposición a cuidados sanitarios, la asociación entre un mecanismo de resistencia específico en determinada región o país puede cambiar rápidamente, lo que hace necesaria la existencia de sistemas de vigilancia locales y nacionales muy activos (figura 3) (19,32,33).

Figura 3: Distribución mundial de carbapenemasas en el año 2017 (19)

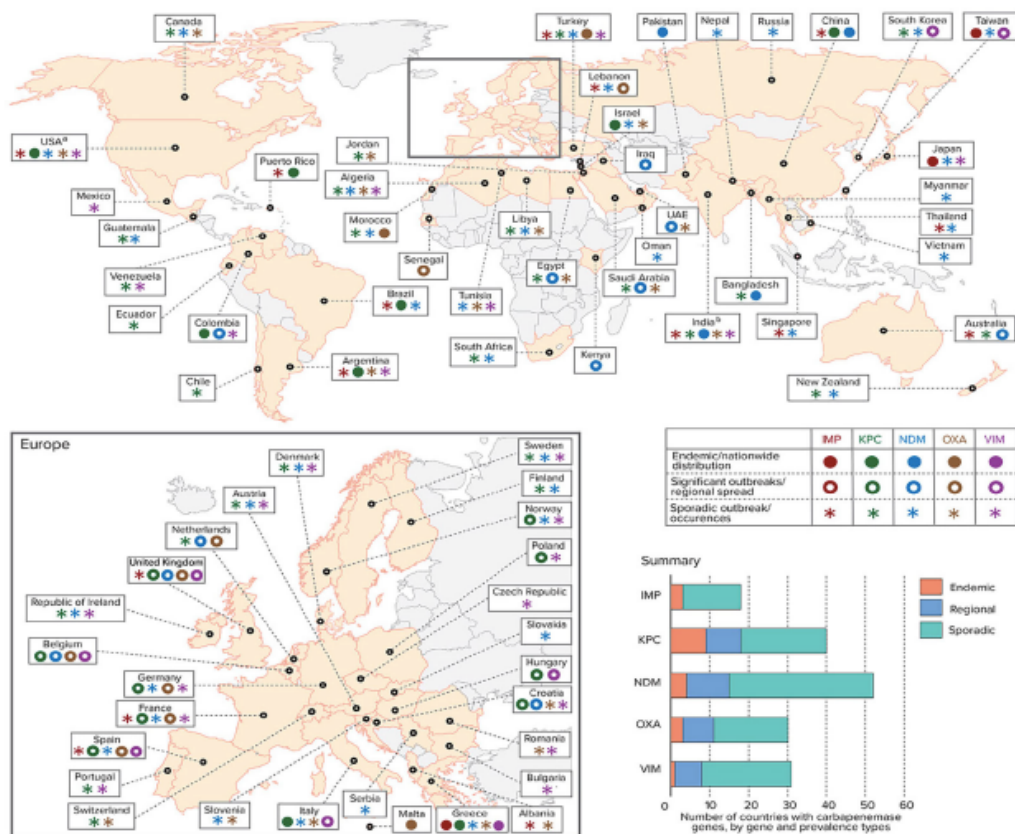


A: Enterobacteriales y *P. aeruginosa* productores de KPC. B: Enterobacteriales y *P. aeruginosa* productores de NDM.
C: Enterobacteriales productores de OXA-48.

2.1 Frecuencia por países

La distribución global de los diferentes tipos de carbapenemasa se pueden apreciar en el siguiente mapa (figura 4). A continuación, se explica su distribución en función del tipo específico de carbapenemasa.

Figura 4: Distribución específica global de carbapenemasas. Tomado de (34).



2.1.1. Carbapenemasas tipo A: KPC

La primera carbapenemasa tipo KPC fue descrita en 2001 en un aislado de *K. pneumoniae* de un paciente ingresado en una unidad de cuidados intensivos de Carolina

del Norte (EE. UU.) en 1996 (23). A principios de 2000 se notificaron más casos de enzimas KPC en el noreste de Estados Unidos, donde este mecanismo de resistencia de convirtió en endémico. Desde entonces, las enzimas KPC se han diseminado en EE. UU., siendo el tipo de carbapenemasa más frecuente en dicho país. Además, las enzimas KPC se han diseminado de forma global, siendo también el tipo predominante de carbapenemasa en Colombia, Argentina, Brasil, Italia, Grecia, Israel y China, además de estar presentes en otros países (21).

2.1.2. Metallo- β -lactamasas.

- NDM

La primera descripción de NDM fue realizada por Yong et al en 2009 en un paciente indio residente en Suecia que había estado previamente ingresado en Nueva Delhi por una infección de herida (28). Poco tiempo después, se demostró la presencia de NDM en múltiples aislados de Enterobacteriales en India, Pakistán, Bangladesh y Reino Unido. NDM es actualmente endémica en el subcontinente indio, con un número significativo de casos en varios países europeos, otras partes de Asia y Oriente Medio (32). En general, la prevalencia de cepas productoras de NDM es mayor en el Sudeste Asiático, Balcanes, Norte de África y Oriente medio (35). Se han descrito también casos en Estados Unidos, la mayoría asociados con viajes desde regiones endémicas, y en prácticamente todos los países del mundo. NDM también se diferencia de KPC en que su transmisión ocurre tanto a nivel hospitalario como comunitario.

- VIM

La primera descripción de carbapenemasa tipo VIM fue realizada por Lauretti et al en 1997 en un aislado de *P. aeruginosa* en Verona (36). Más tarde, en 2003, Miriagou et al (37) describieron una carbapenemasa tipo VIM en un aislado urinario de *E. coli* en Grecia. Desde entonces, las carbapenemasas tipo VIM se han diseminado de forma global tanto en Enterobacterales como en *P. aeruginosa*. Actualmente, VIM es frecuente en Grecia, Italia (donde es más frecuente KPC, pero las metalobetalactamasas producen brotes esporádicos) y Rusia, aunque también se han descrito en otros países (34).

- IMP

Watanabe et al describieron inicialmente la carbapenemasa tipo IMP en un aislado de *P. aeruginosa* en Japón en 1991 (38). Más adelante, en 1999, Koh et al encontraron IMP-1 en una muestra de *K. pneumoniae* en el hemocultivo de un paciente chino ingresado en Singapur (39). Actualmente, IMP es endémica en Japón y Taiwán, aunque también se ha reportado en Asia, Europa, Australia y Estados Unidos (34).

2.1.3. Carbapenemasas tipo D: OXA-48

OXA-48 fue descrita por primera vez en 2004 por Poirel et al en un aislado clínico en Turquía (29), de un paciente con infección urinaria por *K. pneumoniae* MDR. Actualmente, los Enterobacterales productores de OXA-48-like son endémicos en Medio Oriente, India y Norte de África (34). En los últimos años ha sido, en general, la carbapenemasa más frecuente en España, aunque pueda haber centros específicos con mayor frecuencia de otras (40). Además, se han notificado múltiples brotes en Europa y varios casos en Estados Unidos. Debido a que por sí misma no confiere resistencia a

cefalosporinas de tercera o cuarta generación y a su actividad carbapenemasa algo más débil, su detección puede ser más difícil.

3. Reservorios y tipos de transmission

Como ya se ha mencionado, su asociación con la expansión clonal de determinados microorganismos es la causa principal de la diseminación de genes de carbapenemasa, especialmente en el caso de KPC y las MBL, aunque es algo menos significativa en el caso de OXA-48 y OXA-48-like. Se deben considerar varios reservorios dependiendo de la frecuencia con la que se encuentran los microorganismos productores de carbapenemasa en una determinada zona: regiones endémicas o regiones con baja o muy baja prevalencia. En estas últimas, hay que diferenciar entre situaciones de brotes hospitalarios y casos aislados (33).

3.1. Carbapenemasas de tipo A – KPC

En el caso de KPC, se ha considerado que los reservorios principales son los pacientes colonizados ingresados en los hospitales o trasladados desde centros de larga duración, o que sufren reingresos hospitalarios (41). Contamos con pocos estudios de portadores fuera de situaciones de brotes hospitalarios, y los realizados hasta la fecha en EE. UU. y Suiza no han demostrado evidencia de diseminación relevante de KPC en la comunidad. Tampoco hay evidencia de que la diseminación se produzca a través de la cadena alimentaria. Sin embargo, se han documentado algunos casos de pacientes infectados por cepas de *Salmonella* productoras de KPC-2 en EE. UU y Colombia. Además, se ha detectado *E. coli* productora de KPC de forma puntual en un río en Portugal (42), aunque

el origen preciso de este hallazgo es desconocido, y la contaminación ambiental parece ser excepcional.

Se ha descrito que la persistencia de colonización intestinal puede durar hasta un año tras el alta hospitalaria (43); las hospitalizaciones múltiples podrían prolongar la duración de esta colonización, especialmente en el caso de centros de larga estancia (41). Una vez en el hospital, las superficies cercanas a los pacientes colonizados suelen estar contaminadas, sobre todo el área cercana a la cama. Otras localizaciones ambientales podrían servir como reservorios secundarios. En un brote de larga duración, pero de baja tasa de intensidad en Noruega, la colonización persistente de los sumideros de los lavabos contribuyó a perpetuar el brote, que inicialmente se vinculó con un paciente que había sido hospitalizado anteriormente en el extranjero (44).

Además de las manos del personal, la ropa del personal sanitario también podría ser vehículo de transmisión, como se ha demostrado con otros patógenos nosocomiales. En un estudio realizado en Baltimore, el 10% de las interacciones entre el personal sanitario y el paciente ocasionaron contaminación con *K. pneumoniae* productora de KPC de los guantes o batas del personal sanitaria(45).

3.2. Metallo- β -lactamasas

- IMP

En el caso de IMP, los brotes hospitalarios se asocian principalmente con la exposición de pacientes críticos a reservorios ambientales ocultos y principalmente húmedos. Entre los reservorios asociados con las Enterobacteriales productoras de IMP destacan las

duchas en dos unidades de quemados en Australia (46), los desagües de una UCI en España (47), incubadoras en una UCI neonatal en China (48) o ventiladores mecánicos, superficies de UCI y aseos en Túnez (49). Hasta la fecha, la colonización intestinal de IMP en humanos y animales solo se ha identificado esporádicamente, como también ocurre con los alimentos colonizados, sin embargo, se han descrito algunos aislamientos de IMP en ríos de América y Túnez (50).

- VIM

En el caso de VIM puede ser relevante también la colonización intestinal de los pacientes ingresados, pero también en pacientes no ingresados. En una zona de Madrid, coincidiendo con episodios de infección por microorganismos productores de VIM en un hospital de tercer nivel, se encontró una prevalencia del 1% de portadores fecales, lo que demuestra la capacidad de los plásmidos de VIM para diseminarse, incluso entre pacientes no hospitalizados, contribuyendo de esta manera al mantenimiento de los brotes (51). Al igual que otros patógenos nosocomiales, las superficies hospitalarias contaminadas podrían suponer un reservorio relevante (49).

Además, se han detectado Enterobacteriales productoras de VIM en muestras de ríos en Túnez y Suiza(50). En cuanto a la cadena alimentaria, se han aislado cepas tanto de *Salmonella* como *E. coli* productoras de VIM en animales en Alemania (52).

- NDM

Los microorganismos productores de NDM muestran una distribución más ubicua y una diseminación más amplia que otras MBL, incluso en el medio ambiente y la comunidad,

al menos en determinadas áreas geográficas (33). La tasa de portadores de NDM en áreas endémicas como India y Pakistán alcanza cifras del 18% entre los pacientes hospitalizados y 10% en la comunidad. En esta área se recuperaron un gran número de aislamientos positivos para NDM-1 del río Ganges durante las peregrinaciones estacionales. Como consecuencia, se descubrió que la ganadería y las verduras de la India estaban colonizados con cepas de *Salmonella* resistentes a los carbapenémicos (53). Los organismos productores de NDM se han encontrado incluso en muestras tomadas en agua corriente y en sistema de filtro en Nueva Delhi, así como en especies consideradas patógenos comunitarios, como *Salmonella enterica* y *Vibrio cholerae*(54). Además, se han detectado genes de NDM en aguas residuales de varios países, incluyendo China, India y Líbano, algunos de ellos con Enterobacterales pertenecientes a aguas residuales de varios hospitales, lo que puede reflejar la colonización rectal en pacientes hospitalizados (35).

3.3. Carbapenemasa de tipo D – OXA

Los microorganismos productores de enzimas OXA-48 son más frecuentes en la cuenca mediterránea. Al igual que NDM, se han encontrado productores de OXA-48 en muestras ambientales en países endémicos, como en agua de charcos alrededor de Marrakech, lo que provoca mayor probabilidad de infecciones comunitarias y zoonóticas(30). De hecho, en una serie de aislamientos recuperados de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad en Marruecos, casi el 4% eran cepas productoras de OXA-48 (55). La importación desde áreas endémicas está bien documentada, pero también se han descrito grandes brotes que no tienen ningún vínculo conocido con el

norte de África (33). En el caso de OXA-48, la duración de la colonización se desconoce, pero debe desempeñar un papel importante.

4. Impacto clínico y pronóstico de las infecciones por ERC

4.1 Pronóstico global y factores asociados

La evaluación precisa del impacto clínico de las infecciones por ERC, como en el caso de otros microorganismos multirresistentes, no es sencilla. Los pacientes que presentan mayor riesgo de infección por ERC normalmente son aquellos con importante carga de comorbilidades y/o enfermedad aguda grave, muchos de ellos incluso estando en áreas de cuidados intensivos. Todos estos factores por sí mismos se relacionan con un incremento en el riesgo de mortalidad, por lo que son factores de confusión de la posible asociación entre infección por ERC y mortalidad. Por lo tanto, cualquier estimación de la mortalidad directamente atribuible a ERC debe tener en cuenta esta cuestión (11) y realizar un control adecuado de dichos factores de confusión.

Hasta la fecha, los factores asociados al pronóstico de las infecciones por ERC han sido investigados en estudios de calidad muy heterogénea, al provenir principalmente de estudios de cohortes retrospectivos, con potencial riesgo de importantes sesgos de selección e información, así como la falta de un adecuado control del efecto de los factores de confusión (12). En cualquier caso, los factores pronósticos asociados con la mortalidad por infecciones por ERC incluyen una amplia variedad de características relacionadas con el paciente, el tipo de infección, el microorganismo y el tratamiento recibido.

Las variables demográficas descritas normalmente como factores predictores de mortalidad en otros tipos de infecciones, tales como edad avanzada y gravedad de las comorbilidades, también se han reportado en las infecciones por ERC (56). La inmunosupresión se ha relacionado de forma significativa con la mortalidad (6,7): se ha descrito que casi un tercio de los pacientes con infecciones ERC presentan inmunosupresión de base (4). Además, los pacientes con infecciones por ERC suelen estar fuertemente expuestos al sistema sanitario, con ingresos hospitalarios frecuentes y sometidos a procedimientos invasivos, pudiendo incluso requerir cuidados intensivos. La presencia de catéter venoso central se ha asociado con mortalidad en pacientes con infección por ERC (6), así como el ingreso en UCI (57). La infección por ERC se ha reportado en otros grupos vulnerables como población pediátrica con comorbilidad (58) y pacientes quemados (59).

Como decíamos y cabría esperar, muchos de los factores predictores de mortalidad en infecciones por ERC son similares a los factores de riesgo de adquisición de una infección ERC (60): comorbilidades, intubación y uso de catéteres, duración de estancia previa e ingreso en UCI, ventilación mecánica, diálisis, uso previo de carbapenémicos y colonización por ERC, entre otros. De hecho, en la cohorte CRACKLE (5) (Consortium on Resistance against Carbapenems in *Klebsiella* and other *Enterobacteriaceae*), aproximadamente un tercio del riesgo total de mortalidad hospitalaria en pacientes con bacteriemia o neumonía por ERC se explicaba por su riesgo basal de mortalidad secundario a comorbilidad, comparado con pacientes colonizados, pero no infectados por ERC.

La mortalidad de los pacientes que sufren infección por ERC se ha estimado en distintos estudios. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo realizado por Pang et al (4) que incluyó 124 casos de infección por ERC, la mortalidad global fue del 22,6%, siendo mayor en el caso de bacteriemia (45,5%) y neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) (32,3%). En otro estudio retrospectivo observacional realizado por Alexander et al (61), la mortalidad en el día 28 fue del 28,1%. Lo mismo ocurrió en el estudio de Tumbarello et al (62), que describe mortalidad global a los 14 días de hasta 41,1% tras la infección por *K. pneumoniae* productora de KPC. Sin embargo, estos estudios carecen de grupo control, por lo que no es posible calcular el verdadero exceso de mortalidad causado por infección por ERC.

Como decíamos, estimar la mortalidad atribuible en las infecciones por ERC es todo un reto, ya que es difícil diferenciar hasta qué punto la mortalidad es secundaria a la propia infección o a las condiciones basales y gravedad previa del paciente. Por ello es imprescindible contar con un grupo control y garantizar el adecuado control del efecto de las variables confusoras (63), como ya se ha planteado. El grupo control puede conformarse tanto con pacientes con infección por enterobacterales sensibles a carbapenemas (ESC) como con pacientes sin infección. En estos últimos, las diferencias en mortalidad observadas se explicarían, además de por el hecho de presentar un organismo resistente, por la propia infección.

Existen varios metaanálisis que evalúan la mortalidad de las infecciones por ERC, describiendo tasas de mortalidad atribuible entre 21,2% y 44% (57,63). Cabe destacar que en una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Xu et al (57), que incluyó 62

estudios que compararon infecciones causadas por *K. pneumoniae* resistentes y sensibles a carbapenemes, los análisis estratificados encontraron que la mortalidad era mayor en el caso de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas asociado a bacteriemia, ingreso en UCI y trasplante de órgano sólido, mientras que en el caso de infección del tracto urinario complicada (ITUc) la mortalidad fue menor incluso que la de los pacientes con *K. pneumoniae* sensibles a carbapenemas. De estos resultados parece sugerirse que la mortalidad atribuible puede depender de factores como la gravedad basal y el foco de infección. En otro metaanálisis realizado por Martin et al (64) que incluyó 22 estudios, sólo 12 contaban con pacientes con infección por ESC como grupo control. Hay que destacar además que 21 de los estudios incluían pacientes con infección por *K. pneumoniae* y solamente uno *E. coli*, y la mayoría se realizaron sólo en pacientes con bacteriemia. El estudio mostró que la infección por ERC se asocia con un riesgo significativamente mayor de mortalidad global comparado con ESC (OR 3,39; 95% CI, 2,35–4,89), y también en el caso de infecciones causadas por *K. pneumoniae* (OR, 3,22; 95% CI, 2,26–4,57). Finalmente, en otro metaanálisis más reciente (65), se observó nuevamente la asociación entre infección por ERC y mortalidad (OR: 3,73; 95% CI: 2,02-6,88); sin embargo, tras ajustar por algunos factores confusores como la edad, la fuerza de la asociación disminuyó (adjusted OR:2,85 [95% CI: 1,88-4,30]).

Revisando específicamente trabajos recientes que incluyen un grupo control, encontramos que en un estudio con diseño de caso-control-cotrol (6) que incluyó 94 casos de ERC y se compararon con pacientes con ESC y con pacientes con infecciones por organismos distintos a los Enterobacteriales, la tasa de mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en el grupo ERC (57,4%), frente a los controles (16,1% en ESC

y 7,2% en otros microorganismos, $p < 0,001$ en ambos casos). Sin embargo, hay que tener en cuenta que tanto ESC como los pacientes del grupo de control sólo se aparearon con los casos por el centro y el periodo de tiempo, sin proporcionar otros análisis para controlar la confusión, por lo que debe ser interpretado con cautela. En otro estudio reciente (66) también con diseño caso-control-control, se aparearon 80 pacientes con ERC con pacientes con ESC y sin infección (proporción 1:1:3) en función de servicio hospitalario y tiempo de ingreso previo. Después de ajustar las diferencias en según el tratamiento antibiótico recibido, no se encontró diferencia significativa en todas las causas de mortalidad hospitalaria.

Por tanto, con los datos presentados, podemos concluir que es probable que las infecciones por ERC se asocien con mayor mortalidad, pero las limitaciones metodológicas de los estudios y la existencia de datos contradictorios indican que la mortalidad atribuible a las infecciones por ERC no está en absoluto esclarecida (67).

Las infecciones por ERC presentan no solamente una elevada mortalidad intrahospitalaria, sea ésta directamente causada o no con la infección, sino también tasas significativas de ingreso en UCI y estancias hospitalarias prolongadas. Así, la duración media de hospitalización en las infecciones por ERC se ha situado entre 11,3-14,7 días (4,5,15,61), y duración media de ingreso en UCI entre 5 y 8 días (4,6,61). Además, las infecciones por ERC muestran una baja tasa de erradicación microbiológica tras el tratamiento (52,3%) (61). En cualquier caso, insistimos en la importancia de contar con grupos control que permitan estimar el impacto añadido de la resistencia a carbapenemas.

Se han descrito mayores tasas de mortalidad en infecciones por EPC con respecto a ERC no productores de carbapenemasas (67) una vez ajustado por gravedad de la infección, comorbilidades y tratamiento antibiótico administrado, lo que plantea la duda sobre si este hecho puede ser secundario a una mayor virulencia de los aislados productores de carbapenemasas. Sin embargo, en un segundo estudio retrospectivo (68) que evaluó la mortalidad en infecciones ERC bacteriémicas según si se trata de EPC o no, tras ajustar por tratamiento renal sustitutivo y tratamiento antibiótico adecuado, encontraron que la bacteriemia por ERC no productor de carbapenemasa presentaba mayor probabilidad de mortalidad, comparado con EPC, por lo que, de nuevo, es un tema no resuelto. Por tanto, no está claro si existen diferencias en el pronóstico según el mecanismo de resistencia o la especie del microorganismo responsable.

Con respecto al impacto específico del tipo de carbapenemasa, la información es limitada. En un estudio retrospectivo (69) se incluyeron 859 pacientes hospitalizados con infección por Enterobacterales productores de KPC o de NDM. La mortalidad en el día 30 de los pacientes con infección por KPC fue significativamente mayor que la de aquellos con NDM (17% [81/475] frente a 9% [33/384]; $p < 0,001$). En los análisis multivariantes, la infección por KPC continuaba siendo factor de riesgo independiente de mortalidad en el día 30 (HR ajustada, 1,69; IC 95% 1,02–2,79, $P = 0,04$).

La información sobre el impacto de control del foco y del tratamiento de soporte también es limitada como factor predictor en infecciones por ERC, lo comentaremos en el apartado específico.

4.2 Costes relacionados con la infección por ERC

En cuanto a los costes, un estudio realizado en Estados Unidos (14) desarrolló un modelo para calcular el coste hospitalario de las infecciones por ERC, encontrando que era mayor que el de cualquier enfermedad crónica, ascendiendo de forma proporcional a la incidencia de ERC, con aumentos de 2,0, 3,4 y 5,1 veces con tasas de incidencia de 6, 10, y 15 por 100,000 habitantes, respectivamente. En un estudio de pacientes con infecciones por gram negativos resistentes a carbapenémicos (Enterobacterales, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*) en el que se incluyeron 221 pacientes apareados con pacientes con infección por bacterias sensibles, el coste hospitalario en los primeros fue más del doble que en los controles (49,537 £ [RIQ 15,753-118,684] vs 19,299 £ [RIQ 6881-45,699] <0,0001). (13). Otro estudio (15), que evaluó pacientes con neumonía e ITUc por ERC, estimó que los costes asociados a la infección por ERC eran significativamente mayores que en la infección por ESC (38,494 \$ vs 20,601 \$). En el caso de España, se calcula que las infecciones por BGN-CR en general presentaron un coste sanitario en 2017 de 472 millones de euros (16).

4.3 Impacto por tipos de infección

Las ITUc son, en general, las infecciones más frecuentes entre las causadas por ERC, y también las que presentan mejor pronóstico en comparación con otros focos, mientras que, aunque menos frecuentes, las bacteriemias de otros orígenes y las neumonías se asocian a mayores tasas de fracaso de tratamiento y de mortalidad cruda, hasta del 45,5% en el caso de las bacteriemias y del 32,3% en el caso de neumonía asociada a ventilación mecánica (4,56,70,71). En general, los estudios que evalúan la mortalidad

asociada a la infección intraabdominal (72,73) y respiratoria (74) son escasos. A continuación, detallaremos aspectos específicos de cada tipo de infección.

4.3.1. Infección urinaria complicada (ITUc).

Las ITUc se encuentran entre las infecciones bacterianas más frecuentes, siendo una de las causas principales de ingreso hospitalario y de uso de antibiótico en pacientes con anomalías urinarias funcionales o estructurales (71). De hecho, el aislamiento de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos se produce con mayor frecuencia en muestras urinarias (75). En este escenario la resistencia antibiótica se ha convertido en un problema significativo dado que los pacientes con ITUc suelen recibir tratamiento antibiótico empírico, ejerciendo presión selectiva y favoreciendo la diseminación de microorganismos multirresistentes. En contexto de infección urinaria, es necesario tener en cuenta que el aislamiento de ERC en urocultivo no necesariamente refleja una infección, ya que la bacteriuria asintomática por ERC es muy frecuente: en un estudio (76) de 105 pacientes con aislamiento en muestras urinarias de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, el 80% presentaban bacteriuria asintomática.

Los factores relacionados con ITUc por ERC encontrados en estudios previos son, en general, similares a los encontrados para otros microorganismos multirresistentes: género masculino, adquisición nosocomial, presencia de catéter urinario, ITUc en el año anterior y uso previo de antibióticos (71). En más de la mitad de los pacientes, la infección está causada por *K. pneumoniae* (55,6%), seguido por *E. coli* (27,8%) y *E. cloacae* (27,8%) (4).

Los estudios publicados muestran que las ITUc por ERC en general tienen una presentación menos grave y con menor duración media de ingreso que otras infecciones por ERC (4), además de tasas de curación clínica más elevadas, de entre el 88,6 y el 90% (4,76). Con respecto a la mortalidad, la información específica para ITUc es escasa y muestra datos contradictorios. En un estudio prospectivo observacional (5) en el que se incluyeron pacientes ingresados con infección urinaria (complicada o no, incluyendo también bacteriuria asintomática) por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos se describió una tasa de mortalidad a los 30 días del 7%. Sin embargo, en un estudio retrospectivo (15), la mortalidad de pacientes hospitalizados por ITUc por ERC fue significativamente más elevada que la causada por Enterobacterales sensibles (12,4% vs 8.9%, $p=0,002$), además de presentar mayor estancia media (16 vs 9 días, respectivamente).

4.3.2. Neumonía

La neumonía representa un gran problema de salud a nivel global, ya que supone, aproximadamente, sobre el 20% de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. En general, la incidencia de neumonía nosocomial oscila entre 5-20 casos para cada 1,000 ingresos hospitalarios, y aproximadamente un tercio de los casos consisten en NAVM, que aparecen entre 9-40% de los pacientes intubados. La neumonía se asocia con alta tasa de mortalidad (20–60%) y con incrementos significativos de estancia hospitalaria y gastos asociados (74). Desde el punto de vista microbiológico, la epidemiología puede variar según las diferentes localizaciones, pero el papel de Enterobacterales, especialmente *K. pneumoniae*, está bien establecido (74). En este

contexto, la aparición de infecciones por ERC ha supuesto un problema alarmante, principalmente debido a la escasez de alternativas terapéuticas. El patógeno más frecuentemente aislado es *K. pneumoniae* (85,7% en el caso de neumonías nosocomiales y 90% en NAVM), seguido de *E. cloacae* (4,8% neumonía nosocomial y 5% en NAVM), y *P. mirabilis* (4,8% en neumonía nosocomial y 5% en NAVM). Otros patógenos menos frecuentes son *S. marcescens* y *K. aerogenes* (61)

No está clara la verdadera tasa de mortalidad relacionada con estos síndromes, ya que los datos son contradictorios y variables. Por un lado, la mortalidad global de la neumonía nosocomial se describe entre 13%-34% (4,5,15), siendo mayor en el caso de NAVM producida por *K. pneumoniae* productor de KPC, en la que se ha descrito una mortalidad del 41% (77). Un estudio retrospectivo (61) mostró que tanto la neumonía nosocomial como la NAVM por ERC tienen una tasa similar de mortalidad en el día 28 (33,3% y 35%, respectivamente), en la estancia hospitalaria (11,7 y 12,4 días, respectivamente) y en curación clínica (42,9% y 45%). Sin embargo, en el caso de NAVM por ERC, la duración media de ingreso en UCI fue más prolongada (14,1 días vs 7,7 días en neumonía nosocomial).

4.3.3. Infección intraabdominal.

Las infecciones intraabdominales (IIA) constituyen una amplia variedad de subtipos específicos, desde apendicitis y colecistitis no complicadas hasta infecciones postquirúrgicas, con formación de colecciones y peritonitis secundaria. Se clasifican por lo tanto en complicadas y no complicadas. Las IIA complicadas se extienden hasta la cavidad peritoneal como resultado de perforación del tracto digestivo, conllevan la

formación de abscesos y peritonitis y requieren intervención quirúrgica, además de tratamiento antibiótico (78).

El manejo de pacientes con IIA por microorganismos multirresistentes (MDR) suele precisar de la participación de múltiples disciplinas médicas (73). El control de foco inadecuado, la falta de control del proceso digestivo subyacente y/o el tratamiento antibiótico inadecuado son causas de fracaso terapéutico. Estas infecciones suelen ser polimicrobianas, incluyendo gram negativos aerobios facultativos, gram positivos aerobios y bacterias anaerobias. Los Enterobacteriales son los patógenos más a menudo aislados, especialmente *E. coli* y *K. pneumoniae* (79). Determinados clones virulentos de *K. pneumoniae* se han descrito en particular como un agente causal emergente e importante de infecciones intraabdominales complicadas, como ocurre con los aislados hipermucosos causantes de abscesos hepáticos (73) en regiones de Asia.

En el caso de las IIA por ERC, la información sobre su prevalencia y pronóstico es limitada (73,80–82). Se ha descrito una mortalidad en el día 28 significativamente mayor que en infecciones por aislados no ERC (31,3% vs 9%, respectivamente, $p < 0,001$) (83). De nuevo, el insuficiente control de la confusión hace que los datos deban ser tomados con precaución. En una serie retrospectiva de pacientes con pancreatitis necrotizante sobreinfectada por ERC, la mortalidad fue del 50,7% (84).

Como hemos comentado, el adecuado control del foco es clave. En un estudio retrospectivo (83), el control inadecuado del foco se asoció de forma significativa con el

posterior desarrollo de infección IIA por ERC (OR 4,72; IC 95%: 1,752–13,071 p=0,002) y con mortalidad intrahospitalaria por ERC (OR 2,861, IC 95%: 1,420–5,761 p=0,003).

4.3.4. Otras infecciones

Aunque con menor frecuencia, se han descrito infecciones de piel y partes blandas (PyPB) y del sistema nervioso central causadas por ERC. Los datos son escasos; se describe una mortalidad hospitalaria en el caso de PyPB de hasta 16%, precisando más de la mitad de los pacientes mayor continuación de cuidados tras el alta (85).

4.3.5. Bacteriemia

La bacteriemia por ERC, además de poder ser de foco desconocido, habitualmente es secundaria a alguno de los focos anteriormente descritos, y ha sido más estudiada respecto al pronóstico. Así, los distintos estudios han mostrado que la bacteriemia por ERC se relaciona con tasas extremadamente altas de mortalidad (entre 30-80%) (67,86). El hallazgo de ERC en sangre suele conferir peor pronóstico con respecto a infecciones por ERC en otras localizaciones (87). En un metaanálisis (63) se describió el doble de mortalidad para las infecciones bacteriémicas por ERC respecto a ESC.

En general, *K. pneumoniae* es el patógeno más frecuentemente aislado, presente en el 76-81,8% de los pacientes con bacteriemia por ERC, seguido por *E. cloacae* (9,1%-19%), *E. coli* (9,1%) y *Citrobacter* spp. (3%) (4,67). Entre los principales factores de riesgo para desarrollo de bacteriemia por ERC se incluyen el uso previo de antibióticos, especialmente fluorquinolonas y β -lactámicos, la exposición a procedimientos invasivos, el ingreso en UCI, exposición a ambientes sanitarios y la comorbilidad subyacente (68)

Cabe destacar que los pacientes hospitalizados portadores asintomáticos de EPC suponen un reto en este ámbito, ya que el estado de portador suele preceder y normalmente incrementar el riesgo de desarrollo de infección bacteriémica por estos patógenos (88). En un estudio prospectivo multicéntrico que evaluó la incidencia y los factores de riesgo para desarrollar bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos en pacientes portadores rectales, se describió una tasa de desarrollo de infección del 7,8%, con una mediana de 19 días desde el primer cultivo de vigilancia rectal positivo, siendo factores de riesgo el ingreso en UCI, los procedimientos abdominales invasivos, quimioterapia y radioterapia y número de sitios colonizados(88).

Un estudio realizado por Tumbarello et al (62) mostró, en el caso de *K. pneumoniae* productora de KPC, que los pacientes con infección bacteriémica mostraban mayor mortalidad a los 14 días que aquellos con infección no bacteriémica (38,7% frente 24,3%, respectivamente, $p=0,001$). Otros factores predictores independientes de mortalidad a los 14 días fueron el shock séptico, el tratamiento empírico inadecuado, la enfermedad renal crónica, APACHE-II elevado y la resistencia a colistina. En un trabajo retrospectivo (89) que incluyó 179 casos de infección por ERC, la mortalidad de los pacientes coinfección bacteriémica fue mayor que en las no bacteriémicas (22,7% vs 14,6%), y en el análisis multivariante la presencia de bacteriemia fue un factor de riesgo para mortalidad día 28 (OR 3,49; IC 95% 1,02-12, $p=0,046$), junto con neoplasia de órgano sólido metastásica y ventilación mecánica.

Los factores de riesgo de mortalidad descritos en pacientes con bacteriemia por ERC (86) incluyen una puntuación elevada en el *score* de Pitt y la inmunosupresión (7). También

se ha descrito que una CMI de meropenem ≥ 8 mg/L se asocia con mayor mortalidad a los 30 días (6). El adecuado control del foco y el tratamiento empírico correcto parecen comportarse como factores protectores frente a mortalidad en el día 30 (90).

Por último, parece que las bacteriemias causadas por ERC presentan una duración media de ingreso hospitalario era larga (mediana 14,6 días), con ingreso en UCI prolongado (mediana 9,2 días) (4).

5. Tratamiento de las infecciones por ERC

5.1. Fármacos activos

Como hemos comentado, las ERC suelen ser resistentes a los antibióticos usados empíricamente de primera línea frente a gram negativos, como las cefalosporinas, los β -lactámicos asociados a inhibidores de β -lactamasas, los carbapenémicos y las fluorquinolonas. El reciente desarrollo de algunos fármacos nuevos activos frente a determinadas ERC ha aliviado esta situación sólo en parte.

5.1.1. Fármacos "clásicos"

Hasta el desarrollo y comercialización de nuevas moléculas, se han tenido que usar regímenes de tratamiento con antibióticos "clásicos" considerados de segunda línea como colistina, aminoglucósidos, fosfomicina o tigeciclina, tanto en monoterapia como en terapia combinada (62,91,92), con resultados frecuentemente contradictorios.

La percepción de una menor eficacia de la esperada con el uso de estos fármacos en monoterapia aumentó el interés por el estudio de tratamientos combinados en la

búsqueda de efecto sinérgico (93). No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen el potencial beneficio del tratamiento combinado sobre la monoterapia específicamente en pacientes con infecciones por ERC. Tras varios estudios con resultados contradictorios, los resultados de un estudio observacional internacional (94) sugieren que el tratamiento combinado sólo mejora la supervivencia en pacientes con alta probabilidad de mortalidad basado en la escala de mortalidad INCREMENT-EPC. En cualquier caso, no es posible aportar conclusiones específicas acerca del esquema combinado más apropiado para pacientes con infecciones invasivas, dada la falta de ensayos clínicos, la gran variedad de combinaciones usadas y la heterogeneidad de la sensibilidad a estos fármacos en los aislados de ERC. Por otra parte, la monoterapia puede ser suficiente en pacientes de bajo riesgo (12).

5.1.1.1 Colistina

Las polimixinas E (colistina) y B han supuesto una opción fundamental para el tratamiento de infecciones por ERC, ya que cierta frecuencia estaba entre los escasos fármacos activos disponibles (12). A pesar de que hay datos que sugieren que colistina presenta mayor nefrotoxicidad que polimixina B, y que recientes recomendaciones prefieren polimixina B para el tratamiento de infecciones invasivas, reservando colistina para infecciones urinarias bajas (95), existe más información sobre colistina en el tratamiento de infecciones por ERC al no estar disponible aquella en muchos países.

Existe controversia sobre si la eficacia de colistina en monoterapia es menor que cuando se usa en combinación con otros fármacos activos. En un metaanálisis de estudios observacionales, Zusman et al (96) observaron que el tratamiento en monoterapia con

polimixina para infecciones provocadas por bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos se asociaba de forma significativa con mayor mortalidad frente el tratamiento combinado de un carbapenémico más polimixina. En la cohorte INCREMENT (94) el tratamiento en monoterapia con colistina se asoció con mayor mortalidad al compararlo con tratamientos combinados que incluían tigeciclina, colistina y carbapenémicos solamente en el grupo de alto riesgo de mortalidad (INCREMENT score >7). Un ensayo clínico aleatorizado (92) que evaluó la eficacia de colistina en monoterapia frente colistina en combinación con meropenem para el tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes, aunque la extrapolación de estos datos a ERC es limitada dado que solamente el 18% de los pacientes tenía infección por ERC, siendo la mayoría infecciones causadas por *A. baumannii*. De forma general, los antimicrobianos que más frecuentemente se han asociado a colistina en los tratamientos combinados han sido carbapenémicos, tigeciclina, aminoglicósidos y fosfomicina, aunque puede existir riesgo de nefrotoxicidad en el tratamiento combinado de colistina y aminoglucósidos.

Aunque se aprecia un incremento en la tasa de resistencias frente a colistina, con brotes de ERC resistentes a colistina en diferentes partes del mundo, y a pesar de la aparición de nuevas moléculas activas, colistina podría seguir siendo útil para el tratamiento de determinadas infecciones por ERC. En el caso de pacientes con bajo riesgo de mortalidad en base a la localización de la infección, su gravedad y ausencia de comorbilidades, o escalas validadas como el INCREMENT-EPC score(94), cabe preguntarse si las nuevas moléculas como ceftazidima-avibactam o meropenem-vaborbactam aportan un claro

beneficio sobre colistina o si, por el contrario, deberían quedar reservadas para casos más graves y complejos. En este escenario, el tratamiento en monoterapia con colistina puede ser una alternativa, especialmente en pacientes con ITU.

En el caso de pacientes con alto riesgo de mortalidad, los datos de grandes estudios observacionales y ensayos aleatorizados sugieren que colistina es inferior a los nuevos fármacos, como se comenta más adelante. De todas formas, cabe recordar que los nuevos fármacos, con la excepción de cefiderocol, no presentan en general actividad frente a microorganismos productores de MBL por lo que el uso de colistina puede seguir siendo necesario en estos casos.

Las recomendaciones de la IDSA (97) relegan el uso de colistina a los casos de cistitis no complicada en la que no existan otras alternativas, mientras que las guías recientes europeas (98) recomiendan el uso de colistina como tratamiento combinado en infecciones graves cuando no están disponibles los nuevos antibióticos o en monoterapia en caso de infecciones no graves en pacientes de bajo riesgo como práctica ahorradora de los nuevos fármacos.

5.1.1.2. Tigeciclina

Tigeciclina, al no ser un β -lactámico, no se afecta por la producción de carbapenemasas; no tiene actividad frente a *Proteus* spp. o *P. aeruginosa*. Está aprobada para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas e intraabdominales. Tanto la FDA como la EMA han emitido alarmas sobre la asociación de este fármaco encontrada en metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados con mayor riesgo de mortalidad (99–101),

recomendando evitar el uso del fármaco excepto en situaciones donde no existen otras opciones. Esto puede deberse a que las concentraciones alcanzadas en el sitio de infección pueden ser más bajas que las deseadas con la dosis estándar (100 mg dosis de carga, seguido de 50 mg/12 h), especialmente en los casos de neumonía nosocomial (102), ITUc (103) o bacteriemia (104). Por lo tanto, se pueden plantear dosis más elevadas en infecciones graves, especialmente en neumonías y en infecciones bacteriémicas.

Un metaanálisis incluyó 21 estudios observacionales comparando el pronóstico del uso de tigeciclina frente a otros agentes antimicrobianos en el tratamiento de infecciones por ERC (105). Este estudio concluyó que la eficacia de tigeciclina es similar a la de otros antibióticos “clásicos”. Además, sugiere que el tratamiento combinado o su uso a altas dosis en monoterapia pueden ser más efectivos en el tratamiento de estas infecciones. Por tanto, tigeciclina podría ser una opción para el tratamiento combinado con otros fármacos (como colistina) para pacientes con microorganismos resistentes a todos los β -lactámicos. En este sentido, existen dos estudios *in vitro* que muestran mayor actividad bactericida de colistina más tigeciclina en comparación con las monoterapias (106,107). Este efecto también se ha descrito en modelos *in vivo* (108). En el grupo de pacientes de bajo riesgo, tigeciclina en monoterapia puede ser una opción adecuada para tratar infecciones de PyPB o IIA. Las guías europeas actuales de tratamiento desaconsejan el uso de tigeciclina tanto para bacteriemia como para neumonía. En caso necesario, se precisan dosis más elevadas de antibiótico (98). Por otro lado, las guías de la IDSA (97) posicionan tigeciclina para la infección intraabdominal, en caso de no disponibilidad de nuevos antibióticos.

5.1.1.3. Aminoglucósidos

La tasa de resistencia a aminoglucósidos en los aislados de ERC es variable y depende de la epidemiología local. Su resistencia suele estar relacionada con enzimas modificadoras de aminoglucósidos, que pueden conferir resistencia sólo a determinados fármacos, aunque la presencia de metiltransferasas-16S ribosomales (que afecta a todos los fármacos de esta familia) está aumentando, especialmente en aislados productores de NDM (109). Cuando son activos, los aminoglucósidos, tanto en monoterapia como más frecuentemente en combinación, son una opción potencialmente efectiva frente a ERC, aún en el caso de resistencia a colistina (110,111). Así, se han asociado de forma independiente a una mayor tasa de aclaramiento microbiológico en la bacteriuria por *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos en comparados con tigeciclina y polimixina B (112). En algunos estudios, los aminoglucósidos en combinación mostraron mayor actividad bactericida en comparación con monoterapia, aún en presencia de aislados con CMI elevadas a los mismos (113,114).

Sin embargo, existen pocos estudios que aporten datos clínicos sobre combinaciones de aminoglucósidos específicas. González-Padilla et al (110) estudiaron 50 pacientes con sepsis por *K. pneumoniae* productora de KPC resistente a colistina. En el modelo multivariante, el uso de gentamicina (al que los microorganismos eran sensibles) se asoció de forma independiente con menor mortalidad en el día 30. Otro estudio (111) concluyó que los clínicos pueden considerar el uso de aminoglucósidos (especialmente en combinación) en bacteriemia por *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos si los aislados son sensibles y los focos de infección pueden lograr objetivos farmacocinéticos.

En ambos estudios el descenso de mortalidad global parecía estar asociado a una CMI de aminoglucósidos baja.

Como es el caso de otros tratamientos usados para las infecciones por ERC, parece importante utilizar dosis adecuadas de aminoglucósidos (5-7 mg/kg/día para gentamicina y tobramicina, 15-20 mg/kg/día para amikacina), ya que de otra manera pueden ser insuficientes según el objetivo PK/PD (115). Un estudio realizado por Allou et al (116) mostró que una dosis de carga de 30 mg/kg de amikacina conseguía el objetivo farmacocinético en el 81,2% de los casos, pero que la sobreexposición al fármaco se asociaba potencialmente con mayor mortalidad. Por lo tanto, la dosificación de aminoglucósidos debe realizarse cuidadosamente y valorar dosis en el límite superior de lo recomendado solo en ausencia de otras alternativas, en pacientes en shock séptico y en la neumonía nosocomial.

En base a los datos mencionados, el uso de aminoglucósidos se debería restringir al tratamiento de ITUc; en el caso de infecciones graves, en caso de que las nuevas moléculas no estén disponibles, puede considerarse su asociación con colistina (la nefrotoxicidad de ambos fármacos puede sumarse) o fosfomicina. Las guías de la IDSA (97) recomiendan el uso de aminoglucósidos solamente en el caso de que no haya agentes de primera línea disponibles en el caso de cistitis no complicada, en dosis única diaria.

5.1.1.4. Fosfomicina

Fosfomicina muestra actividad *in vitro* frente a una importante proporción de ERC (117,118), lo que ha despertado el interés por este fármaco (119,120). Sin embargo, está disponible para su uso intravenoso en pocos países. El mayor problema de fosfomicina es el desarrollo de resistencia (o la selección de subpoblaciones resistentes preexistentes) durante el tratamiento (118).

La experiencia clínica publicada en el tratamiento de ERC con fosfomicina es limitada. El mayor estudio lo realizaron Pontikis et al (121) en 48 pacientes críticos con infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa y *P. aeruginosa* (especialmente NAVM y bacteriemias) tratados con fosfomicina en combinación con colistina o tigeciclina, con una tasa de éxito del 54,2% y de mortalidad día 28 del 37,5%, y con desarrollo de resistencia frente a fosfomicina en 3 de los pacientes. La falta de grupo comparador limita la relevancia de este estudio. Actualmente las guías europeas no establecen recomendaciones específicas para el uso de fosfomicina en monoterapia (98).

5.1.1.5. Temocilina

Temocilina es activa frente a una pequeña proporción de ERC productores de KPC (122,123), y además es estable frente BLEE y AmpC. Sin embargo, se carece de experiencia clínica.

5.1.1.6. Aztreonam

Aztreonam no es buen sustrato para la acción hidrolítica de las MBL (124), mostrando en modelos animales eficacia frente a aislados productores de estas enzimas (VIM y NDM) sensibles a aztreonam(125,126). Ceftazidima-avibactam carece de actividad frente a los productores de MBL (127–129) (28); sin embargo, la combinación de aztreonam y avibactam puede ser una opción, dado que avibactam inhibiría las enzimas tipo BLEE y/o AmpC que suelen coproducir estos microorganismos (130–132). Falcone et al (133) evaluaron de forma observacional la eficacia de la combinación de ceftazidima-avibactam y aztreonam en el tratamiento de bacteriemias por Enterobacterales productores de MBL. Encontraron que el grupo que recibió tratamiento combinado con ceftazidima-avibactam y aztreonam presentaron menor mortalidad el día 30 que los que recibieron tratamientos alternativos considerados activos (19,2% vs 44%, respectivamente). No existe en la actualidad experiencia clínica evaluando el uso en monoterapia de aztreonam en infecciones causadas por ERC productoras de MBL que sean sensibles a este fármaco.

5.1.2. Fármacos nuevos

En los últimos años se han realizado importantes esfuerzos para desarrollar moléculas activas frente a ERC (134,135) Desde 2010, la FDA y la EMA han aprobado 6 nuevos antibióticos con actividad frente ERC (136). De estos, hacemos una mención especial para los nuevos β -lactámicos con inhibidor de β -lactamasas ya desarrollados o que están en fase de desarrollo (137).

5.1.2.1. Ceftazidima/avibactam

Esta combinación presenta actividad frente a las β -lactamasas de clase A, C y algunas D, pero no frente a las MBL (138). Se ha aprobado para IIAc junto con metronidazol, ITUc incluyendo pielonefritis, y más recientemente, neumonía nosocomial y asociada a ventilación mecánica (139–142).

Se han publicado muchos estudios observacionales (aunque no ensayos aleatorizados) sobre la eficacia de ceftazidima-avibactam en el tratamiento de infecciones por ERC. Algunos estudios se han centrado en pacientes con bacteriemia (143) mientras que otros se centran en otros tipos de infección(144–146). En un estudio publicado por Shields et al (145) se utilizó este fármaco en 77 pacientes con infección por ERC. Las tasas de éxito fueron menores en neumonías y mayores para bacteriemia e ITU. Además, la neumonía y la terapia de reemplazo renal se asociaron con desarrollo de resistencia. Sousa et al (146) realizaron un estudio observacional para evaluar la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam en infecciones por EPC productoras de OXA-48. En el análisis multivariante, el único factor de riesgo para mortalidad fue presentar un INCREMENT score >7. No se encontró asociación entre mortalidad y el uso de ceftazidima-avibactam en monoterapia.

En cuanto a estudios comparativos, Van Duin et al (144) compararon ceftazidima-avibactam con colistina (mayoritariamente combinada con otros fármacos) en un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico de infecciones por EPC, mostrando en análisis basados en *propensity score* que los pacientes tratados con ceftazidima-avibactam presentaban menor mortalidad. Tumbarello et al también compararon

ceftazidima-avibactam con colistina en pacientes con bacteriemia por ERC (143), identificando que el tratamiento con ceftazidima-avibactam fue el único factor predictor independiente de supervivencia en los análisis ajustados. En otro estudio (147) en el que se incluyeron 339 pacientes con infección por EPC, ceftazidima-avibactam se asoció con mayor supervivencia en el análisis multivariante. En pacientes con INCREMENT-EPC score <7, ceftazidima-avibactam se asoció con menor mortalidad comparado con el mejor tratamiento disponible. Sin embargo, se describieron aparición de resistencias durante el tratamiento.

A falta de ensayos aleatorizados, y basándonos en estos resultados, podemos concluir que ceftazidima-avibactam probablemente representa una adecuada opción de tratamiento de infecciones por ERC productoras de OXA-48 y KPC. Sin embargo, no debe usarse de forma indiscriminada debido a problemas relacionados con aparición de resistencias durante el tratamiento (147,148). Por último, no está claro si este agente debe ser utilizado en monoterapia o en combinación con otros antimicrobianos en infecciones graves. Por lo tanto, se necesitan ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que evalúen la eficacia de utilizar ceftazidima-avibactam tanto en combinación como en monoterapia.

5.1.2.2. Meropenem-vaborbactam

Vaborbactam es un inhibidor borónico cíclico de β -lactamasas que inhibe enzimas de clase A (incluyendo KPC) y C de la clasificación de Ambler (149). Sin embargo, no inhibe las MBL ni OXA-48 (150). La adición de vaborbactam mejora de forma significativa la actividad de meropenem frente a la mayoría de las especies de Enterobacterales,

dependiendo en la ausencia o presencia de enzimas β -lactamasa (151). Así, Castanheira et al (152) evaluaron la actividad de meropenem-vaborbactam frente a EPC; mostrando actividad frente al 99,6% de los aislados de Enterobacterales estudiados con concentraciones ≤ 8 mg/L. Los aislados productores de KPC se inhibieron con concentraciones ≤ 2 μ g/mL. Sin embargo, también se han descrito aparición de resistencias a este fármaco (153).

Un pequeño ensayo aleatorizado (TANGO II) (154), evaluó la eficacia y seguridad de meropenem-vaborbactam frente la mejor terapia disponible en infecciones por ERC. La tasa de curación clínica fue significativamente mayor en pacientes que recibieron meropenem-vaborbactam. La mortalidad fue numéricamente menor mortalidad en los pacientes que recibieron meropenem-vaborbactam, aunque la diferencia no fue significativa.

5.1.2.3. Imipenem-relebactam

Imipenem-relebactam es la combinación de un carbapenémico (imipenem) y un inhibidor de β -lactamasas de clase A y B (relebactam), aprobado para el tratamiento de infección urinaria complicada, la infección intraabdominal (157), y la neumonía nosocomial y asociada a ventilación mecánica (155). Relebactam es capaz de restaurar la actividad de imipenem en Enterobacterales productores de carbapenemasa tipo KPC (156). Sin embargo, carece de actividad contra OXA-48 o MBL.

Se ha publicado un pequeño ensayo aleatorizado en infecciones por gram negativos con sensibilidad reducida a imipemem, en comparación con imipenem más colistina; la

mayoría de las infecciones estaban causadas por *P. aeruginosa* (156). No se encontraron diferencias relevantes. Actualmente las guías europeas (98) de tratamiento de infecciones por ERC no establecen ninguna recomendación específica para el uso de este fármaco en monoterapia.

5.1.2.4. Cefiderocol

Cefiderocol es una cefalosporina que contiene un agente sideróforo, recientemente aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de infecciones urinarias y en 2020 para el tratamiento de neumonía(157). Presenta actividad frente a productores de β -lactamasas de clase A, B, C y D de Ambler, siendo activo frente a Enterobacterales, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *S. maltophilia* multirresistentes. Un ensayo aleatorizado realizado por Bassetti et al (158) evaluó la eficacia de cefiderocol frente al mejor tratamiento disponible. La población incluida era muy heterogénea: el 46% de los pacientes presentaban infección por *A. baumannii* y aproximadamente solamente un tercio de los pacientes presentaba infecciones por ERC (especialmente *K. pneumoniae*). En el caso de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, las tasas de curación clínica en infecciones por ERC fueron similares en ambos grupos (24% vs 25%, respectivamente).

5.2. Manejo: control del foco y tratamiento de soporte

El adecuado control del foco es, en las infecciones en general y en las infecciones graves en particular, un aspecto clave en el ámbito de la infectología; de hecho, se incluye en las recomendaciones de la *Surviving Sepsis Campaign* (159), y es conocido como un factor importante para el éxito clínico en las infecciones intraabdominales (81,160). En

general, los procedimientos complementarios realizados para el adecuado control del foco de la infección (retirada de vías y catéteres con infección asociada, desbridamiento, drenaje de abscesos, otros procedimientos quirúrgicos) se han asociado con una respuesta clínica favorable y un incremento en la supervivencia (56). Sin embargo, el impacto relativo del control del foco y el tratamiento antimicrobiano en la mortalidad en pacientes con infecciones por ERC no está bien establecido. Probablemente, debido a las limitaciones del tratamiento antibiótico para el tratamiento de las infecciones por ERC, la capacidad de realizar un adecuado control del foco adquiere especial relevancia para la supervivencia del paciente.

En un estudio observacional retrospectivo realizado en Singapur (161) que incluyó 155 pacientes con diferentes infecciones por ERC, el adecuado control del foco se asoció con una menor mortalidad en el día 30 con respecto a aquellos pacientes sin adecuado control del foco. Sin embargo, el estudio no incluyó pacientes con infecciones por ESC, por lo que el impacto diferencial en ERC no se pudo analizar, y no evalúa la mortalidad en función del tipo de síndrome clínico. Con respecto a los pacientes críticos, un estudio observacional (162) evaluó específicamente la importancia del control del foco, siendo de nuevo un factor protector frente a mortalidad en el día 30, además de tratamiento vasoactivo y antibiótico adecuado. Con respecto a bacteriemia, un estudio retrospectivo publicado recientemente (86) que incluyó 187 pacientes con infecciones bacteriémicas por ERC mostró, mediante análisis multivariante, que el adecuado control del foco y el tratamiento empírico correcto son factores protectores de mortalidad en el día 30. También se ha evaluado el control del foco en pacientes con bacteriemia por Enterobacteriales productores de MBL. En un estudio prospectivo llevado a cabo por

Falcone et al (133), se incluyeron 102 pacientes, valorando la mortalidad en aquellos que reciben tratamiento con ceftazidima-avibactam en combinación con aztreonam frente a otros fármacos. En el primer grupo, en el 65% de los pacientes se consigue un control del foco adecuado, siendo del 48% en aquellos que reciben otros tratamientos. Sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística y tampoco se evaluó el impacto específico del control del foco en análisis multivariantes. En un estudio retrospectivo en IAI realizado por Liu (83), un control del foco inadecuado se asoció de forma significativa tanto con posterior desarrollo de infección IAI por ERC como con mortalidad intrahospitalaria por ERC.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

Los Enterobacterales resistentes a carbapenémicos suponen un serio problema de salud pública debido a las escasas alternativas terapéuticas, su elevada morbimortalidad y su rápida diseminación en todo el mundo (1,2,8). Sin embargo, aún existen muchas cuestiones referentes a su impacto y manejo clínico no resueltas.

Entre ellas, la mortalidad verdaderamente atribuible a estas infecciones no está bien caracterizada, ya que la mayoría de los estudios realizados no incluyen grupo control o no han controlado adecuadamente los factores de confusión. Además, no se conoce bien cuál es la contribución de los factores del huésped, del microorganismo y del tratamiento en el impacto clínico de las infecciones causadas por ERC. Tampoco se conocen bien otros aspectos del pronóstico atribuibles a las infecciones por ERC en comparación con infecciones por ESC.

Existe poca información sobre cómo se realizan otros aspectos del manejo clínico en las infecciones causadas por ERC, más allá del tratamiento antimicrobiano, como son el tratamiento de soporte y el control del foco de infección, que raramente se ha evaluado en estudios previos. Además, es importante conocer el impacto de dichos aspectos del tratamiento en el pronóstico de estas infecciones.

Finalmente, es importante proporcionar una visión amplia del pronóstico de estas infecciones, en estudios que incluyan diversos tipos de infección y ERC productores de los diferentes tipos de carbapenemasas.

2. HIPÓTESIS

1. Los pacientes con infección por ERC presentarían diferencias relevantes en sus características intrínsecas basales respecto a pacientes con infección por ESC o pacientes ingresados sin infección, incluso tras aparearse por lugar y tiempo en riesgo. Asimismo, existirían diferencias en el manejo clínico de las infecciones causadas por ERC respecto a las causadas por ESC, sobre todo en la precocidad de recibir un tratamiento activo.
2. Existiría una mortalidad atribuible significativa de las infecciones causadas por ERC respecto a las causadas por ESC y a la que ocurren en pacientes ingresados sin infección, apareados ambos por lugar y tiempo en riesgo. La asociación de ERC con mayor mortalidad seguiría siendo significativa tras controlar el efecto de otras variables basales de los pacientes. Asimismo, las infecciones por ERC se asociarían con peor pronóstico medido por otras variables secundarias.
3. La asociación de las infecciones causadas por ERC con mayor mortalidad respecto a las causadas por ESC se mantendría una vez controlado el efecto confusor de las diferencias existentes en tratamiento antimicrobiano y otros aspectos del manejo clínico.

3. OBJETIVOS

1. Comparar las características de los pacientes con infecciones por ERC y de los pacientes apareados por lugar y tiempo en riesgo con infección por ESC y sin infección.
2. Comparar los tratamientos antimicrobianos, el tiempo hasta el tratamiento activo, el tratamiento de soporte y el control del foco de infección en los pacientes con infección por ERC y los pacientes apareados con infección por ESC.
3. Estimar la mortalidad atribuible a las infecciones por ERC, respecto a las infecciones por ESC y la que ocurre en pacientes sin infección, apareados por lugar y tiempo en riesgo.
4. Evaluar el riesgo de mortalidad asociado a la infección por ERC con respecto a la infección por ESC y a la de pacientes sin infección, controlando el efecto confusor de otras variables basales de los pacientes.
5. Evaluar el riesgo de mortalidad asociado a la infección por ERC con respecto a la infección por ESC, controlando el efecto confusor de las variables relacionadas con el tratamiento.
6. Comparar el efecto sobre variables pronósticas secundarias de las infecciones por ERC con referencia a las infecciones por ESC.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PACIENTES

Esta tesis doctoral es parte del estudio EURECA, realizado en el contexto del Work Package 1a del proyecto COMBACTE-CARE, financiado por la Comisión Europea y EFPIA en la Innovative Medicines Initiative (IMI). El estudio EURECA es un estudio observacional prospectivo y multicéntrico de cohortes apareadas anidado, que tiene como objetivo investigar los factores de riesgo, los aspectos clínicos y pronóstico de diferentes tipos de infecciones por ERC; previamente se registró el estudio (NCT02709408) en ClinicalTrials.com (Anexo 1.2) y se publicó el protocolo del estudio (163).

Han participado 50 hospitales terciarios de 11 países europeos del sur de Europa, como se muestra en el siguiente mapa (figura 5) (Anexo 3, Tabla 3,1 y tabla 3,2, con listado de hospitales participantes). Los centros participantes fueron seleccionados tras la realización de cuestionarios de viabilidad, teniendo en cuenta su tasa de infecciones ERC, y sus capacidades clínicas y de laboratorio para cumplir con los requisitos del estudio.

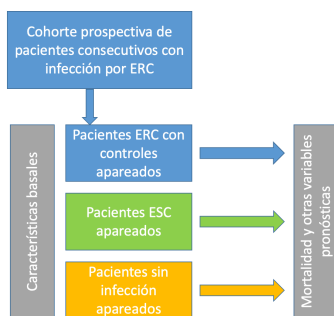
Figura 5: Mapa de centros participantes en el proyecto EURECA



Las tres cohortes apareadas se formaron con pacientes con infección por CRE (“cohorte ERC”), pacientes con infección por enterobacterias sensibles a carbapenemas apareados con los anteriores (“cohorte ESC”) y pacientes sin infección, también apareados con los CRE. La cohorte ERC se seleccionó partiendo de una cohorte global que incluyó de forma consecutiva todos los pacientes con los tipos de infección diana causadas por CRE en los centros participantes; estos eran pacientes adultos ingresados con infección intraabdominal complicada (IAIc), neumonía, infección del tracto urinario complicada (ITUc) o bacteriemia de cualquier otro foco causadas por ERC.

Para cada caso de esta cohorte global se buscaron dos tipos de controles: (1) pacientes ingresados con infecciones causadas por Enterobacteriales sensibles a carbapenémicos (que formaron la cohorte ESC, con selección de un paciente para la corte ESC por cada caso ERC, es decir, distribución 1:1), utilizando criterios de inclusión y exclusión equivalentes a los casos de ERC y (2) pacientes ingresados sin infección (que formaron la “cohorte sin infección”, seleccionando por cada caso ERC tres pacientes para la cohorte control, es decir, 1:3) (figura 6).

Figura 6: Diseño de estudio EURECA.



De entre los pacientes candidatos a formar parte de las cohortes control se eligieron los que cumplían los criterios de apareamiento especificados en la tabla 2.

Tabla 2: Criterios de apareamiento de las cohortes ESC y sin infección respecto a los casos ERC.

Criterio	Cohorte ESC	Cohorte sin infección
Lugar de ingreso	Mismo hospital y área de hospitalización (servicio médico, quirúrgico o UCI) al diagnóstico de la infección	Mismo hospital y sala de hospitalización
Estancia hospitalaria previa	Misma duración de hospitalización previa a la infección, con un margen de -3 días (hasta -7 días si la estancia previa del caso ERC era >14 días)	Misma duración de hospitalización previa a la infección
Tipo de infección	Mismo tipo de infección (infección urinaria complicada, infección intraabdominal, neumonía o bacteriemia de otro foco)	No aplica

2. PERÍODO DEL ESTUDIO

El estudio se desarrolló entre marzo de 2016 y noviembre de 2018.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN. DETECCIÓN DE CASOS.

3.1. Criterios de selección de pacientes para grupo ERC.

Criterios de inclusión (todos deben cumplirse)

- Aislamiento de ERC en una muestra clínica (no se consideran muestras de *screening* o cribado de portadores).

- El paciente cumple con criterios clínicos para cualquiera de las siguientes infecciones: Infección urinaria complicada, neumonía, infección intraabdominal o bacteriemia de cualquier foco. Las definiciones específicas establecidas para cada tipo de infección se encuentran en el anexo 2.
- El paciente o su representante firman el consentimiento informado si así lo exige el comité ético de cada centro participante.

Criterios de exclusión

- Infección polimicrobiana (excepto para la infección intraabdominal).
- El paciente participa en otro ensayo clínico que implica tratamiento activo frente a infecciones por ERC.
- El paciente ya se había incluido previamente en el estudio (solamente se permite incluir un único episodio de infección por ERC por paciente).
- Pacientes con órdenes de no reanimar o con una esperanza de vida menor a 30 días.

De entre los pacientes incluidos en la cohorte global de pacientes con infección por ERC, se incluyeron en este estudio aquellos para los que se encontraron controles hasta alcanzar el tamaño muestral previsto.

3.2. Criterios de selección para grupo ESC

Criterios de inclusión (todos deben cumplirse).

- Aislamiento de ESC en una muestra clínica (no se consideran muestras de *screening* o cribado de portadores).
- El paciente cumple con criterios clínicos para cualquiera de las siguientes infecciones: Infección urinaria complicada, neumonía, infección intraabdominal o bacteriemia de cualquier foco. Las definiciones específicas establecidas para cada tipo de infección se encuentran en el anexo 2.
- La infección es la misma que para el correspondiente caso índice ERC. En el caso de bacteriemia, el foco debe ser el mismo que el correspondiente caso ERC.
- El tipo de adquisición es la misma que el correspondiente caso ERC (nosocomial o comunitaria).
- El tiempo de ingreso previo a la infección es igual al del caso ERC correspondiente, con un margen de -3 días (hasta -7 días si la estancia previa del caso ERC era >14 días).
- Paciente ingresado en el mismo tipo de servicio que el caso índice ERC (médico, quirúrgico, cuidados intensivos).
- El paciente o su representante firman el consentimiento informado si así lo exige el comité ético de cada centro participante.

Criterios de exclusión

- Infección polimicrobiana (excepto para la infección intraabdominal).
- El paciente participa en otro ensayo clínico que implica tratamiento activo frente a infecciones por ESC.

- El paciente ya se había incluido previamente en el estudio (solamente se permite incluir un único episodio de infección por ESC por paciente).
- Pacientes con órdenes de no reanimar o con una esperanza de vida menor a 30 días.

Cuando se encontró más de un candidato a formar parte de la cohorte control ESC, se eligió el más cercano temporalmente al caso ERC correspondiente.

3.3. Criterios de selección para grupo control sin infección

Criterios de inclusión (todos deben cumplirse).

- El paciente se encuentra ingresado en la misma planta de hospitalización donde estuvo ingresado el caso índice ERC.
- La duración anterior de la hospitalización es al menos un día menos que la duración de hospitalización previa del caso ERC índice.
- El paciente o su representante firman el consentimiento informado si así lo solicita el comité ético de cada centro.

De entre los posibles candidatos, se eligieron los 3 más cercanos temporalmente al caso ERC correspondiente.

3.4. Procedimientos de detección y selección de participantes.

Los pacientes ERC fueron detectados mediante la revisión diaria de los informes microbiológicos de los laboratorios locales de cada centro. Todo paciente con

aislamiento de ERC procedente de una muestra clínica apropiada (hemocultivos, cultivos de orina, cultivos del tracto respiratorio, bilis, fluidos o exudados intraabdominales, etc, tomada con objetivo de diagnosticar la etiología de una infección) fueron elegibles y se seleccionaron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión (ver arriba).

Una vez incluido un caso ERC en el estudio, se iniciaba la búsqueda de un control ESC para ese caso en concreto. Por ello, todos los pacientes consecutivos en quienes se aisló ESC a partir de una muestra clínica, ingresados en la misma área hospitalaria (médica, quirúrgica o UCI) eran elegibles y fueron evaluados para verificar si eran apropiados para el apareamiento según los criterios previamente descritos. El primer paciente que cumplía con todos los criterios era incluido en el estudio, hasta alcanzar el tamaño muestral necesario.

Además, una vez incluido en el estudio un paciente ERC, se incluyeron tres pacientes control no infectados apareados, ingresados en la misma área de hospitalización que el caso ERC índice.

4. VARIABLES Y DEFINICIONES

4.1. VARIABLES RESULTADO PRINCIPAL Y SECUNDARIA

La variable resultado principal de valoración fue la mortalidad por cualquier causa en el día 30. El día de la obtención de la primera muestra en la que se aisló ERC o ESC como causante de la infección en curso se utilizó como día 0 para los análisis de tiempo hasta el evento en los pacientes ERC y ESC. En los pacientes sin infección, se consideró día 0 el

día de estancia coincidente con la estancia previa a la infección en el caso ERC correspondiente. Se calculó la mortalidad atribuible, es decir, la diferencia de mortalidad entre grupos apareados, en este caso, ERC y ESC y ERC y pacientes sin infección (8,63,164).

Las variables resultado secundarias fueron la respuesta clínica el día 21 (prueba de curación, PDC), la respuesta microbiológica en el PDC, la duración de la estancia hospitalaria después de la infección, la duración del tratamiento antimicrobiano, la recurrencia, la sobreinfección y los eventos adversos relacionados con el tratamiento.

4.2. VARIABLES EXPLICATIVAS

- Demográficas. Los datos recogidos de cada paciente fueron edad, sexo, hospital y tipo de servicio de ingreso.

- Tipo de adquisición de la infección. Se consideró adquisición nosocomial si el inicio de los síntomas ocurrió después de 48 horas de ingreso o en las primeras 48 horas posteriores al alta hospitalaria. El resto de los casos se consideró comunitaria.

- Enfermedades crónicas del paciente. Se recogieron las condiciones basales de los pacientes siguiendo el índice de Charlson (165): patología cardíaca (cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva), enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del tejido conectivo, insuficiencia hepática o renal, diabetes, hemiplejía, neoplasia de órgano sólido, leucemia, linfoma, enfermedad ulcerosa y SIDA.

Las enfermedades crónicas de base se consideraron en base a constar los diagnósticos de estas en la historia clínica. Además, se tuvieron en cuenta los siguientes datos: Diabetes mellitus, uso de fármacos antidiabéticos (orales o insulina); enfermedad pulmonar crónica, cualquier enfermedad que cause insuficiencia respiratoria crónica; infarto de miocardio, evidencia en electrocardiograma; insuficiencia cardíaca congestiva, si se evidencia un grado NYHA II o mayor; enfermedad arterial periférica, si causa úlcera cutánea o precisa revascularización o amputación; demencia, si limita de manera significativa la independencia para las actividades básicas de la vida; enfermedad del tejido conectivo: si requiere tratamiento inmunosupresor; enfermedad hepática, diagnóstico de hepatitis crónica, fibrosis significativa o cirrosis; enfermedad renal, aclaramiento de creatinina <30 ml/min o necesidad de cualquier tipo de diálisis crónica; tumor, cualquier enfermedad maligna que requiera quimioterapia, radioterapia o tratamiento paliativo.

- La gravedad de la situación basal aguda medida según el índice de Pitt (166) medido el día de la toma de la muestra (día 0).

- La gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el primer día se clasificó en sepsis, sepsis grave y shock séptico en función de los criterios internacionales (167).

- Tipo de infección. Se clasificó en función de criterios clínico-microbiológicos.

- Tratamiento antimicrobiano. Las definiciones y asignación de la exposición a los distintos tratamientos se explican con detalle en el apartado 4.3.

- Variable tratamiento no antibiótico y de soporte. Las definiciones se explican con detalle en el apartado 4,4.

- Variables microbiológicas: especie bacteriana, tipo de carbapenemasa, sensibilidad a los antimicrobianos administrados (se explica con detalle en el apartado 4,5).

4.3. VARIABLE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Puesto que las decisiones médicas se tomaron siguiendo los resultados de sensibilidad local, utilizamos estos datos para evaluar la adecuación de los tratamientos; para los fármacos sin resultados de sensibilidad en los antibiogramas locales, se utilizaron los resultados obtenidos del laboratorio central de referencia del proyecto (Hospital Ramón y Cajal).

Utilizamos diferentes aproximaciones para evaluar la adecuación de los tratamientos.

Según el momento en el que el paciente recibe tratamiento antimicrobiano y la adecuación del tratamiento, éste se define como:

- Empírico: tratamiento con actividad frente bacilos gram negativos iniciado desde un día antes de la toma de muestra (inclusión en el estudio) hasta máximo 24 horas tras conocer el informe de sensibilidad y antibiograma.
- Definitivo: tratamiento iniciado tras conocer el informe de antibiograma.

Según el número de fármacos utilizados:

- Monoterapia: un solo antimicrobiano activo recibido frente al aislado.
- Combinado: dos o más antimicrobianos activos frente al aislado.

Por último, también se evaluó el tratamiento recibido como variable tiempo-dependiente, es decir, tiempo desde el día 0 hasta que el paciente recibe tratamiento adecuado (168).

4.4. VARIABLE TRATAMIENTO DE SOPORTE Y CONTROL DEL FOCO

Para evaluar el impacto del adecuado control del foco y de tratamiento de soporte se han evaluado las medidas adicionales realizadas en el manejo del paciente. En el seguimiento del paciente se recogieron:

- Procedimientos realizados para control del foco: retirada de dispositivo, corrección de perforación, desobstrucción de vía obstruida, drenaje de colección, etc. Se valoró si estos procedimientos se realizaron específicamente y en tiempo adecuado en aquellos pacientes que lo precisaban (24 horas en pacientes con shock séptico, hasta tres días en el resto de los pacientes).
- Tratamiento de soporte: incluye sueroterapia (especialmente si sepsis grave/shock), tratamiento con fármacos vasoactivos (especialmente si shock séptico), además de terapia renal sustitutiva, transfusión de hemoderivados, oxigenoterapia y ventilación mecánica.

Se valoró además la adecuación del tratamiento de soporte en el caso de sueroterapia (adecuada en el caso de sepsis grave/shock séptico) y tratamiento con aminas vasoactivas (adecuada en caso de shock séptico).

Finalmente se creó una variable combinada de adecuación de las medidas mencionadas, que combina el adecuado control de foco en los casos necesarios con el tratamiento de soporte cuando este es preciso.

Todas las definiciones referidas al tratamiento y manejo clínico se especifican en el protocolo del estudio (Anexo 2.2).

4.5. VARIABLES MICROBIOLÓGICAS

Los Enterobacterales se consideraron a efectos de este estudio como resistentes a los carbapenémicos si mostraban una concentración inhibitoria mínima (MIC) de meropenem o imipenem de ≥ 1 mg/l (para imipenem, excepto en el caso de *Proteus* spp) mediante métodos de dilución, o un halo de inhibición ≤ 22 mm si se utilizaba el método de difusión en disco (con discos de 10 μ g). Este criterio se utilizó para poder identificar la mayor parte de aislados productores de carbapenemasas, aunque se incluyen aislados que no son resistentes según los puntos de corte de EUCAST (169). Estas definiciones han sido utilizadas en otros estudios (5). No se consideraron ERC los aislados que no mostraron los criterios anteriores de resistencia a meropenem o imipenem pero que eran resistentes a ertapenem.

La identificación y las pruebas de sensibilidad se realizaron en los laboratorios locales (de cada hospital participante) utilizando técnicas microbiológicas estándar, una vez realizado una formación para asegurar homogeneidad de los procedimientos. Los aislados de ERC se estudiaron además usando CARBA NP test. Todos los aislados ERC se preservaron a -20°C y se remitieron a un laboratorio central para identificación y confirmación de sensibilidad, así como para caracterización de los genes de carbapenemasa específicos mediante secuenciación genómica completa.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para este estudio de cohortes apareadas se planeó incluir a 248 pacientes con infección por ERC, 248 con infección por ESC y 744 pacientes sin infección de manera que, para una mortalidad global esperada del 35% en pacientes ERC y del 20% en las cohortes control, se podría ajustar el riesgo de mortalidad por al menos 12 variables confusoras. Para tener una proporción representativa de los tipos de infecciones causadas por ERC según estudios previos (170,171), alrededor del 50% de los pacientes con ERC con ITUC con pacientes adecuados estaban planificadas para ser reclutados (171).

Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney, según correspondiera. Los datos categóricos se expresaron como distribuciones de frecuencia y para sus comparaciones se utilizó la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, salvo para las muestras apareadas, que se calcularon mediante Cox para muestras apareadas. Se realizó una representación de la mortalidad

por variables explicativas clave mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y test de log-rank.

Se realizaron análisis univariados y multivariados para usando la regresión de riesgos proporcionales de Cox para muestras apareadas, para identificar asociaciones entre diversas exposiciones y mortalidad hasta el día 30.

En los modelos, se incluyeron variables con valor de p univariante $<0,1$; se seleccionaron las variables hacia atrás, manteniendo en los modelos las variables hipótesis cuando las había. El modelo multivariante final se eligió según el criterio de información de Akaike y la parsimonia e interpretabilidad clínica de los datos. La significación estadística se estableció en $P \leq 0,05$. Todos los valores de P informados son de 2 colas. Finalmente realizamos análisis de sensibilidad para verificar la robustez de los resultados. Los resultados obtenidos se analizaron utilizando paquetes de software estadístico disponibles comercialmente (IBM SPSS versión 26,0; y R software versión 4,2,3).

6. ASPECTOS ÉTICOS, CALIDAD DE LOS DATOS Y FINANCIACIÓN

El estudio fue aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la investigación biomédica en Andalucía (código FIS-ATB-2015-01) y por los comités de ética locales de acuerdo con los requisitos locales (Anexo 1). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes.

Los datos se introdujeron en un formulario de reporte de caso electrónico anonimizado y de acceso restringido. Todos los datos se monitorizaron de forma remota para corregir datos perdidos y la consistencia, y se enviaron consultas a los investigadores locales.

Este estudio ha sido financiado por la Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking (<https://www.imi.europa.eu/>) bajo el Grant Agreement No. 115620 (COMBACTE-CARE).

Para este estudio se siguieron las recomendaciones STROBE (Anexo 4).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, en la cohorte prospectiva global EURECA se incluyeron un total de 2018 pacientes: 945 pacientes con infección causada por microorganismos potencialmente ERC; de ellos, 732 fueron válidos para el estudio e incluidos en la cohorte ERC. Los primeros 235 para los que se encontraron controles se incluyeron en el estudio de cohortes apareadas anidado; las tres cohortes apareadas estaban formadas, por tanto, por 235 pacientes con infección por ERC, 235 pacientes con infección por ESC y 705 pacientes ingresados sin infección.

1. Características basales de los pacientes incluidos

Entre los casos ERC, 104 (44,3%) procedían de centros españoles, 53 (22,5%) de Grecia, 36 (15,3%) de Serbia, 16 (6,8%) de Turquía, 15 (6,4%) de Italia, 9 (3,8%) de Rumanía y 2 (0,85%) de Montenegro. El número específico de casos de pacientes incluidos por hospital se muestra en el anexo 3, tabla 3.2. La distribución por países y hospitales es la misma para los controles al ser una variable de apareamiento.

En cuanto al resto de variables de apareamiento, los tipos de servicio de hospitalización de los pacientes en el grupo ERC fueron: servicios médicos en 148 (63%), quirúrgicos en 45 (19,1%) y UCI en 42 (17,9%), con idénticos porcentajes en los controles ESC y no infectados. La media (desviación estándar) de días de estancia previa fue de 9,2 (15,1) en los pacientes ERC, 7,4 (13,7) en los ESC y 7,7 (10,4) en los no infectados; las diferencias entre ERC y los dos grupos control se debe al margen aceptado para incluir

controles, y fue significativa ($p < 0,001$). La distribución por número de días de ingreso previo entre los pacientes ERC fue de ≤ 2 días en 113 pacientes (48,1%), de 3 a 7 días en 26 (11,1%), de 8 a 14 en 42 (17,9%) y > 14 días en 54 (23,0%). En cuanto a las localizaciones de la infección en los pacientes ERC y ESC fue: ITUc en 133 (56,6%), neumonía en 44 (18,7%), IAI en 29 (12,3%) y bacteriemias de otros focos en 29 (12,3%). (tabla 3).

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 3. Los pacientes ERC presentaban mayor edad: su mediana de edad [RIQ] fue de 73 años (62-82), mientras que era de 70 (59-79) en ESC y 67 (53-77) en pacientes no infectados. Los pacientes ERC presentaban una mediana (RIQ) de índice de Charlson más elevada (3 [2-4]) comparados con ESC (2 [1-4]) y con pacientes sin infección (2 [0-3,5]), así como mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca crónica (44 [18,7%], 28 [11,9%] y 84 [11,9%], respectivamente), enfermedad renal crónica (65 [27,7%], 33 [14,0%] y 88 [12,5%]) así como demencia (37 [15,7%], 22 [9,4%] y 34 [4,8%]); también la enfermedad neoplásica, el trasplante de órgano sólido y el uso de fármacos inmunosupresores durante los tres meses previos fue más frecuente en ERC en relación con pacientes sin infección. Con respecto a los procedimientos invasivos, la presencia de catéter venoso central fue más frecuente en pacientes ERC que en las otras dos cohortes (78 [33,2%], 60 [25,5%] y 152 [21,6%], respectivamente), al igual que sondaje vesical (153 [65,1%], 120 [51,1%] y 216 [30,6%]). La ventilación mecánica y cirugía previa fueron más frecuentes entre pacientes ERC que pacientes no infectados (tabla 3). Respecto a la gravedad de la infección, la mediana (RIQ) de escala de SOFA al día 0 fue mayor para pacientes ERC (3 [1-5]) respecto a ESC (2

[1-4]) o pacientes sin infección (1 [0-3]); la mediana de escala de Pitt era también mayor en pacientes ERC (1 [0-3]) respecto a pacientes sin infección (0 [0-3]) (Tabla 3).

Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

	Grupo ERC (n = 235) n (%)	Grupo control ESC (n = 235) n (%)	P (ERC vs ESC)	Grupo control sin infección (n=705) n (%)	P (ERC vs no infectados)
Características demográficas					
Edad (años), mediana (RIQ)	73 (62-81)	70 (59-79)	0,19	67 (15-95)	0,005
Edad >65 años	164 (69,8)	148 (63,0)	0,14	344 (48,8)	<0,001
Sexo masculino	134 (57,0)	126 (53,6)	0,52	412 (58,4)	0,70
Etnia caucásica	231 (98,3)	235 (100)	0,75	690 (97,9)	0,69
Procedencia/Tipo de adquisición					
- Domicilio	175 (74,5)	203 (86,3)	0,002	637 (90,4)	<0,001
- Residencia/Hospital de larga estancia	28 (11,9)	16 (6,8)	0,08	19 (2,7)	<0,001
- Traslado desde hospital de agudos	32 (13,6)	16 (6,8)	0,02	49 (7)	0,002
- Adquisición nosocomial	138 (58,7)	138 (58,7)	>0,99	-	-
Estancia previa en días; mediana (RIQ)	3 (0-14)	2 (0-10)	0,01	2 (0-127)	<0,001
Servicio de ingreso					
- Médico	148 (63,0)	148 (63,0)	>0,99	444 (63)	>0,99
- Quirúrgico	45 (19,1)	45 (19,1)	>0,99	135 (19,1)	>0,99
- UCI	42 (17,9)	42 (17,9)	>0,99	126 (17,9)	>0,99
Tipo de infección					
- Urinaria	133 (56,6)	133 (56,6)	>0,99	-	-
- Neumonía	44 (18,7)	44 (18,7)	>0,99	-	-
- Intraabdominal	29 (12,3)	29 (12,3)	>0,99	-	-
- Bacteriemia (global)	90 (38,3)	85 (36,2)	0,70	-	-
- Bacteriemia de foco diferente a los previos	29 (12,3)	29 (12,3)	>0,99	-	-
Comorbilidades					
Índice de Charlson, mediana (RIQ)	3 (2-4)	2 (1-4)	0,008	2 (0-3,5)	<0,001
Obesidad (IMC >30)	35 (15,2)	39 (16,7)	0,70	106 (15)	0,99
Diabetes mellitus	70 (29,8)	66 (28,1)	0,76	170 (24,1)	0,084
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	44 (18,7)	36 (15,3)	0,39	109 (15,5)	0,24
Enfermedad cardiovascular (Cardiopatía isquémica/Insuficiencia cardiaca (NYHA>2))	56 (23,8)	45 (19,1)	0,26	114 (16,2)	0,008
Insuficiencia cardiaca (NYHA>2)	44 (18,7)	28 (11,9)	0,038	84 (11,9)	0,005

Enfermedad cerebrovascular	17 (12,8)	11 (6,7)	0,11	35 (5)	0,052
Demencia	37 (15,7)	22 (9,4)	0,05	34 (4,8)	<0,001
Enfermedad hepática	15 (6,4)	14 (6,0)	>0,99	64 (9,1)	0,19
Enfermedad renal crónica moderada-grave	65 (27,7)	33 (14,0)	<0,001	88 (12,5)	<0,001
Neoplasia de órgano sólido	64 (27,2)	57 (24,3)	0,53	143 (20,3)	0,026
Neoplasia hematológica (leucemia/linfoma)	12 (5,1)	12 (5,1)	>0,99	35 (5)	0,93
Trasplante progenitores hematopoyéticos	1 (0,4)	1 (0,4)	>0,99	9 (1,3)	0,12
Trasplante órgano sólido	16 (6,8)	13 (5,5)	0,70	28 (4)	0,075
Neutropenia <500/μL	13 (5,6)	8 (3,4)	0,27	27 (3,8)	0,26
Infección VIH	1 (0,4)	2 (0,9)	0,57	14 (2)	0,14
Tratamiento inmunosupresor (tres meses previos)	59 (26,1)	52 (22,5)	0,38	121 (17,5)	0,005
Procedimientos invasivos					
- Diálisis	23 (9,8)	8 (3,4)	0,008	34 (4,8)	0,006
- Catéter venoso central (3 meses previos)	78 (33,2)	60 (25,5)	0,020	152 (21,6)	<0,001
- Sonda urinaria (3 meses previos)	153 (65,1)	120 (51,1)	0,001	216 (30,6)	<0,001
- Ventilación mecánica (3 meses previos)	42 (17,9)	45 (19,1)	0,58	96 (13,6)	0,013
- Cirugía (mes previo)	71 (30,2)	65 (27,7)	0,41	133 (18,9)	<0,001
Situación clínica al diagnóstico de infección					
Sepsis grave o shock séptico	40 (17)	27 (11,5)	0,086	-	-
Escala de Pitt, mediana (RIQ)	1 (0-3)	0 (0-2)	0,096	0 (0-1)	<0,001
Escala de Pitt score \geq3	70 (29,8)	52 (22,1)	0,058	-	-
Escala de SOFA, mediana (RIQ)	3 (1-5)	2 (1-4)	0,013	1 (0-3)	<0,001
Escala de SOFA \geq2	162 (68,9)	143 (60,9)	0,066	313 (44,4)	<0,001
Escala de APACHE, mediana (RIQ)*	23 (13-29)	17 (14-22)	0,04		

ERC: Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos, ESC: Enterobacteriales sensibles a carbapenémicos. RIQ: rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal

* Solo para ingresados en UCI

2. Características microbiológicas de los pacientes con infección por ERC y ESC

En cuanto a las características de los microorganismos causantes de las infecciones (tabla 4), la proporción de infecciones por *Klebsiella* spp. fue significativamente más elevada en el grupo ERC, mientras que *Escherichia coli* fue más frecuente en el grupo ESC (tabla 4).

Tabla 4. Etiología de las infecciones en los pacientes ERC y ESC.

	Grupo ERC (n = 235)	Grupo control ESC (n = 235)	Valor de P
Etiología			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	206 (87,7)	64 (27,5)	<0,001
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (0,9)	4 (1,7)	0,41
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0	6 (2,6)	0,01
<i>Enterobacter</i> spp.	11 (4,7)	17 (7,2)	0,23
<i>Escherichia coli</i>	7 (3)	113 (48,5)	<0,001
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (2,6)	13 (5,5)	0,10
<i>Serratia</i> spp.	1 (0,43)	6 (2,55)	0,06
<i>Citrobacter</i> spp.	2 (0,9)	4 (1,7)	0,41
<i>Morganella morganii</i>	0	2 (0,85)	0,16
Otros Enterobacterales	0	6 (2,56)	0,008

En total, 191 (81,2%) de los aislados ERC eran resistentes a carbapenémicos según puntos de corte de EUCAST(169). Entre los ERC aisladas, 229 (97,4%) eran productoras de carbapenemasas; se encontraron genes codificantes para carbapenemasas tipo KPC en 87 pacientes (37,0%), MBL en 45 (19,1%) y OXA en 113 (48,1%); 13 (5,5%) aislados eran productores de más de un tipo de carbapenemasas (10 producían una OXA y una MBL. y 3 una KPC y una MBL); los tipos específicos de carbapenemasas se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Distribución de los mecanismos de resistencia a carbapenémicos en los aislados ERC.

	Número de aislados (%)
No producción de carbapenemasas	6 (2,6)
Producción de carbapenemasas ¹	229 (97,4)
Tipos de carbapenemasas	
Clase A	87 (37,0)
KPC-2	34
KPC-3	50
Clase B	45 (19,1)
NDM-1	36
VIM-1	7
VIM-4	2
Clase D	113 (48,1)
OXA-48	91
OXA-162	1
OXA-245	20
OXA-232	1

¹ En 13 (5.7%) pacientes se identificaron más de un tipo de carbapenemasa.

En la tabla 6 podemos ver la sensibilidad global a los diferentes tipos de antimicrobianos en el grupo ERC, donde destaca que el 80,8% de los aislados eran sensibles a ceftazidima-avibactam, con unas tasas de sensibilidad entre el 49-66% en el caso de antimicrobianos considerados de “segunda línea” como son gentamicina, fosfomicina y colistina, así como una sensibilidad de 31,9% y 36,6% en el caso meropenem e imipenem, respectivamente (tabla 6).

Tabla 6: Distribución de la sensibilidad a los antimicrobianos testados en el grupo ERC.

	Número de aislados (%)
Sensibles a meropenem (%)	75/235 (31,9)
Sensibles a imipenem	86/235 (36,6)
Sensibles a aztreonam	30/235 (12,8)
Sensibles a gentamicina	133/235 (56,6)
Sensibles a tobramicina	30/235 (12,8)
Sensibles a amikacina	134/235 (57,0)
Sensibles a tigeciclina	49/235 (20,8)

Sensibles a fosfomicina	117/235 (49,8)
Sensibles a colistina	155/235 (66,0)
Sensibles a Ceftazidima-avibactam	190/235 (80,8)

3. Tratamiento antimicrobiano de los pacientes ERC y ESC

3.1. Esquemas de tratamiento

En el grupo ERC, los esquemas de tratamiento recibidos fueron de forma más frecuente combinados (más de un fármaco activo): 44 (18,7%) pacientes ERC reciben tratamiento combinado frente a 21 (8,9%) pacientes ESC. Consecuentemente, el tratamiento en monoterapia fue más frecuente en pacientes ESC: 123 (52,1%) en ERC vs 194 (82,6%) en ESC reciben un solo fármaco activo (tabla 7).

Con respecto a los tratamientos recibidos, dentro del tratamiento combinado en las infecciones por ERC, se evidencia una importante heterogeneidad, siendo los esquemas más frecuentemente usados aquellos basados en aminoglucósidos (21; 47,7%), colistina (18; 40,9%) y tigeciclina (16; 36,4%). El tratamiento combinado basado en carbapenémicos se administró a 12 (27,3%) pacientes con infecciones por ERC. Por otro lado, los tratamientos combinados en pacientes con infecciones por ESC estaban basados fundamentalmente en carbapenémicos (13; 61,9%) y aminoglucósidos (11; 52,4%). Dos pacientes ESC reciben tratamiento combinado basado en colistina (tabla 7).

Con respecto a los tratamientos en monoterapia, en el grupo ERC destaca el uso de fármacos de segunda línea: 32 (13,6%) pacientes reciben aminoglucósidos, 23 (9,8%) reciben colistina y 14 (6,0%) tigeciclina. Solamente 19 (8,1%) reciben tratamiento

ceftazidima-avibactam. 12 (5,1%) de los pacientes ERC recibió tratamiento en monoterapia con carbapenémicos y 22 (9,36%) recibe monoterapia con un fármaco diferente a los mencionados (tabla 7).

3.2. Adecuación del tratamiento

El tratamiento antimicrobiano activo precoz fue significativamente menos frecuente en el grupo ERC en comparación con ESC, tanto si se considera como tratamiento empírico activo (80 [34%] y 179 [76,2%], respectivamente), como si se considera como tratamiento activo en ≤ 5 días (167 [71,1%] y 215 [91,5%], respectivamente) (tabla 7). Además, la mediana de días hasta que el paciente recibe tratamiento adecuado fue mayor en pacientes ERC (3 días; RIC 1-5) que en ESC (1 día, RIC 0-3) (tabla 7).

Tabla 7. Características de infecciones por ERC y ESC y su manejo terapéutico: tratamiento antimicrobiano.

	Grupo ERC (n = 235)	Grupo ESC (n = 235)	Valor de P
1. Tratamiento antimicrobiano			
Tratamiento empírico activo	80 (34,0)	179 (76,2)	<0,001
Tratamiento activo en ≤ 5 días	167 (71,1)	215 (91,5)	<0,001
Mediana de días hasta tratamiento global adecuado (RIQ)	3 (1-5)	1 (0-3)	<0,001
2, Esquemas de tratamiento			
Monoterapia activa	123 (52,1)	194 (82,6)	<0,001
Aminoglicósidos	32 (13,6)	7 (3,0)	<0,001
Colistina	23 (9,8)	0	<0,001
Ceftazidima-avibactam	19 (8,1)	0	<0,001
Tigeciclina	14 (6,0)	0	<0,001
Carbapenem	12 (5,1)	52 (22,1)	<0,001
Otros	22 (9,36)	135 (57,45)	<0,001
Amoxicilina/clavulánico	0	18 (7,7)	<0,001
Ampicilina/sulbactam	0	3 (1,3)	0,32
Cefalosporina	5 (2,1)	38 (16,2)	<0,001
Penicilina	0	1 (0,4)	0,32
Piperacilina/tazobactam	0	35 (14,9)	<0,001

Cloranfenicol	1 (0,4)	0	0,32
Fosfomicina	3 (1,3)	2 (0,9)	0,65
Trimetoprim/sulfametoxazol	4 (1,7)	2 (0,9)	0,41
Quinolonas	5 (2,1)	36 (15,3)	<0,001
Tratamiento combinado	44 (18,7)	21 (8,9)	0,002
Incluyendo aminoglicósidos	21 (47,7)	11 (52,4)	0,73
Incluyendo colistina	18 (40,9)	2 (9,5)	0,01
Incluyendo tigeciclina	16 (36,4)	0	0,001
Incluyendo carbapenémicos	12 (27,3)	13 (61,9)	0,007
Incluyendo ceftazidima-avibactam	8 (18,2)	0	0,04
Incluyendo fosfomicina	3 (6,8)	0	0,22

Tratamiento **global adecuado**: antimicrobiano activo administrado hasta cinco días desde que se extrae la muestra, y no más de tres días desde que se disponen del estudio de sensibilidad y antibiograma, con una duración mínima de tres días.

Empírico: iniciado desde un día antes de la toma de muestra hasta máximo 24 horas tras conocer el informe de sensibilidad y antibiograma.

Definitivo: tratamiento iniciado tras conocer el informe de antibiograma.

Global: esquema completo de tratamiento, desde que se realiza la toma de la muestra hasta pasados cinco días.

Monoterapia: un solo antimicrobiano activo recibido frente al aislado.

Combinado: dos antimicrobianos activos frente al aislado.

Resistente: ningún tratamiento de los indicados (mono o combinado) es activo frente al microorganismo.

4. Control del foco y tratamiento de soporte en los pacientes ERC y ESC

En cuanto al control del foco, la descripción de las acciones realizadas es la siguiente: se realizó una retirada de dispositivo infectado (catéter vascular, prótesis, etc) en 46 (19,6%) pacientes ERC y 31 (13,2%) ESC; drenaje de absceso en 13 (24,5%) pacientes ERC y 14 (24,6%) ESC; drenaje de espacio cerrado (peritonitis, empiema, etc) en 15 (27,3%) ERC y 12 (22,2%) ESC; y reparación de perforación o liberación de obstrucción (urinaria, biliar, etc) en 11 (20,8) pacientes tanto ERC como ESC.

En un segundo paso, evaluamos específicamente la existencia de indicación de control del foco y si estaba adecuadamente realizado (en los casos en los que era necesario). Hay que destacar que encontramos varios pacientes en los que se llevó a cabo más de una acción. Encontramos que el control del foco no era necesario o posible de forma

más frecuente en la cohorte ESC: 92 (39,1%) en pacientes ERC y 117 (48,9%) en ESC. Dentro de aquellos pacientes que precisaban control del foco, no encontramos diferencias de manejo, ya que éste se llevó a cabo en 78 (33,2%) pacientes ERC y 61(26%) de los pacientes ESC.

Con respecto al tratamiento de soporte, en los análisis iniciales de las acciones realizadas, solamente encontramos diferencia en la tasa de tratamiento renal sustitutivo, siendo este más frecuente en la cohorte ERC: 25 (10,6%) y 10 (4,3%) en ESC, $p=0,001$. Con respecto al resto de variables, no encontramos grandes diferencias entre ambos grupos: fluidoterapia, 144 (61,3%) de ERC y 136 (58,1%) de ESC; tratamiento con aminas en 41 (17,4%) pacientes tanto ERC como ESC; transfusión sanguínea en 70 (29,8%) de pacientes ERC y 56 (23,9%) ESC; oxigenoterapia suplementaria en 101 (43%) de pacientes ERC y 98 (41,7%) de pacientes ESC; ventilación mecánica en 52 (22,1%) de ERC y 44 (18,8%) de pacientes ESC.

Realizamos un análisis específico sobre las acciones realizadas en función de la indicación. Encontramos que, en el caso de fluidoterapia, existe una mayor proporción de pacientes ERC que necesitaban y recibieron fluidoterapia, con respecto a ESC: 33 (14%) y 17 (7,2%), respectivamente ($p=0,02$). En el caso de tratamiento vasoactivo/con aminas, observamos que este era más frecuentemente no necesario en pacientes ESC: 209 (88,9%) en grupo ERC y 224 (95,3%) en ESC. Por otro lado, dentro de los pacientes que sí precisaban tratamiento con aminas, se pareció una tasa significativamente mayor de pacientes en el grupo ERC que no las recibieron, respecto a ESC: 12 (5,1%) y 2 (0,9%), respectivamente.

Posteriormente, combinamos ambas intervenciones (tratamiento de soporte y control del foco) y realizamos varias evaluaciones conjuntas en función de las necesidades del paciente. Por un lado, encontramos una tasa algo menor en el grupo ERC de pacientes que no precisan ninguna intervención, ya que no se encontraban en sepsis grave/shock ni presentaban un síndrome infeccioso que requiriera control del foco: 77 (32,9%) en ERC y 96 (40,9%) en ESC. Respecto a aquellos pacientes que sí precisan una intervención, clasificamos a los pacientes según el tipo de intervención: tratamiento de soporte (sepsis grave/shock séptico), control del foco y una variable combinada con ambas intervenciones necesarias. En todos los casos observamos que el grupo ERC presentaba mayores necesidades de tratamiento de soporte con respecto a ESC (tabla 8).

Analizando específicamente aquellos pacientes que necesitaban una intervención específica pero no se realizó, destaca que no hubo diferencias de manejo entre pacientes ERC ni ESC, con similares tasas de soporte inadecuado en ambos grupos, tanto en pacientes que necesitan ambas intervenciones (ERC 44,9% frente a 44,6%, $p=0,95$), aquellos que solo precisan control del foco (ERC 27,7% frente a 24,3%, $p=0,40$) y aquellos que solo necesitan tratamiento de soporte (ERC 37,5% frente a 29,6%, $p=0,51$).

Estas y otras diferencias en el manejo clínico entre las infecciones por ERC y por ESC se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Características de infecciones por ERC y ESC. Tratamiento no antibiótico: control del foco y tratamiento de soporte. Los datos se muestran como número de pacientes (porcentaje)

	Grupo ERC (n = 235)	Grupo ESC (n = 235)	Valor de P
Control del foco			
Descripción global de las acciones realizadas			
Retirada de dispositivo infectado	46 (19,6)	31 (13,2)	0,06
Drenaje de absceso	13 (24,5)	14 (24,6)	0,99
Drenaje de espacio cerrado	15 (27,3)	12 (22,2)	0,54
Reparación de perforación o liberación de obstrucción	11 (20,8)	11 (20,8)	>0,99
Análisis de las acciones realizadas*			
Control de foco no necesario	92 (39,1)	117 (48,9)	0,02
Control de foco necesario, pero no realizado	65 (27,7)	57 (24,3)	0,40
Control de foco necesario y realizado, Acciones:	78/143 (54,6)	61/118 (51,7)	0,65
Retirada de dispositivo infectado	46/120 (38,3)	31/95 (32,6)	0,65
Drenaje de absceso	13/39 (33,3)	14/51 (27,5)	0,55
Drenaje de espacio cerrado	15/55 (27,3)	12/54 (22,2)	0,54
Reparación de perforación o liberación de obstrucción	11/53 (20,8)	11/53 (20,8)	>0,99
Tratamiento de soporte			
Descripción global de las acciones realizadas**			
Fluidos	144 (61,3)	136 (58,1)	0,51
Aminas	41 (17,4)	41 (17,4)	>0,99
Transfusión sanguínea	70 (29,8)	56 (23,9)	0,18
Oxigenoterapia suplementaria	101 (43,0)	98 (41,7)	0,85
Terapia renal sustitutiva	25 (10,6)	10 (4,3)	0,01
Ventilación mecánica	52 (22,1)	44 (18,8)	0,42
Análisis de las acciones realizadas			
Resucitación con fluidos (sepsis grave-shock séptico)			
No necesaria	195 (83,0)	208 (88,5)	0,09
Necesaria y recibida	33 (14)	17 (7,2)	0,02
Necesaria, no recibida	7 (3)	10 (7,3)	0,46
Aminas (pacientes con shock séptico).			
No necesaria	209 (88,9)	224 (95,3)	0,01
Necesaria y recibida	14 (6,0)	9 (3,8)	0,29
Necesaria, no recibida	12 (5,1)	2 (0,9)	0,007
Clasificación de pacientes según las necesidades de intervenciones:			
No precisa intervención (no necesita control de foco ni situación de sepsis grave/shock)	77 (32,9)	96 (40,9)	0,07
Precisa intervención			
Tratamiento de soporte: Sepsis grave/shock séptico***	40 (17,0)	27 (11,5)	0,09
Soporte adecuado	25 (62,5)	19 (70,4)	0,51
Soporte inadecuado	15 (37,5)	8 (29,6)	0,51
Precisa control de foco	143 (60,9)	118 (50,2)	0,02
Soporte adecuado	78 (33,2)	61 (26)	0,09
Soporte inadecuado	65 (27,7)	57 (24,3)	0,40

Precisa ambas intervenciones (tratamiento de soporte y control de foco)	158 (67,2)	139 (59,1)	0,07
Soporte adecuado	87 (55,1)	77 (55,4)	0,95
Soporte inadecuado	71 (44,9)	62 (44,6)	0,95

* En algunos pacientes se realizaron más de una acción para controlar el foco.

** Algunos pacientes reciben más de una medida como tratamiento de soporte.

*** En sepsis grave, el tratamiento de soporte adecuado se considera cuando el paciente recibe fluidos, aminas en el caso de shock séptico.

5. Comparación cruda de las variables pronósticas de los grupos ERC, ESC y no infectados, en las cohortes globales y por tipos de infección

En el día 30, el número de pacientes fallecidos fue de 56 en el grupo con infección ERC (tasa de mortalidad, 23,8%; IC 95%, 18,8-29,6), de 25 entre los pacientes con infección por ESC (10,6%; IC 95%: 7,2-15,2) y de 59 en el grupo de pacientes sin infección (8,4%; IC 95%, 6,5-10,6) (Tabla 9 y figura 7). Por lo tanto, la mortalidad cruda atribuible a infección por ERC en las cohortes apareadas fue de 13,2% (IC 95%, 6,3-20,0) con respecto a ESC, con una HR cruda de 2,57 (1,55-4,26; $p < 0,001$), y con respecto a pacientes sin infección, la mortalidad atribuible fue del 15,4% (IC 95%, 10,5-20,2), con una HR cruda de 3,85 (IC 95%, 2,57-5,77; $p < 0,001$).

La mortalidad fue significativamente mayor para todos los tipos de infección por ERC comparado con ESC y para ERC en comparación con pacientes sin infección; las diferencias fueron estadísticamente significativas en ITUc y bacteriemias (tanto en las de cualquier foco como en las bacteriemias de focos diferentes a ITU, IIA y neumonía), y cercana a la significación en el caso de neumonía (tabla 9 y figuras 7 a 12). La mortalidad atribuible en comparación con infecciones ESC oscila desde 9,7% (IC 95%, 1,5 – 17,8) en ITUc hasta 35,5% (IC 95%, 13,6 – 57,3) en bacteriemia de focos diferentes

a las tres localizaciones principales de infección consideradas. La mortalidad atribuible por tipo de infección fue similar para pacientes no infectados apareados (tabla 10).

Tabla 9. Mortalidad de los pacientes con infección por ERC, por ESC y pacientes sin infección. Los datos expresan el número de pacientes (porcentaje) excepto donde se especifica.

	Grupo ERC (n = 235) n (%)	Grupo ESC (n = 235) n (%)	Valor de P (ERC vs ESC)	Grupo sin infección (n=705) n (%)	Valor de P (ERC vs no infectados)
Mortalidad por cualquier causa (día 30)	56 (23,8)	25 (10,6)	<0,001	59 (8,4)	<0,001
Infección urinaria complicada	24/133 (18,0)	11/133 (8,3)	0,032	22/399 (5,5) ¹	<0,001
Neumonía	16/44 (36,4)	9/44 (20,5)	0,068	26/132 (19,7) ¹	0,054
Intraabdominal	4/29 (13,8)	3/29 (10,3)	0,69	3/87 (3,4) ¹	0,070
Bacteriemia, cualquier foco.	22/90 (24,4)	5/85 (5,9) ^a	<0,012	18/270 (6,6)	<0,001
Bacteriemia, otros focos (diferente a neumonía, urinario o intraabdominal).	12/29 (41,4)	2/29 (6,9)	0,032	8 /87 (9,2) ¹	<0,001

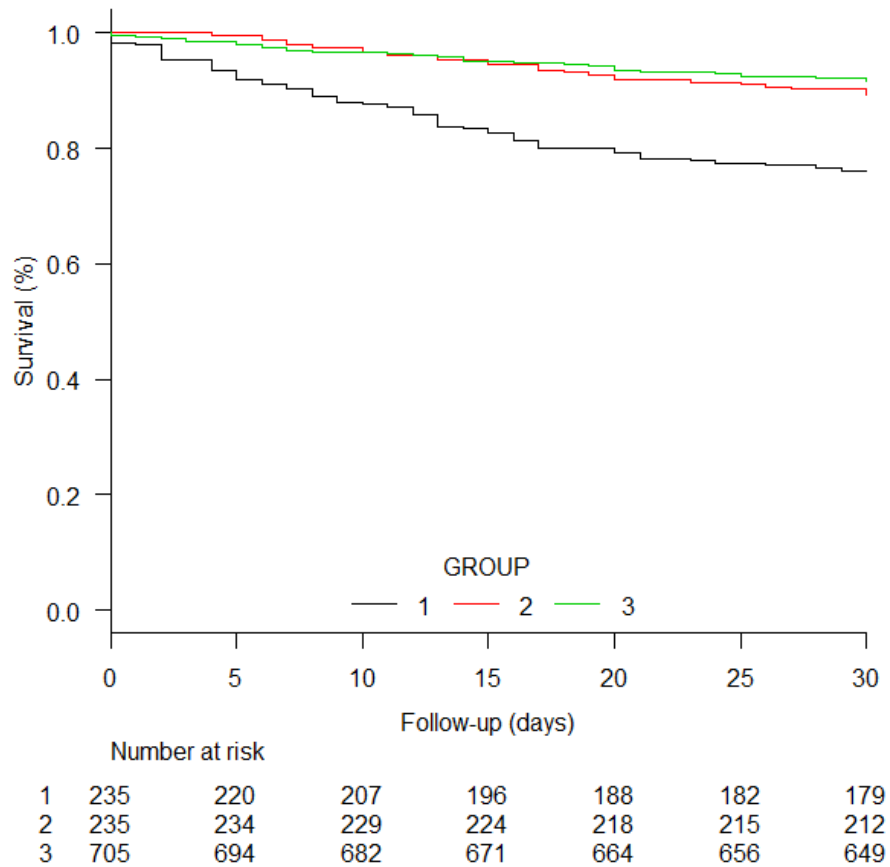
¹Datos de pacientes apareados.

NA: No aplicable.

Tabla 10. Diferencias absolutas de mortalidad cruda a los 30 días entre pacientes con infección por ERC en comparación con ESC y pacientes sin infección. Los datos son diferenciales absolutas (IC 95% para la diferencia).

	Infecciones causadas por ERC vs infecciones causadas por ESC.	Infecciones causadas por ERC vs pacientes sin infección.
Todos los pacientes	13,2 (6,3 to 20,0)	15,4 (10,5 to 20,2)
Infección urinaria complicada	9,7 (1,5 to 17,8)	12,6 (7,0 to 18,1)
Neumonía	15,9 (-2,9 to 34,7)	16,7 (2,1 to 31,2)
Infección intraabdominal complicada.	3,5 (-13,6 to 20,2)	10,1 (-0,2 to 20,4)
Bacteriemia de otros focos.	35,5 (13,6 to 57,3)	32,2 (16,3 to 48,0)
Bacteriemia de cualquier foco.	18,5 (7,8-29,2)	17,8 (10,3-25,2)

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad hasta el día 30 en los pacientes de los grupos ERC, ESC y sin infección.

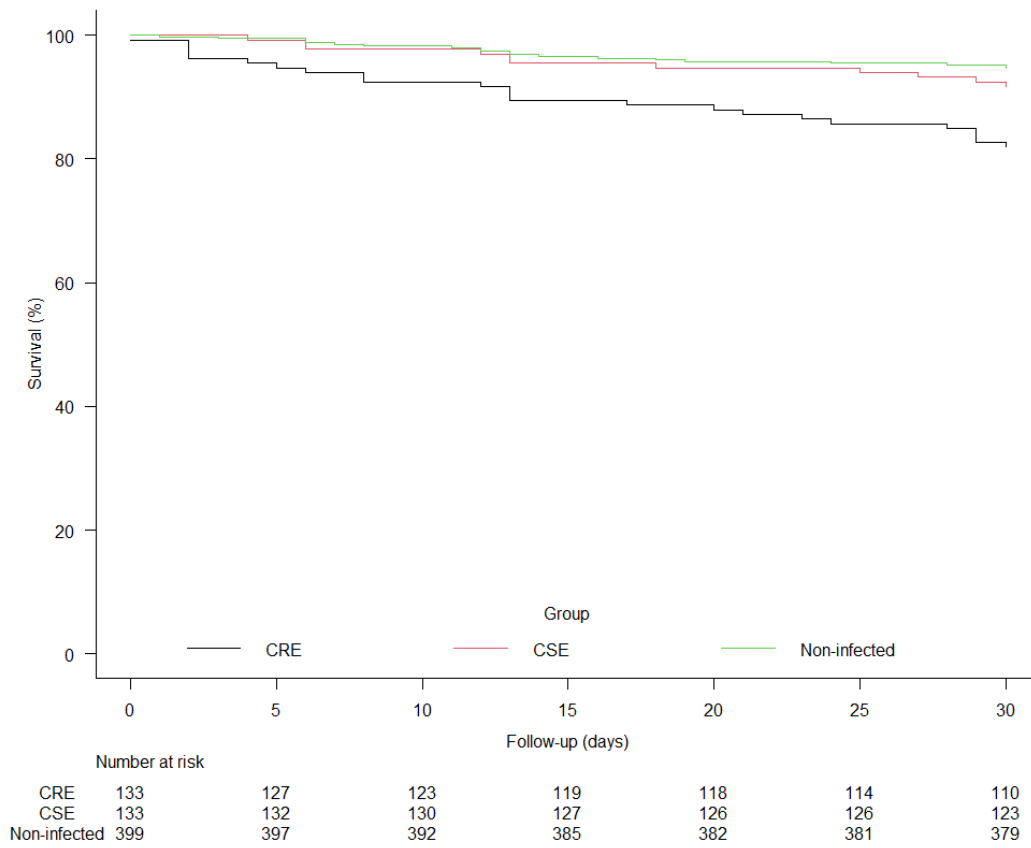


Grupos: 1: ERC 2: ESC 3: No infectados

Valor de P para la prueba de log-rank para ambas comparaciones (ERC vs ESC y ERC vs no infectados): <0,0001

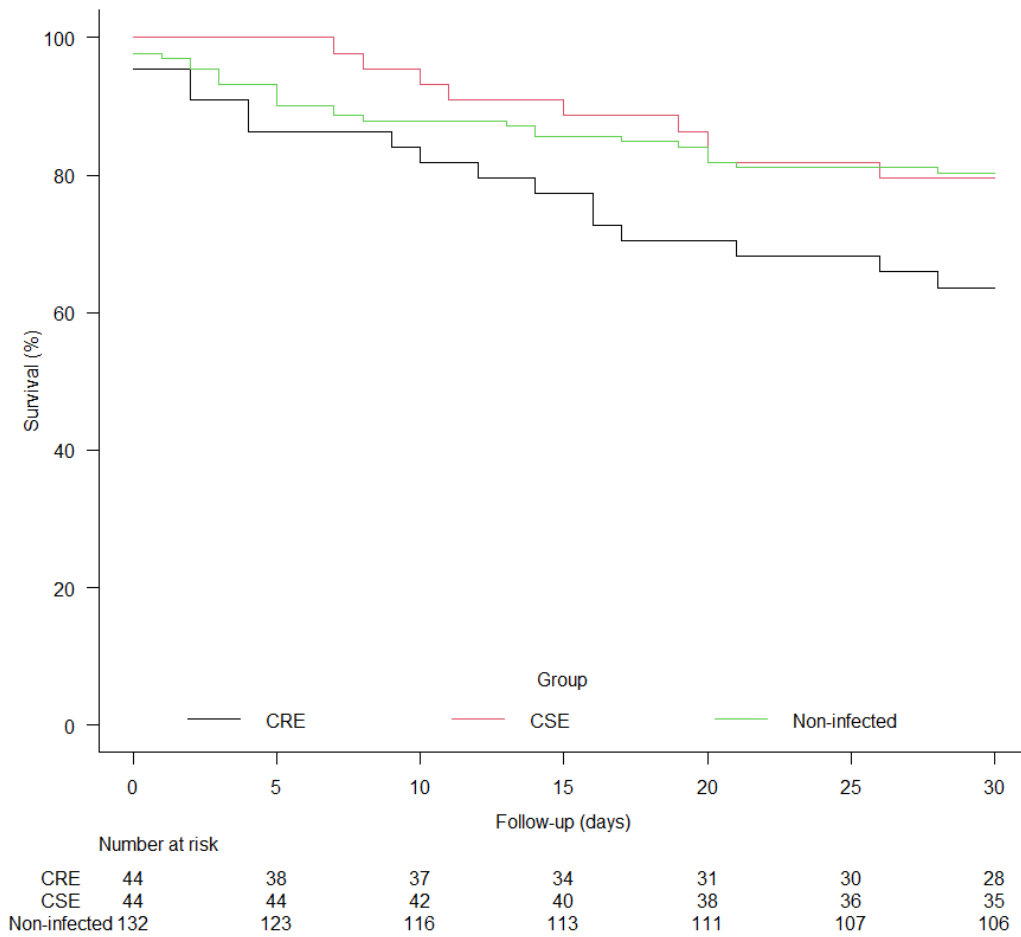
Las curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad según el tipo de infección se muestran en las figuras 8 a 12:

Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad hasta el día 30 en los pacientes de los grupos ERC, ESC con infecciones urinarias complicadas y de los pacientes sin infección apareados a los casos CRE



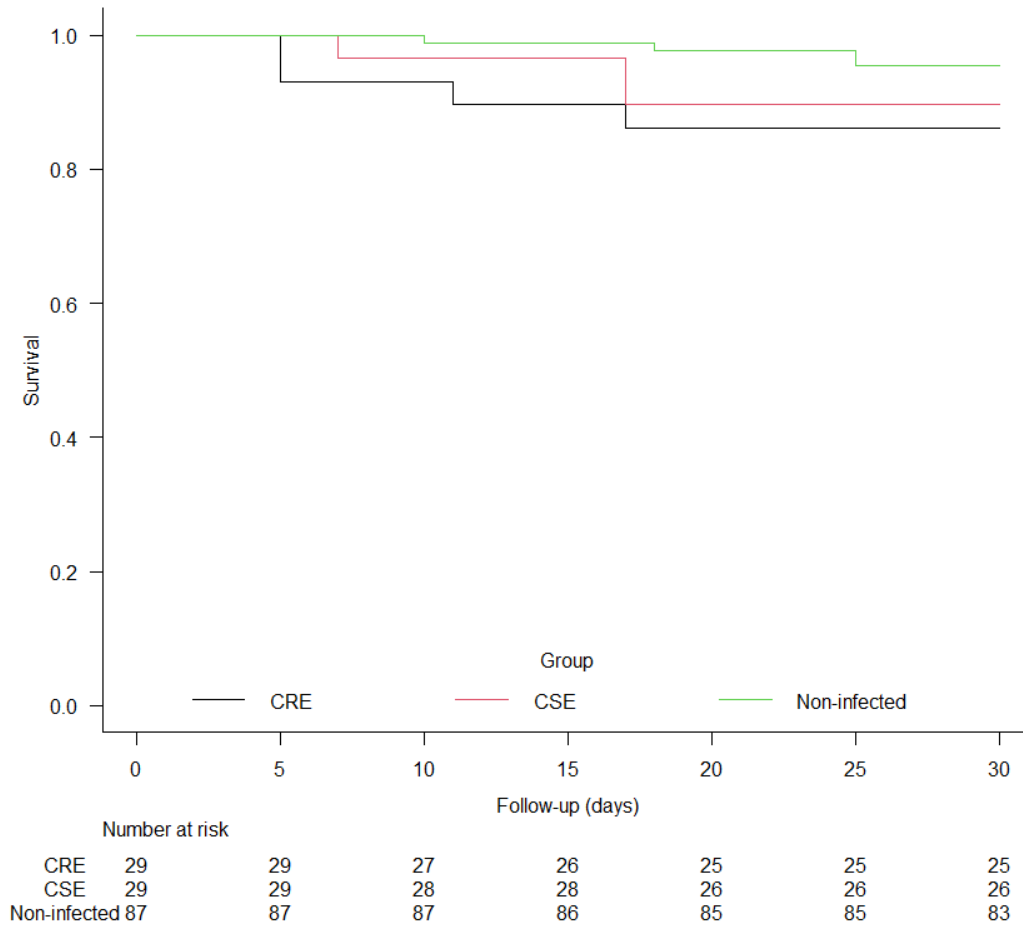
Test-log rank $p < 0.0001$

Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad hasta el día 30 en los pacientes de los grupos ERC, ESC con neumonía y de los pacientes sin infección apareados a los casos CRE



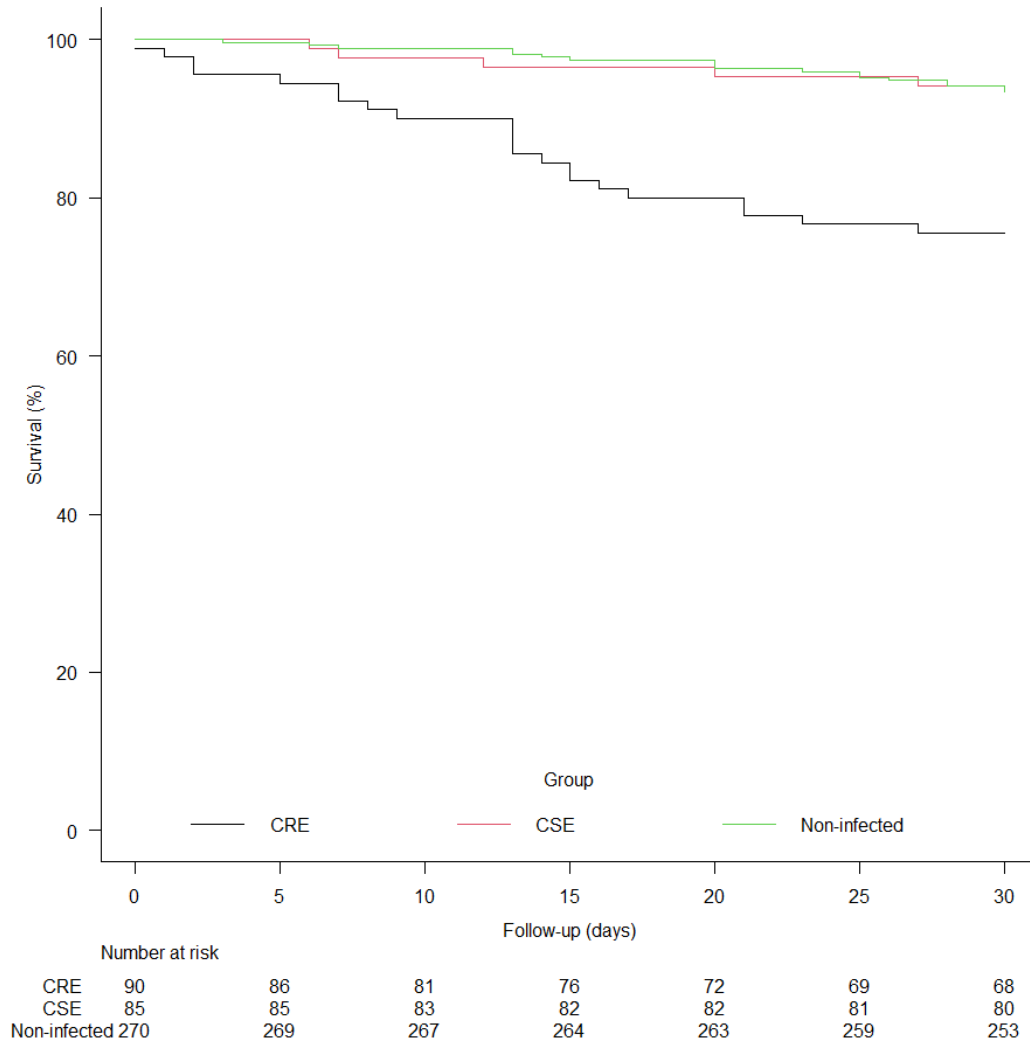
Test de log-rank p=0.06

Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad hasta el día 30 en los pacientes de los grupos ERC, ESC con infección intraabdominal y de los pacientes sin infección apareados a los casos CRE



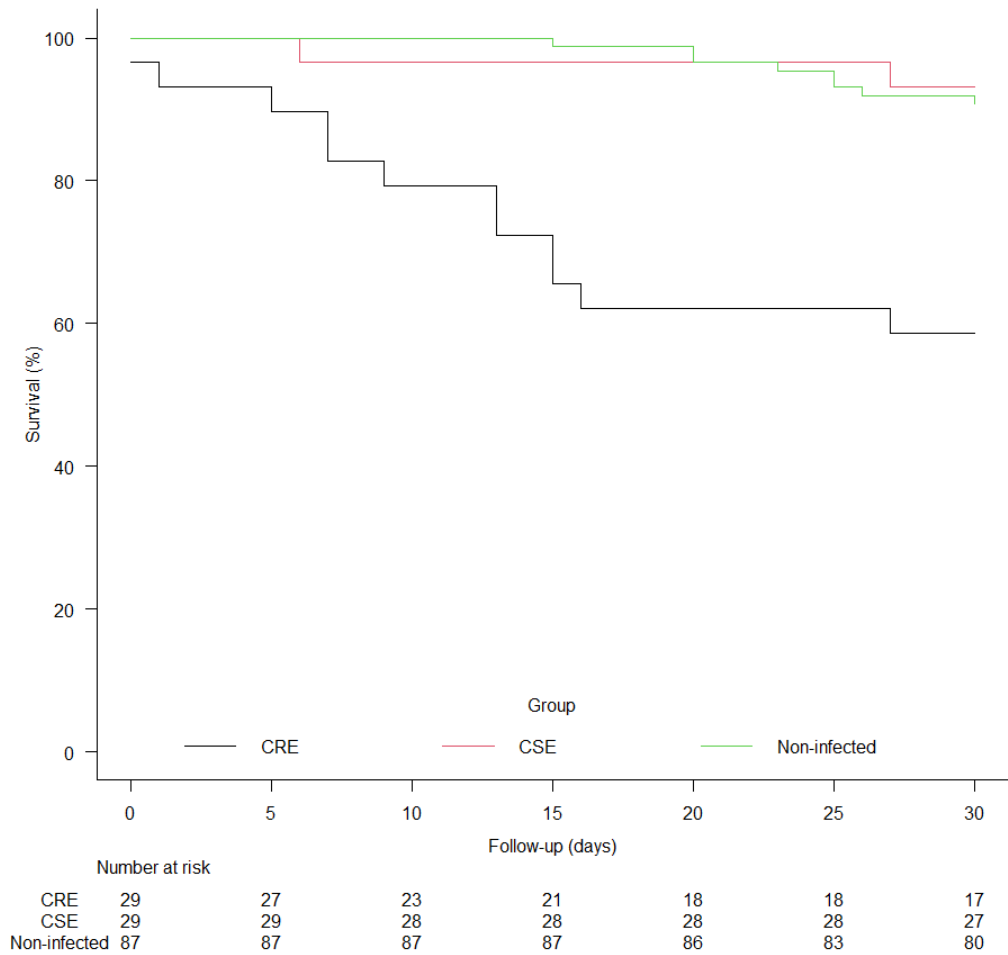
Test de log-rank p=0.20

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad hasta el día 30 en los pacientes de los grupos ERC, ESC con bacteriemia de todos los orígenes y de los pacientes sin infección apareados a los casos CRE



Test de log-rank $p < 0,0001$.

Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad hasta el día 30 en los pacientes de los grupos ERC, ESC con bacteriemia de focos diferentes al urinario, neumonía o infección intraabdominal y de los pacientes sin infección apareados a los casos CRE

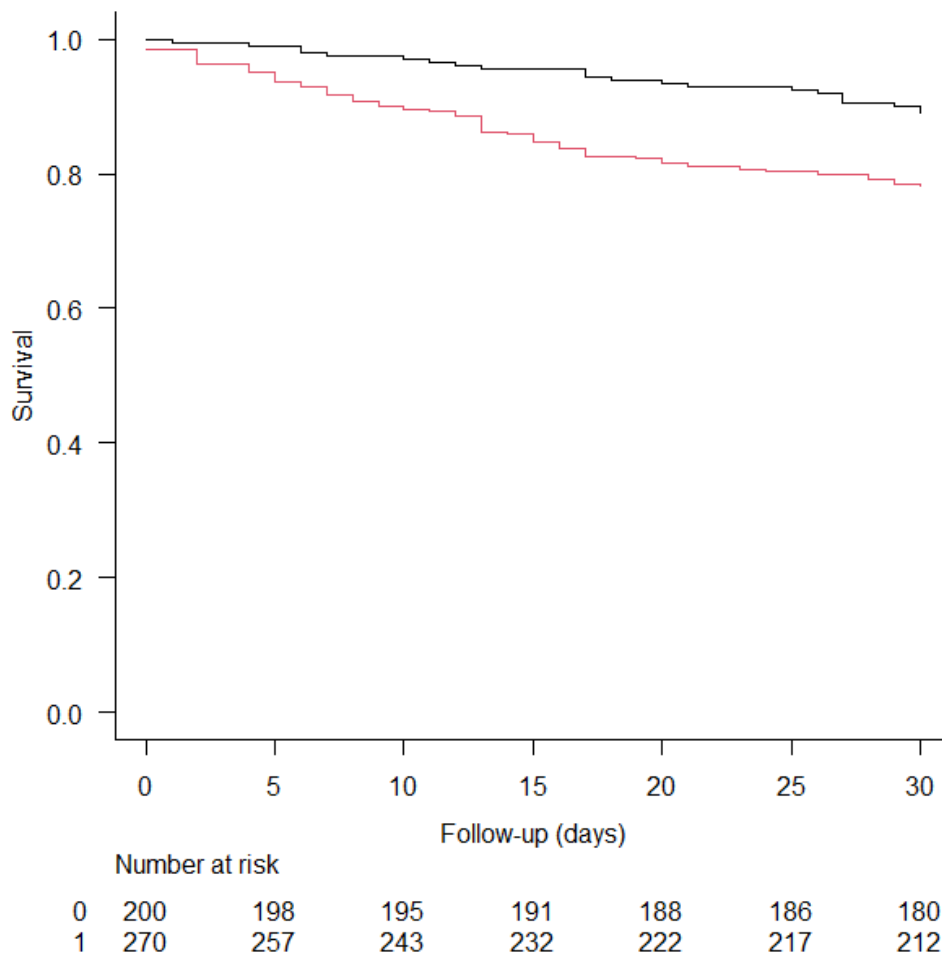


Test de log-rank $p < 0,0001$

6. Análisis estratificado de la mortalidad de las cohortes ERC y ESC en función de si la infección fue causada por *K. pneumoniae* u otras Enterobacterales.

Debido a que las infecciones por ERC fueron más frecuentemente causadas por *K. pneumoniae*, se realizaron curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad comparando ERC con ESC en función de que la infección estuviera causada por *K. pneumoniae* o no. De inicio, y como cabría esperar, la mortalidad fue mayor en pacientes con infección por *K. pneumoniae*, tanto ERC como ESC, en comparación con el resto de Enterobacteriales (figura 13).

Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad por *K. pneumoniae* frente al resto de enterobacteriales (tanto ERC como ESC).

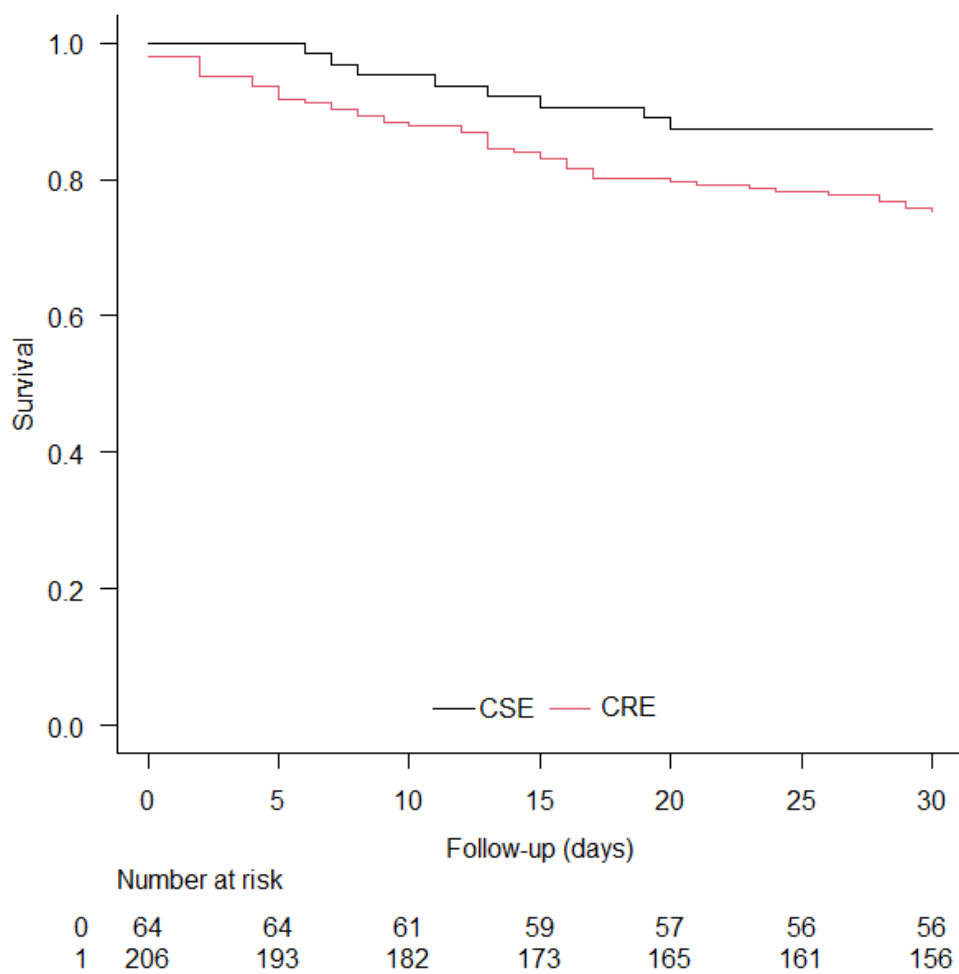


Klebsiella pneumoniae
Resto de Enterobacteriales

Test de log-rank $p=0,027$

Al comparar el impacto de la resistencia frente a carbapenemas, la mortalidad fue mayor en pacientes con infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas frente a las infecciones por *K. pneumoniae* sensible a carbapenémicos (figura 14).

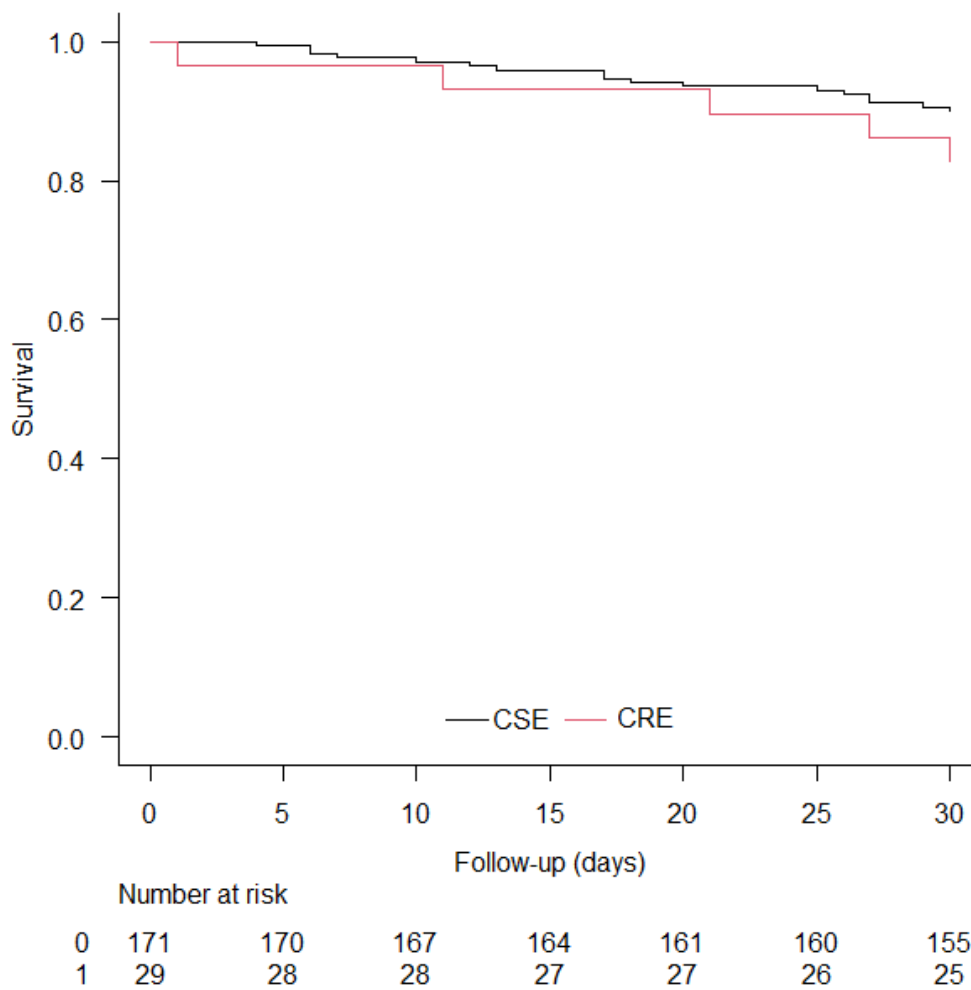
Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad en pacientes con infección por *K. pneumoniae* resistente o sensible a carbapenémicos.



Test de log-rank $p=0,04$

Por último, en el caso del resto de Enterobacterales (No *Klebsiella pneumoniae*), no se encontraron diferencias de mortalidad al comparar la resistencia o no frente a carbapenémicos (figura 15).

Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad en pacientes con infección por otros Enterobacterales (diferentes a *K. pneumoniae*), resistentes o sensibles a carbapenémicos.



Test de log-rank p=0,25

7. Análisis bivariantes de la asociación de factores basales con la mortalidad

Para explorar el impacto de la infección por ERC en la mortalidad y el de otros factores potencialmente confusores, se realizó un análisis bivariante mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox para muestras apareadas para la asociación entre las diferentes condiciones de base de los pacientes con la mortalidad por cualquier causa hasta el día 30. Se incluyeron los factores demográficos, las comorbilidades, la exposición a procedimientos invasivos y la etiología de la infección. Se analizaron las cohortes apareadas de pacientes ERC y ESC, por un lado, y de pacientes ERC y sin infección por otro. Los datos se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Análisis bivariante de la asociación de diferentes variables con la mortalidad en el día 30 en las cohortes de pacientes con infección por ERC y con ESC, por un lado, y en las cohortes de pacientes con infección por ERC y pacientes sin infección por otro.

Variables	Cohortes ERC y ESC		Cohortes ERC y pacientes sin infección	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Demográficas				
Edad, por año	1,03 (1,00-1,06)	0,05	1,04 (1,02-1,06)	<0,001
Sexo masculino	0,94 (0,49-1,83)	0,86	2,16 (1,21-3,88)	0,01
Condiciones basales				
Índice de Charlson, por unidad	1,12 (0,97-1,30)	0,11	1,28 (1,16-1,42)	<0,001
Diabetes mellitus	1,73 (0,82-3,63)	0,15	2,84 (1,71-2,11)	0,42
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1,25 (0,58-2,67)	0,56	1,24 (0,73-2,63)	0,30
Insuficiencia cardíaca crónica (NYHA ≥2)	0,91 (0,39-2,14)	0,83	2,45 (1,35-4,44)	0,003
Demencia	1,67 (0,61-4,59)	0,32	1,57 (0,71-3,43)	0,26
Enfermedad hepática crónica	3,03 (0,60-14,28)	0,18	1,33 (0,48-3,68)	0,58
Enfermedad renal crónica (estadios 3 o 4)	1,86 (0,74-4,65)	0,19	1,69 (0,68-4,18)	0,26
Neoplasia de órgano sólido,	0,94 (0,46-1,90)	0,86	1,32 (0,76-2,32)	0,32
Neoplasia hematológica	3,00 (0,31-28,84)	0,34	0,71 (0,15-3,28)	0,66
Neutropenia (<500 cels/ μ L)	3,00 (0,31-28,84)	0,34	0,90 (0,22-3,68)	0,88
Trasplante de órgano sólido	0,50 (0,04-5,51)	0,57	0,90 (0,25-3,29)	0,87
Terapia inmunosupresora (3 meses previos)	2,67 (1,04-6,81)	0,04	2,40 (1,32-4,39)	0,004
Procedimientos invasivos				
Catéter venoso central (3 meses previos)	1,86 (0,74-4,65)	0,19	2,32 (1,17-4,58)	0,01
Sondaje urinario (3 meses previos)	1,64 (0,77-3,46)	0,20	2,76 (1,62-4,71)	<0,001
Ventilación mecánica (3 meses previos)	2,00 (0,37-10,92)	0,42	1,18 (0,54-2,58)	0,68
Cirugía (último mes)	0,70 (0,27-1,84)	0,47	0,93 (0,46-1,88)	0,83
Etiología				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,86 (1,68-8,86)	0,001	NA	NA
Infección causada por ERC	2,57 (1,55-4,26)	<0,001	3,85 (2,57-5,77)	<0,001

Como puede apreciarse, en las cohortes apareadas de pacientes con infección por ERC y ESC, las variables asociadas con mayor mortalidad fueron la edad, la inmunosupresión, la infección por *K. pneumoniae* y la infección por ERC. En el análisis de los pacientes con infección por ERC y aquellos sin infección apareados, las variables asociadas a la mortalidad fueron la edad, el sexo masculino, un mayor índice de Charlson, la insuficiencia cardíaca, la inmunosupresión, el catéter venoso central, la sonda urinaria y la infección por ERC.

8. Análisis multivariantes de la asociación de la infección por ERC con la mortalidad, controlando el efecto confusor de los factores basales

Para los análisis ajustados, realizamos en un primer tiempo un modelo multivariante considerando solamente variables basales (demográficos, comorbilidades, procedimientos invasivos y etiología), sin considerar las variables relacionadas con el tratamiento. Las variables relacionadas con la gravedad de la infección (medidas por SOFA, la gravedad cualitativa del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o el índice de Pitt) no se incluyeron en los modelos, ya que podrían encontrarse en la vía patogénica del microorganismo causante de la infección (ERC o ESC) y la mortalidad, y por tanto no deben considerarse factores confusores.

En las cohortes apareadas de pacientes con infección por ERC y ESC, el modelo final mostró una HR ajustada para mortalidad por infección ERC de 1,78 (IC 95%, 0,95-3,37;

p=0,07), controlando por la edad y que el microorganismo causante fuera *K. pneumoniae* (tabla 12).

Tabla 12. Análisis multivariante de factores basales (demográficos, comorbilidad, procedimientos invasivos y etiología de la infección) asociados con la mortalidad entre los pacientes con infecciones por ERC y ESC.

	HR (IC 95%)	P
Edad, por año	1,02 (0,99-1,06)	0,18
Infección causada por <i>Klebsiella pneumoniae</i> (referencia: otras bacterias)	2,38 (0,81-6,96)	0,11
Infección causada por ERC (referencia: ESC)	1,78 (0,95-3,37)	0,07

El análisis multivariante de las cohortes apareadas de pacientes con infección por ERC y pacientes sin infección mostró una HR ajustada para mortalidad en pacientes con ERC de 3,65 (IC 95% 2,29-5,82; p<0,001), controlando por la edad, el sexo masculino y el índice de Charlson (tabla 13).

Tabla 13. Análisis multivariante de los factores basales (demográficos, condiciones basales, procedimientos invasivos) asociados con mortalidad en pacientes con infecciones por ERC y pacientes sin infección.

	HR (IC 95%)	Valor de P
Edad, por año	1,02 (1,00-1,04)	0,02
Sexo masculino (referencia: femenino)	1,53 (0,87-2,70)	0,14
Índice de Charlson, por unidad	1,28 (1,13-1,44)	<0,0001
Infección causada por ERC (referencia: ESC)	3,65 (2,29-5,82)	<0,0001

Por tanto, la infección por ERC se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad cercano a la significación estadística cuando se compara con las infecciones por ESC, y claramente significativo cuando se compara con pacientes apareados sin infección, controlando en ambos casos la confusión por variables basales de los pacientes.

Para confirmar la mayor asociación con la mortalidad en el día 30 de los infectados por ERC respecto a los ESC y pacientes sin infección, se realizó un análisis del riesgo de mortalidad en las cohortes apareadas de pacientes con infección por ESC y pacientes sin infección. El HR crudo fue 1,27 (IC 95%, 0,80-2,04; $p=0,30$), y el HR ajustado fue de 1,09 (95% CI 0,68-1,75; $p=0,70$). Por tanto, considerando las variables basales, las infecciones por ESC no mostraron un aumento del riesgo ajustado respecto a pacientes sin infección, una vez controlado el efecto de los factores de confusión.

9. Análisis bivariantes de la asociación de las infecciones por ERC con la mortalidad

Dado que el tratamiento puede alterar la historia natural de la infección, podría ocurrir que fueran las diferencias en el manejo clínico las causantes de una eventual diferencia en la mortalidad. Obviamente, estos análisis sólo pueden realizarse en las cohortes apareadas de pacientes con infección por ERC y ESC, dado que el tratamiento no interviene en los pacientes sin infección. En estos análisis se excluyeron los pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas, debido a que el tratamiento difícilmente podría haber influido en la mortalidad inmediata.

Ya vimos en la tabla 8 las diferencias en manejo clínico de los pacientes con infección por ERC y ESC. Mientras que no había diferencias claramente relevantes en el control de foco o tratamiento de soporte, los pacientes con infección por ERC recibieron tratamiento empírico adecuado con menos frecuencia, y un retraso en el tiempo hasta la administración de fármaco activo. En la tabla 14 se muestra el análisis bivariante de

la relación con la mortalidad de las variables relacionadas con el manejo clínico; vemos que la administración de tratamiento empírico activo tiene un efecto protector de la mortalidad, sin que el resto de las variables muestre una clara asociación cruda con el pronóstico.

Tabla 14. Asociación de las variables relacionadas con el manejo clínico con la mortalidad, en las cohortes apareadas de pacientes con infección por ERC y ESC.

Variables	Cohortes ERC y ESC	
	HR (IC 95%)	Valor de P
Tratamiento empírico activo	0,46 (0,23-0,91)	0,03
Días hasta tratamiento activo, por día	1,00 (0,98-1,03)	0,64
Control del foco		
Necesario y realizado	Ref	
No necesario/no posible	1,89 (0,70-5,13)	0,21
Necesario, no realizado	2,45 (0,74-8,14)	0,14
Tratamiento de soporte (referencia: no necesario)		
Necesario y realizado	Ref	
Necesario y realizado	1,67 (0,58-4,84)	0,34
Necesario, no realizado	5,52 (0,63-48,13)	0,12

10. Análisis multivariantes de la asociación de las infecciones por ERC con la mortalidad incluyendo las variables relacionadas con el manejo clínico

Posteriormente, desarrollamos modelos adicionales incluyendo variables relacionadas con el tratamiento, para conocer si estos factores modificaban la asociación de la infección por ERC y la mortalidad previamente analizada. Se incluyó la variable tratamiento empírico activo en un modelo, y para el control del sesgo de inmortalidad, se sustituyó en otro modelo por la variable inicio del tratamiento activo como tiempo-dependiente (173).

En el primer modelo, la HR ajustada de la infección por ERC vs ESC para mortalidad fue de 1,71 (IC 95%, 0,83-3,50, p=0,14); en dicho modelo, la infección por *K. pneumoniae* y la no realización del control de foco se asociaron con mayor riesgo de muerte (tabla 15).

Tabla 15. Análisis multivariante de los factores, incluyendo aspectos de manejo terapéutico, asociados con mortalidad entre pacientes con infecciones por ERC y ESC. Se excluyeron pacientes fallecidos las primeras 24 horas.

	HR (IC 95%)	P
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (referencia: otras bacterias)	2,80 (0,92-8,48)	0,07
Tratamiento empírico activo (referencia: inactivo)	0,69 (0,30-1,58)	0,38
Control del foco (referencia: necesario, realizado).	Ref	
No necesario/no posible	2,66 (0,85-8,30)	0,09
Necesario, no realizado	4,26 (1,00-18,48)	0,05
Infección causada por ERC (referencia: ESC)	1,71 (0,83-3,50)	0,14

En el segundo modelo, el HR para ERC respecto a ESC fue de 1,50 (IC 95%, 0,88-2,57, p=0,14); las otras variables asociadas fueron *K. pneumoniae*, control de foco no realizado y tratamiento de soporte no realizado (tabla 16).

Tabla 16. Análisis multivariante de los factores, incluyendo tratamiento activo como variable tiempo-dependiente, asociados con mortalidad entre aquellos pacientes con infecciones por ERC y ESC.

	HR (IC 95%)	p
Índice de Charlson, por unidad	1,12 (1,02-1,22)	0,02
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (referencia: otras bacterias)	2,72 (1,27-5,83)	0,01
Infección causada por ERC (referencia: ESC)	1,50 (0,88-2,57)	0,14
Tratamiento activo (tiempo-dependiente)	0,79 (0,48-1,30)	0,36
Control del foco (referencia: necesario, realizado)	Ref	
No necesario/no posible	1,47 (0,81-2,69)	0,20
Necesario, no realizado	1,97 (1,05-3,72)	0,03
Tratamiento de soporte (referencia: no necesario)	Ref	
Necesario y realizado	2,75 (1,51-5,01)	0,0009
Necesario, no realizado	4,53 (2,18-9,41)	<0,0001

En ambos casos, por tanto, la inclusión de datos de manejo clínico redujo la magnitud y significación de la asociación de la infección por ERC con la mortalidad.

Para confirmar que la mayor mortalidad en las infecciones por ERC se debe a variables asociadas al tratamiento en comparación con el grupo de ESC, e intentar un mayor control de los posibles factores de confusión, realizamos un segundo análisis en una subcohorte en la que se añadió un criterio adicional de apareamiento (además de los ya establecidos) según la adecuación del tratamiento recibido, es decir, los casos de ERC se aparearon con los pacientes de ESC adicionalmente en función de si ambos recibieron un tratamiento adecuado o inadecuado (definido como aquel tratamiento activo recibido en los primeros cinco días desde la toma de muestra).

Obtuvimos una subcohorte de 162 parejas apareadas. Se realizó nuevamente un análisis multivariable mediante regresión de Cox estratificada para muestras apareadas, y pudimos comprobar cómo la infección por ERC tampoco se mostraba como un factor de riesgo de mortalidad a los 30 días. La HR ajustada para mortalidad de ERC vs ESC fue de 1,41 (IC 95%, 0,73-2,76, $p=0,31$; tabla 17).

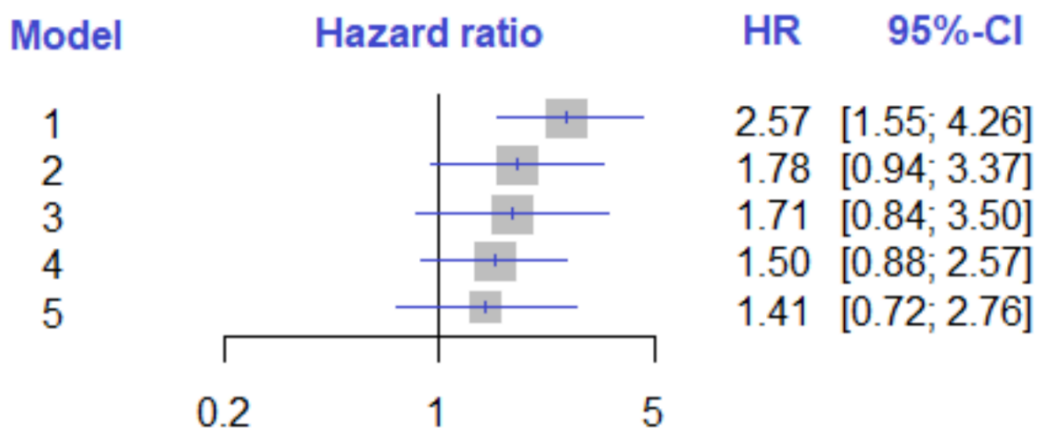
Tabla 17. Análisis multivariante de los factores, incluyendo tratamiento activo como variable tiempo-dependiente, asociados con mortalidad entre aquellos pacientes con infecciones por ERC y ESC en la subcohorte de 162 parejas de pacientes apareadas en función de haber recibido tratamiento activo temprano.

	HR (95% CI)	p
Índice de Charlson, por unidad	1,11 (0,99-1,25)	0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (referencia: otras bacterias)	3,05 (1,12-8,36)	0,03
Infección causada por ERC (referencia: ESC)	1,41 (0,73-2,76)	0,31
Tratamiento activo (tiempo-dependiente)	1,16 (0,47-2,89)	0,75
Tratamiento de soporte (referencia: no necesario)	Ref	
Necesario y realizado	2,14 (1,02-4,48)	0,04
Necesario, no realizado	2,49 (0,76-8,17)	0,13

Planteamos la posibilidad de realizar un análisis considerando el tratamiento de ERC con ceftazidima-avibactam, pero no fue posible debido a que solamente 27 pacientes recibieron ese fármaco.

Como resumen final de todo lo expuesto, en la figura 16 se muestran las diferentes estimaciones de HR según los diferentes modelos expuestos, donde podemos apreciar la forma en la que los diferentes HR para la mortalidad de la infección por ERC respecto a ESC van desplazándose hacia la no significancia según aumenta el control del efecto de confusión (figura 16).

Figura 16. Hazard ratios y sus IC 95% para la mortalidad de las infecciones causadas por ERC en comparación con infecciones causadas por ESC en diferentes modelos.



1. Modelo 1. Análisis bivariado
2. Modelo 2. Variables basales (demográficas, comorbilidades, procedimientos invasivos y etiología de la infección)
3. Modelo 3. Variables basales más tratamiento empírico activo y control del foco.
4. Modelo 4. Variables basales y de tratamiento, considerando el tratamiento activo como variable tiempo-dependiente.
5. Modelo 5. Subcohorte de 162 parejas de pacientes apareadas según si han recibido tratamiento temprano activo o no. Las variables consideradas son las mismas que en el modelo 4.

11. Análisis de variables pronósticas secundarias

11.1. Análisis global de variables pronósticas secundarias

De forma global, los pacientes ERC presentaron mayores tasas de mortalidad relacionada con la infección, de ingreso en UCI, de recurrencia de sobreinfección y de efectos adversos relacionados con el tratamiento, y menor tasa de curación clínica y microbiológica respecto a los pacientes ESC. De hecho, la diferencia en mortalidad relacionada con la infección fue muy similar a la encontrada para la mortalidad cruda (18,7% vs 5,1%; diferencia absoluta, 13,6%; IC 95% 7,7-19,4). Asimismo, la duración de la estancia hospitalaria posterior a la infección fue más prolongada en los pacientes ERC respecto a los pacientes ESC y los pacientes sin infección (tabla 18).

Tabla 18. Comparación global de variables pronósticas secundarias entre pacientes con infección por ERC y pacientes con infección por ESC o sin infección.

	Grupo ERC (n = 235) n (%)	Grupo ESC (n = 235) n (%)	P (ERC vs ESC)	Grupo sin infección (n=705) n (%)	P (ERC vs no infectados)
Mortalidad relacionada con la infección, día 30	44 (18,7)	12 (5,1)	0,006	NA	NA
Curación clínica (día 21)	106 (45,1)	142 (60,4)	0,001	NA	NA
Curación microbiológica (día 21)	144 (61,3)	198 (84,3)	<0,001	NA	NA
Ingreso en UCI (pacientes ingresados en servicios no críticos)	28/193 (14,5)	15/193 (7,8)	0,035	32/579 (5,5)	<0,001
Recurrencia	32 (13,6)	16 (6,8)	0,02	-	-
Sobreinfección	47 (20,0)	27 (11,5)	0,02	-	-
Eventos adversos del tratamiento	51 (21,7)	33 (14,0)	0,04	-	-
Estancia (días) posterior a la infección, mediana (RIQ).	18 (12-30)	12 (8-23)	<0,001	8 (4-20)	<0,001

11.2. Variables pronósticas secundarias según tipo de infección

11.2.1. Infección urinaria complicada

En el caso de pacientes con infección urinaria complicada, no se encontraron diferencias significativas en mortalidad relacionada con la infección (a pesar de que sí se encontraron en mortalidad global): 58% en ERC vs 36% en ESC, $p=0,23$. Por otro lado, los pacientes del grupo ESC presentaron significativamente mayores tasas tanto de curación clínica (51,1% en ERC vs 66,2% en ESC, $p=0,013$), como curación microbiológica (68,4% en ERC vs 85,7% en ESC; $p=0,001$), así como menores tasas de ingreso en UCI (7% en ERC vs 1,6% en ESC; $p=0,03$), recurrencia de la infección (10,5% en ERC vs 3,8% en ESC, $p=0,034$) y sobreinfección (16,5% vs 7,6%, $p=0,025$). La mediana de duración de estancia fue significativamente mayor en pacientes ERC 16 días (RIQ 12,0-21,5) en ERC frente a 10 días (RIQ 7-17). No se observaron diferencias con respecto a eventos adversos relacionados con el tratamiento (18% en ERC vs 12% en ESC, $p=0,17$) (tabla 19).

Tabla 19. Comparación de variables pronósticas secundarias entre pacientes con infección urinaria por ERC y pacientes con infección urinaria por ESC o sin infección.

	Grupo ERC (n = 133) n (%)	Grupo ESC (n = 133) n (%)	Valor de P
Mortalidad relacionada con la infección, día 30 ¹	14/24 (58,3)	4/11 (36,4)	0,23
Curación clínica (día 21)	68 (51,1)	88 (66,2)	0,013
Curación microbiológica (día 21)	91 (68,4)	114 (85,7)	0,001
Ingreso en UCI (pacientes ingresados en servicios no críticos)	9 (7)	2 (1,6)	0,031
Recurrencia	14 (10,5)	5 (3,8)	0,034
Sobreinfección	22 (16,5)	10 (7,6)	0,025
Eventos adversos del tratamiento	24 (18,0)	16 (12,0)	0,17
Estancia (días) posterior a la infección, mediana (RIQ).	16 (12,0-21,5)	10 (7-17)	<0,001

¹Con respecto al total de pacientes fallecidos.

11.2.2. Infección intraabdominal complicada

En el caso de los 29 pacientes que ingresan con infección intraabdominal complicada, a pesar del bajo número, sí se encontraron diferencias significativas en las tasas de mortalidad relacionada con la infección en el día 30, siendo más elevada en los pacientes ERC (100% en ERC vs 0 en ESC, $p=0,008$). Además, las tasas de curación microbiológica fueron significativamente menores en el grupo ERC (55,2% en ERC vs 82,8% en ESC, $p=0,02$). No se encontraron diferencias significativas con respecto a tasa de curación clínica, recurrencia, sobreinfección y eventos adversos relacionados con el tratamiento. Además, la mediana de estancia fue similar entre ambos grupos (21 días en grupo ERC [RIQ 15-33,5] frente a 19 días en grupo ESC [RIQ 10-31,8]). (tabla 20)

Tabla 20. Comparación de variables pronósticas secundarias entre pacientes con infección intraabdominal por ERC y pacientes con infección intraabdominal por ESC o sin infección.

	Grupo ERC (n = 133) n (%)	Grupo ESC (n = 133) n (%)	Valor de P
Mortalidad relacionada con la infección, día 30 ¹	4/4 (100)	0/3	0,008
Curación clínica (día 21)	15 (51,7)	19 (65,6)	0,42
Curación microbiológica (día 21)	16 (55,2)	24 (82,8)	0,02
Ingreso en UCI (pacientes ingresados en servicios no críticos)	11 (42,3)	8 (30,8)	0,34
Recurrencia	5 (17,2)	5 (17,2)	1
Sobreinfección	7 (24,1)	3 (10,3)	0,16
Eventos adversos del tratamiento	8 (27,6)	4 (13,8)	0,20
Estancia (días) posterior a la infección, mediana (RIQ).	21 (15-33,5)	19 (10-31,8)	0,49

¹Con respecto al total de pacientes fallecidos.

11.2.3. Neumonía

En el caso de los 44 pacientes ingresados con neumonía, la tasa de curación microbiológica fue significativamente menor en el grupo ERC: 47,7% en ERC frente a

77,3% en ESC, $p=0,004$. Además, la mediana de estancia fue más prolongada en el grupo ERC (30 días en ERC [RIQ 16,0-38,5] vs 13 días en ESC [RIQ 10-29]; $p=0,017$). No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables consideradas (mortalidad relacionada con la infección, curación clínica en el día 21, ingreso en UCI, recurrencia, eventos adversos relacionados con el tratamiento, recurrencia y sobreinfección). (tabla 21).

Tabla 21. Comparación de variables pronósticas secundarias entre pacientes con neumonía por ERC y pacientes con neumonía por ESC o sin infección.

	Grupo ERC (n = 133) n (%)	Grupo ESC (n = 133) n (%)	Valor de P
Mortalidad relacionada con la infección, día 30 ¹	14/16 (87,5)	7/9 (77,8)	0,52
Curación clínica (día 21)	11 (25,9)	16 (36,4)	0,25
Curación microbiológica (día 21)	21 (47,7)	34 (77,3)	0,004
Ingreso en UCI (pacientes ingresados en servicios no críticos)	3 (15,8)	5 (26,3)	0,43
Recurrencia	8 (18,2)	4 (9,1)	0,21
Sobreinfección	11 (25,0)	10 (22,7)	0,80
Eventos adversos del tratamiento	12 (27,3)	8 (18,2)	0,31
Estancia (días) posterior a la infección, mediana (RIQ).	30 (16,0-38,5)	13 (10-29)	0,017

¹Con respecto al total de pacientes fallecidos.

11.2.4. Bacteriemia global (cualquier foco)

En el caso de pacientes ingresados con bacteriemia de cualquier origen, la tasa de mortalidad relacionada con la infección en el día 30 fue significativamente mayor en pacientes ERC (90,9% en ERC vs 40%, $p=0,008$). Las tasas de curación tanto clínica como microbiológica fueron significativamente menores en el grupo ERC. Además, los pacientes ERC presentaban mayores tasas de ingreso en UCI (13,7% vs 4,2%, $p=0,047$), recurrencia (13,3 en ERC vs 4,7% en ESC, $p= 0,048$) y sobreinfección (23,3% en ERC vs

4,7% en ESC, $p=0,003$). No se encontraron diferencias significativas respecto a mediana de ingreso hospitalario ni a efectos adversos del tratamiento (tabla 22).

Tabla 22. Comparación de variables pronósticas secundarias entre pacientes con bacteriemia de los focos anteriores por ERC y pacientes con bacteriemia de los focos anteriores por ESC o sin infección

	Grupo ERC (n = 133) n (%)	Grupo ESC (n = 133) n (%)	Valor de P
Mortalidad relacionada con la infección, día 30 ¹	20/22 (90,9)	2/5 (40)	0,008
Curación clínica (día 21)	46 (51,1)	60 (70,6)	0,008
Curación microbiológica (día 21)	59 (65,6)	77 (90,6)	<0,001
Ingreso en UCI (pacientes ingresados en servicios no críticos)	10 (13,7)	3 (4,2)	0,047
Recurrencia	12 (13,3)	4 (4,7)	0,048
Sobreinfección	21 (23,3)	6 (7,1)	0,003
Eventos adversos del tratamiento	19 (21,1)	10 (11,8)	0,097
Estancia (días) posterior a la infección, mediana (RIQ).	17 (12-30)	12,5(8-24,5)	0,10

¹Con respecto al total de pacientes fallecidos.

11.2.5. Bacteriemia, otros focos (diferente a neumonía, urinario o intraabdominal).

En el caso de pacientes ingresados con bacteriemia de foco diferente a los mencionados previamente (respiratorio, urinario o intraabdominal), la tasa de mortalidad relacionada con la infección fue significativamente más elevada en los pacientes ERC (100% en ERC vs 50% en ESC, $p=0,01$). No se encontraron diferencias significativas en las tasas de curación clínica, pero sí en las relacionadas con curación microbiológica (55,2% en ERC vs 89,7% en ESC, $p=0,003$). Los pacientes ERC presentaron mayor tasa de ingreso en UCI (25% en ERC vs 0 en ESC, $p=0,02$). Con respecto a eventos adversos relacionados con el tratamiento, recurrencia y sobreinfección, así como mediana de duración de estancia, no se encontraron diferencias relevantes (tabla 23).

Tabla 23. Comparación de variables pronósticas secundarias entre pacientes con bacteriemia de diferente foco por ERC y pacientes con bacteriemia de diferente foco por ESC o sin infección.

	Grupo ERC (n = 133) n (%)	Grupo ESC (n = 133) n (%)	Valor de P
Mortalidad relacionada con la infección, día 30 ¹	12/12 (100)	1/2 (50)	0,01
Curación clínica (día 21)	12 (41,4)	19 (65,5)	0,07
Curación microbiológica (día 21)	16 (55,2)	26 (89,7)	0,003
Ingreso en UCI (pacientes ingresados en servicios no críticos)	5 (25)	0	0,02
Recurrencia	5 (17,2)	2 (6,9)	0,23
Sobreinfección	7 (24,1)	4 (13,8)	0,32
Eventos adversos del tratamiento	7 (24,1)	5 (17,2)	0,52
Estancia (días) posterior a la infección, mediana (RIQ).	18 (12-62)	16 (8-42)	0,54

¹Con respecto al total de pacientes fallecidos.

DISCUSIÓN

El estudio de investigación expuesto tenía como objetivo dar respuesta a una serie de incertidumbres acerca del pronóstico de las infecciones causadas por ERC. Como se ha mencionado en la introducción, hasta la fecha, la mortalidad atribuible a infecciones por ERC y su manejo específico no son temas del todo bien dilucidados. Algunas de las hipótesis propuestas para la supuesta mayor mortalidad de las infecciones por ERC incluyen (172): (1) Los pacientes con ERC presentan comorbilidades más graves; (2) los aislados de ERC son más virulentos que los sensibles; (3) los tratamientos usados hasta la fecha para el tratamiento de estas infecciones son menos eficaces y más tóxicos que los que han podido usarse para ESC; y (4) los pacientes con ERC tienen menor probabilidad de recibir tratamiento empírico inicial adecuado, y, por tanto, mayor retraso en la administración de tratamiento activo. A continuación, discutiremos los resultados previamente expuestos.

1. Características basales y diferencias de manejo clínico

En primer lugar, con respecto a las características basales de los pacientes evaluados (pacientes hospitalizados con infección por ERC apareados por lugar y tiempo en riesgo con pacientes con infección ESC y pacientes sin infección), es necesario mencionar que los pacientes ERC eran pacientes de mayor edad y con mayor carga de comorbilidad que sus controles, con mayores tasas de insuficiencia cardíaca, demencia y de algún tipo de inmunosupresión, y además habían sido sometidos de forma más frecuente procedimientos invasivos (sondaje vesical, catéter venoso central) en los tres meses previos. Estos datos sugieren que los pacientes con infección ERC son pacientes basalmente más susceptibles de padecer una infección y, además, que ésta sea causada por microorganismos resistentes, al ser estos factores frecuentemente asociados a dichas infecciones.

Con respecto a las características microbiológicas, *Klebsiella* spp fue más frecuentemente causante de las infecciones por ERC, mientras que *E. coli* fue el más frecuente en las infecciones

por ESC. Dado que *Klebsiella spp* puede presentar una asociación con peor pronóstico comparada con *E. coli* (173), esta diferente distribución microbiológica se tuvo en cuenta cuando realizamos los análisis para controlar el posible efecto del microorganismo.

Con respecto al tratamiento antimicrobiano recibido, la principal diferencia encontrada fue que el tratamiento empírico y el administrado en los primeros 5 días fue menos frecuentemente activo en el grupo ERC en comparación con ESC. Además, la mediana de tiempo hasta que el paciente recibió tratamiento adecuado fue mayor en pacientes ERC. Finalmente, los esquemas de tratamiento recibidos fueron más frecuentemente combinados y basados en antibióticos de segunda línea en ERC, y monoterapia basados en fármacos de primera línea en ESC. Todo ello se explica por la mayor dificultad de acertar en el tratamiento empírico en las ERC, y la complejidad de disponer de alternativas para su tratamiento en monoterapia, sobre todo cuando no estaban comercializados los nuevos fármacos activos frente a algunos ERC.

En el estudio también evaluamos el impacto del tratamiento no antimicrobiano (control del foco y tratamiento de soporte). Se evaluaron a los pacientes que precisaban ambas intervenciones como parte del manejo clínico, siendo más frecuentemente necesarias en pacientes ERC, con una diferencia cercana a la significación estadística. Este dato puede sugerir que las infecciones en pacientes ERC presentan nivel adicional de complejidad para su adecuada resolución, lo que podría estar en relación con la etiología y con la mayor predisposición de los pacientes a las infecciones.

De forma específica, se consideraron globalmente las acciones realizadas para el adecuado control del foco, sin encontrar diferencias relevantes entre ambas cohortes. Posteriormente, se evaluó el control del foco según si había indicación clínica para su realización, encontrando que en pacientes ESC el control del foco fue menos frecuentemente necesario que en pacientes ERC.

De nuevo, este dato puede sugerir que los pacientes ERC pueden presentar infecciones más complejas y que precisan un abordaje adicional como parte del tratamiento. Por otro lado, no encontramos diferencias entre pacientes CRE y CSE en la realización de acciones para el control del foco en aquellos pacientes en los que éste se consideró necesario. Con respecto al tratamiento de soporte, también realizamos una descripción global de las acciones realizadas, encontrando diferencias en las tasas de terapia renal sustitutiva (más frecuente en pacientes ERC); sin embargo, esta variable es difícil de evaluar porque probablemente también incluya pacientes que previamente ya estaban recibiendo tratamiento renal sustitutivo de forma crónica.

Realizamos un análisis específico de las acciones realizadas en función de si estaban clínicamente indicadas. Así, el tratamiento de soporte con fluidoterapia en pacientes con sepsis grave o shock séptico fue realizado con mayor frecuencia en pacientes ERC. Con respecto al tratamiento de soporte con aminas, éstas se consideraron menos frecuentemente necesarias en el grupo de pacientes ESC, pero en los pacientes que las necesitaban, se usaron con menos frecuencia en pacientes ERC que en pacientes ESC. Esto puede sugerir que, aunque los pacientes ERC presentaron de inicio datos de mayor gravedad en el síndrome de respuesta inflamatoria, lo que podría estar determinado por predominar *Klebsiella* spp. como patógeno causante, en algunos de ellos no se realizó tratamiento de soporte con aminas pese a considerarse necesario, lo que podría estar en relación con decisiones de limitación de esfuerzo terapéutico por comorbilidad. Por otro lado, cuando analizamos de forma conjunta la realización de fluidoterapia y uso de aminas, no encontramos diferencias entre los pacientes ERC y ESC.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa de forma global el manejo clínico de infecciones diversas causadas por ERC y sus diferencias con pacientes apareados con infección por ESC, lo que supone en nuestra opinión un valor añadido del trabajo.

2. Mortalidad atribuible infecciones por ERC considerando variables basales

En los análisis iniciales y de forma global, la diferencia de mortalidad cruda en el día 30 (mortalidad atribuible) fue significativamente mayor en pacientes con infección por ERC que en los pacientes apareados con infección por ESC y sin infección. Esta diferencia de mortalidad se apreció para todos los tipos de infección estudiadas, y fue estadísticamente significativa para los pacientes con ITUc y con bacteriemia. Sin embargo, no encontramos diferencias de mortalidad entre pacientes con infección por ESC y pacientes no infectados; este hecho sugería que, o bien la asociación de ERC con mortalidad es espúrea y se debería a factores de confusión adicionales no controlados con el apareamiento, o que efectivamente las infecciones por ERC tengan mayor mortalidad, lo que habría que explicar bien por ser causadas por bacterias más virulentas, por problemas en su tratamiento y manejo clínico, o ambas.

Respecto a la virulencia de los microorganismos, valoramos el impacto de que la infección estuviera causada por *K. pneumoniae* en la mortalidad, dado que las infecciones CRE fueron más frecuentemente causadas por este microorganismo. Efectivamente, en las curvas de supervivencia se apreció que las infecciones por *K. pneumoniae* se asociaron con mayor mortalidad que las causadas por otras enterobacterias. Sin embargo, dentro de las infecciones causadas por *K. pneumoniae*, aquellas causadas por aislados resistentes a carbapenemas se asociaron también con mayor mortalidad que las causadas por aislados sensibles. Por tanto, aunque la mayor mortalidad en ERC podría deberse en parte a ser causadas más frecuentemente por *K. pneumoniae*, debía haber más factores implicados.

Al realizar un análisis bivariante de las variables relacionadas con la mortalidad, encontramos, al comparar ERC con ESC, que las variables asociadas con mayor mortalidad fueron una mayor edad, la inmunosupresión, la infección por *K. pneumoniae* y la infección por ERC. Con respecto a la comparación de pacientes con infección por ERC y aquellos sin infección apareados, las

variables asociadas a la mortalidad fueron la edad, el sexo masculino, un mayor índice de Charlson, la insuficiencia cardíaca, la inmunosupresión, el catéter venoso central, la sonda urinaria y la infección por ERC. Con estos datos, realizamos un análisis multivariante considerando solamente factores basales de los pacientes (demográficos, comorbilidades, procedimientos invasivos y etiología) para estimar el efecto de CRE sobre la mortalidad incluyendo los factores confusores no controlados por el apareamiento, pero sin considerar las variables relacionadas con el tratamiento. En estos análisis, las infecciones por ERC (en relación con ESC) se asociaron con mayor mortalidad en el límite de la significación estadística. Respecto a los pacientes sin infección, las infecciones por ERC se asociaron de manera clara con mayor mortalidad.

Estos datos muestran que, al controlar la confusión por factores basales y por microorganismo, la infección por ERC se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad cuando se compara con las infecciones por ESC, aunque con un nivel de significación menor que cuando no se controló por esos otros factores basales, y con un aumento claramente significativo cuando se comparó con pacientes apareados sin infección.

3. Impacto del manejo clínico (tratamiento antimicrobiano, control de foco y de soporte) sobre mortalidad por ERC.

Como ya se ha mencionado, los pacientes con infección por ERC recibieron tratamiento empírico adecuado con menos frecuencia, y sufrieron un mayor retraso en el tiempo hasta la administración de algún fármaco activo *in vitro*. En el análisis univariante, la administración de tratamiento empírico activo tuvo un efecto protector sobre la mortalidad, sin que el resto de las variables de manejo clínico mostraran una clara asociación cruda con el pronóstico.

Al realizar los análisis multivariantes, encontramos que el efecto en la mortalidad de la infección por CRE respecto a CSE disminuyó de forma relevante al incluir la variable tratamiento empírico activo, incluso perdiendo su significación estadística, permaneciendo como asociada a mayor mortalidad la infección por *K. pneumoniae* e incluyéndose la no realización del control de foco. Al valorar el recibir tratamiento activo como una variable tiempo-dependiente (168), de nuevo la infección por ERC perdía la significación respecto a su impacto sobre mortalidad en el día 30, y las variables que encontramos relacionadas a mortalidad fueron la infección por *K. pneumoniae*, la no realización del control de foco y la no realización de tratamiento de soporte. El hecho de que, al introducir el manejo clínico se reduzca la magnitud de la asociación de CRE con la mortalidad, perdiendo además su significación estadística, sugiere que una parte importante de su asociación con la mortalidad se debe a las dificultades intrínsecas en el tratamiento antimicrobiano y del manejo clínico global de esas infecciones. Para corroborar estos datos, obtuvimos una subcohorte de 162 parejas apareadas por adecuación del tratamiento, y en el análisis multivariante pudimos comprobar cómo la infección por ERC tampoco se mostraba como un factor de riesgo de mortalidad.

4. Impacto de las infecciones por ERC en otros aspectos del pronóstico de los pacientes.

Con respecto a otras variables pronósticas, encontramos que los pacientes con infección por ERC presentaron mayores tasas de mortalidad relacionada con la infección, de ingreso en UCI, de recurrencia, sobreinfección y de efectos adversos relacionados con el tratamiento, así como una menor tasa de curación clínica y microbiológica respecto a los pacientes ESC. Además, la duración de la estancia hospitalaria posterior a la infección fue más prolongada en los pacientes ERC respecto a los pacientes ESC y los pacientes sin infección. Estos datos reflejan

probablemente el tratamiento subóptimo y retardado que los pacientes ERC reciben, que condicionan menores tasas de curación, mayor toxicidad y efectos adversos relacionados.

Al realizar un análisis detallado en función del tipo de síndrome, vemos que en el caso de ITUC no se encontraron diferencias en la mortalidad relacionada con la infección (probablemente porque se traten de infecciones con menor dificultad de tratamiento); sin embargo, las tasas de curación clínica y microbiológica fueron menores en ERC, que además presentaron mayores tasas de ingreso en UCI y estancia hospitalaria prolongada. En el caso de infección intraabdominal, la mortalidad relacionada con la infección fue mayor en las causadas por CRE, con menor tasa de curación microbiológica, aunque no se encontraron otras diferencias relevantes, probablemente por el bajo número de pacientes incluidos. En el caso de las neumonías, la tasa de curación microbiológica fue significativamente menor en el grupo ERC, con una mediana de estancia más prolongada, sin encontrar otras diferencias significativas. En el caso de bacteriemia global, la tasa de mortalidad relacionada con la infección fue significativamente mayor en pacientes ERC, con menores tasas de curación tanto clínica como microbiológica, así como mayores tasas de ingreso en UCI y sobreinfección. Por último, en el caso de bacteriemia de otros focos, de nuevo, la tasa de mortalidad relacionada con la infección fue significativamente más elevada en los pacientes ERC, así como mayor tasa de ingreso en UCI y menor curación microbiológica.

5. Contextualización de los los resultados y aspectos metodológicos

Las infecciones causadas por estos microorganismos suelen producirse en pacientes que, de por sí, tienen mayor riesgo de muerte; las características de estos pacientes que les ponen el riesgo de la infección se asocian también con mayor mortalidad (63), en lo que es una perfecta definición de variables confusoras. De hecho, en la evaluación de la mortalidad atribuible a cualquier microorganismo resistente, la cuestión clave es el control de la confusión, lo que

supone un reto para estos análisis. Para ello, el uso exclusivo de análisis multivariantes puede no ser suficiente, si lo que se comparan son poblaciones de pacientes muy diferentes. Por ello, además de análisis multivariantes adecuados, que incluyan las variables asociadas al pronóstico, suele ser necesario establecer algún tipo de apareamiento que condicione poblaciones de análisis de riesgo basal más parecido que el que puede encontrarse en cohortes completas o en controles seleccionados al azar.

La segunda cuestión relevante es el grupo control elegido. Esto depende de la pregunta de investigación. EURECA se diseñó como un estudio de tres cohortes apareadas, en el cual hemos seleccionado dos cohortes control para reflejar dos poblaciones diferentes: pacientes con infección por ESC (que junto con los pacientes ERC representan a la población que sufre infección por Enterobacteriales) y pacientes sin infección (que representa a la población ingresada). El objetivo de este diseño fue contestar a dos preguntas: ¿cuál es el riesgo de mortalidad de las infecciones por ERC respecto a las infecciones por CSE? y ¿cuál es el riesgo de mortalidad de las infecciones por ERC respecto a pacientes ingresados sin infección? (174). Los pacientes sin infección como grupo control son importantes en este contexto para poder diferenciar hasta qué punto las diferencias en los resultados puede explicarse por la propia infección (sin importar si el patógeno es susceptible o resistente), o si podemos encontrar alguna hipótesis al comparar patógenos resistentes con sensibles (175).

Para evaluar factores específicos relacionados con la infección y calcular la mortalidad atribuible a infección por ERC, cada caso de ERC se apareó con un caso de ESC según centro (con lo que se controla el “efecto centro”, que puede causarse por las diferencias de manejo clínico por hospitales, su complejidad, etc), planta de hospitalización (que controla en parte otras características de los pacientes, como las enfermedades de base, etc) y el tipo de infección (dado que cada tipo de infección se asocia con un riesgo diferente de mortalidad). Además, para hacer

un control adecuado de los factores confusores y tratar de evitar el sesgo de inmortalidad, hemos realizado un ajuste por tiempo en riesgo, para que los pacientes estuvieran un tiempo en riesgo de sufrir la infección similar: los pacientes control (ESC y pacientes ingresados sin infección) solo eran elegibles si el tiempo previo de hospitalización era similar al del caso correspondiente. El apareamiento por duración de estancia previa garantiza que los pacientes en las cohortes control han estado expuestos a la misma epidemiología y tiempo de riesgo para desarrollar una infección por ERC.

Con este apareamiento, hemos calculado una mortalidad atribuible a la infección por CRE del 13% y 15% en las poblaciones de pacientes con infección por Enterobacteriales y de pacientes ingresados, respectivamente. Es interesante que estos datos confirman la estimación de mortalidad atribuible realizada por Cassini (8) et al usando datos indirectos, y que fue del 15,9%. Hauck et al (5) describieron un 27% de exceso de mortalidad en pacientes con bacteriemia o neumonía por ERC en comparación con los pacientes colonizados, no infectados; el grupo control, por tanto, es diferente al usado por nosotros, pero, en cualquier caso, la mortalidad atribuible en nuestro estudio para estas infecciones ha sido menor. En el caso de ITUc, Hauck et al (5) no encontraron un exceso de mortalidad atribuible, mientras que en nuestro estudio la ITUc por ERC sí presentó mortalidad atribuible. Estas diferencias probablemente se deban a diferente tipo de pacientes en grupo control. Curiosamente, las infecciones por ESC no mostraron mayor riesgo de mortalidad comparadas con pacientes apareados sin infección en nuestro estudio, probablemente debido a que el tratamiento antimicrobiano precoz fue muy frecuentemente activo en pacientes ESC, lo que refuerza que el apareamiento fue capaz de controlar gran parte de la confusión.

El riesgo de mortalidad en el tiempo (*hazard ratio*) encontrado para las cohortes apareadas ERC y ESC en nuestro estudio se encuentra dentro del rango de estimaciones aportadas en

metaanálisis previos, en los que el riesgo de mortalidad de infecciones por ERC en comparación con ESC osciló entre 2,0 y 3,39 (57,63–65,67,176). Hay que mencionar que, en los estudios individuales incluidos en estos metaanálisis, existe en las poblaciones de infecciones por ERC estudiadas, un predominio de infecciones por *K. pneumoniae* (cuando no se restringió la inclusión a ese patógeno), de la producción de KPC como mecanismo de resistencia a carbapenemas y de pacientes con bacteriemia (de nuevo, no raramente los estudios estaban restringidos a estas infecciones). Sin embargo, incluimos todas las infecciones clave, todos los microorganismos CRE y todos los mecanismos de resistencia a carbapenemas.

Como hemos comentado, cuando controlamos la confusión residual mediante análisis multivariantes e incluimos las variables relacionadas con el tratamiento, se redujo la asociación de CRE con la mortalidad, que dejó de ser significativo. Esto también fue descrito por Kohler et al (172) en un metaanálisis incluyendo estudios que comparan la mortalidad de bacteriemia por *K. pneumoniae* sensible y resistente a carbapenémicos; mientras que el riesgo de mortalidad era mayor en el caso de *K.pneumoniae* resistente a carbapenémicos, mostraron que el tratamiento empírico adecuado era protector frente a mortalidad, y los pacientes con *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos tenían mayor riesgo de no recibir tratamiento empírico adecuado.

Todos los datos expuestos sugieren que una parte importante del aumento del riesgo de mortalidad en infecciones por ERC estaría relacionada con retraso en el tratamiento activo y no tanto en diferencias en la virulencia de estos microorganismos, a pesar de que éstas puedan tener influencia, como era una de nuestras primeras hipótesis, sugerida en algunos estudios (173). Es necesario mencionar que en un estudio realizado en un hospital de Estados Unidos se ha descrito mayor mortalidad ajustada en pacientes con bacteriemia por ERC productores de carbapenemasa (el 92% producía enzimas KPC) en comparación con ERC no productores de carbapenemasas (67). Nosotros no hemos podido realizar análisis comparativos de infecciones

productores y no productores de carbapenemasas debido al bajo número de ERC no productores de carbapenemasa.

Con respecto a aspectos específicos relacionados con el tratamiento, no pudimos demostrar que la instauración precoz de un tratamiento activo tuviera un efecto protector frente a mortalidad en los análisis multivariantes. Pensamos que esto puede deberse, por una parte, a que en los pacientes con IIAC, el control del foco es esencial, y por otra, al alto número de pacientes con ITUc, en los que el retraso del tratamiento activo probablemente presente menos impacto que en otros síndromes infecciosos, especialmente en ITU relacionadas con sondaje vesical o sin obstrucción del tracto urinario (177).

En el estudio EURECA también se ha explorado la importancia del control del foco de infección. Los estudios previos que han estudiado este tema son escasos. En el estudio de una cohorte de infecciones por CRE en Singapur se apreció que la mortalidad fue mayor en pacientes que no recibieron tratamiento combinado cuando no se realizó control del foco (177). En otro estudio que incluyó 107 episodios de bacteriemia causados por Enterobacterales productores de MBL, describieron el control del foco, pero no evaluaron su impacto en la mortalidad (133). No hemos encontrado estudios previos comparando manejo clínico global en las infecciones por ERC y ESC. En nuestro estudio, tanto el tratamiento de soporte como el adecuado control del foco se han relacionado con menor riesgo de mortalidad. Curiosamente, el manejo clínico de los pacientes con ERC ha sido similar a ESC respecto a tratamiento de soporte y control del foco.

6. Limitaciones y fortalezas

Nuestros hallazgos deben interpretarse considerando sus limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional, con las limitaciones inherentes a estos estudios y, a pesar de los esfuerzos realizados, podría existir confusión residual en las estimaciones realizadas respecto al riesgo de mortalidad.

En segundo lugar, el estudio se ha llevado a cabo en un elevado número de centros, lo que ha podido causar alguna heterogeneidad en la calidad de los datos. Sin embargo, creemos que el entrenamiento a los centros y la monitorización activa realizada garantizan una elevada calidad de los datos recogidos.

En tercer lugar, durante la mayor parte del periodo de estudio no estaban disponibles los nuevos fármacos activos frente a ERC, por lo que solamente se han utilizado en un pequeño número de pacientes. Actualmente existen datos que sugieren que el tratamiento con nuevos antibióticos es más eficaz y menos tóxicos que el mejor tratamiento disponible “de segunda línea” (147).

Finalmente, el poder estadístico podría haber sido límite para detectar algunas diferencias relevantes entre los grupos, por lo que la ausencia de riesgo significativo con determinadas variables no debe interpretarse en todos los casos como inexistentes.

Algunas fortalezas del estudio incluyen su naturaleza multicéntrica y multinacional, la inclusión de diversos tipos de ERC, productoras de diferentes tipos de carbapenemasas, y de las infecciones más importantes causadas por estos microorganismos. Además, el diseño, que incluyó un apareamiento por variables relevantes además de control adicional de la confusión mediante técnicas multivariantes, permitió un control exhaustivo del impacto de factores confusores. El estudio fue monitorizado para la calidad de los datos. Finalmente, la inclusión de

información referente al manejo clínico resulta relevante para la interpretación de los resultados.

Consideramos que los datos presentados proporcionan información útil sobre el impacto de las infecciones por ERC y sugieren que se deben realizar esfuerzos adicionales, especialmente en las medidas de control de infecciones, para proteger a la población vulnerable del desarrollo de infecciones por estos microorganismos, y que debemos implantar acciones que permitan el tratamiento activo precoz y un manejo adecuado de todos los aspectos necesarios.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con infecciones por ERC presentan mayor edad media, carga de comorbilidad, frecuencia de ingresos previos y exposición a procedimientos invasivos que aquellos con infección por ESC y sin infección.
2. Los pacientes con infección por ERC sufrieron mayor retraso en recibir tratamiento antimicrobiano activo que los pacientes con infección por ESC. Sin embargo, la frecuencia de actuaciones para el control del foco y los tratamientos de soporte fueron similares con la excepción salvo en que los pacientes con infección por ERC que necesitaban aminas vasoactivas, las recibieron con menor frecuencia.
3. En las cohortes de pacientes apareados por lugar y tiempo en riesgo, las infecciones por ERC mostraron tener una mortalidad atribuible significativa en comparación con infectados por ESC o con pacientes no infectados.
4. Las infecciones causadas por ERC se asociaron con mayor riesgo de muerte en referencia a las infecciones por ESC (en el límite de la significación estadística) y la de los pacientes sin infección apareados cuando se controló el efecto confusor de otras variables basales de los pacientes, más allá del apareamiento.
5. Cuando se consideraron las variables relacionadas con el tratamiento, el impacto de la infección por ERC en el riesgo de mortalidad respecto a la infección por ESC disminuyó hasta hacerse no significativo, lo que sugiere que el aumento de mortalidad encontrado en base a las variables basales se debe en parte importante a las dificultades de tratamiento de estas infecciones.

6. El tratamiento de soporte y control del foco inadecuado se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad; asimismo, las infecciones causadas por *K. pneumoniae* se asociaron con mayor riesgo de mortalidad.
7. Respecto a las variables pronósticas secundarias, las infecciones por ERC se asociaron con mayores tasas de mortalidad relacionada con la infección, ingreso en UCI, sobreinfección, recurrencia, toxicidad relacionada con el tratamiento y duración de ingreso, así como menor tasa de curación tanto clínica como microbiológica en la comparación con los pacientes apareados.
8. Estos resultados refuerzan la idea de que las infecciones por ERC tienen un importante impacto clínico y muestran la necesidad de su control epidemiológico y de implantar acciones que permitan un mejor y más rápido tratamiento de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. [Internet]. Atlanta, Georgia; 2019. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>
2. WHO. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. World Health Organization. 2017.
3. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. *Journal of Infectious Diseases*. 2017;215: S28–36.
4. Pang F, Jia XQ, Zhao QG, Zhang Y. Factors associated to prevalence and treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a seven-year retrospective study in three tertiary care hospitals. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(13):1–8.
5. Hauck C, Cober Eric, Richter SS, Perez Federico, Salata RA, Kalayjian RC, et al. Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(6):513–9.
6. Wang Q, Zhang Y, Yao X, Xian H, Liu Y, Li H, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;35(10):1679–89.
7. Bar-Yoseph H, Cohen N, Korytny A, Andrawus ER, Even Dar R, Geffen Y, et al. Risk factors for mortality among carbapenem-resistant enterobacteriaceae carriers with focus on immunosuppression. *Journal of Infection*. 2019;78(2):101–5.
8. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56–66.
9. Chopra T, Rivard C, Awali RA, Krishna A, Bonomo RA, Perez F, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae at a Long-term Acute Care Hospital. *Open Forum Infect Dis*. 2018;1–6.

10. Kelly AM, Mathema B, Larson EL. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(2):127–34.
11. Perez F, Van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A menace to our most vulnerable patients. *Cleve Clin J Med*. 2013;80(4):225–33.
12. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2): e00079-17.
13. Merrick B, Tan MKI, Bisnauthsing K, Goldenberg SD. Healthcare resource use in hospitalized patients with carbapenem-resistant Gram-negative infections. *Journal of Hospital Infection*. 2021; 110:7–14.
14. Bartsch SM, Mckinnell JA, Mueller LE, Loren G, Gohil SK, Huang SS, et al. Potential Economic Burden of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(1):48. e9-48. e16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.09.003>
15. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–13.
16. Cantón R, Huarte R, Morata L, Trillo-Mata JL, Muñoz R, González J, et al. Determining the burden of infectious diseases caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;39(4):179–83.
17. Bush K. Past and Present Perspectives on Beta-Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10):1–20.
18. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of beta-Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2):1–37.
19. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(8):1290–7.

20. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of Betalactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969–76.
21. Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics.* 2020;16;9(4):186.
22. Yohei D, Paterson DL. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(1):74–84.
23. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(4):228–36.
24. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980; 331:321–31.
25. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2):1–37.
26. Kim JY, Jung H II, An YJ, Lee JH, Kim SJ, Jeong SH, et al. Structural basis for the extended substrate spectrum of CMY-10, a plasmid-encoded class C β -lactamase. *Mol Microbiol.* 2006; 60:907–16.
27. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med.* 2012;18(5):263–72.
28. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-Type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Biomed Res Int.* 2014;1–12.
29. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jan;48(1):15–22.
30. Mairi A, Pantel A, Sotto A, Lavigne JP, Touati A. OXA-48-like carbapenemases producing Enterobacteriaceae in different niches. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2018;37(4):587–604.
31. Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63:659–657.
32. Lutgring JD. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An emerging bacterial threat. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(3):182–6.

33. Lorena López-Cerero, Benito Almirante. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Reservoirs and transmission mechanisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32:10–6.
34. Hansen GT. Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria. *Infectious Diseases and Therapy*. 2021;10(1):75-92.
35. Wu W, Feng Y, Tang G, Qiao F, McNally A, Zong Z. NDM Metallo-Lactamases and Their Bacterial Producers in Health Care Settings. *Clinical Microbiology Rev* [Internet]. 2019;32(2): e00115-18. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR>
36. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and Characterization of bla VIM, a New Integron-Borne Metallo-Lactamase Gene from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999;43(7):1584–90.
37. Miriagou V, Tzelepi E, Gianneli D, Tzouveleki LS. *Escherichia coli* with a self-transferable, multiresistant plasmid coding for metallo- β -lactamase VIM-1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(1):395–7.
38. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsunashi S. Transferable Imipenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991;35(1):147–51.
39. Koh T, Babini GS, Woodford N, Sng LH, Hall LM, Livermore DM. Carbapenem-hydrolysing IMP-1 β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Singapore. *Lancet*. 1999;353(9170):2162.
40. Cañada-García JE, Moure Z, Sola-Campoy PJ, Delgado-Valverde M, Cano ME, Gijón D, et al. CARB-ES-19 Multicenter Study of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* From All Spanish Provinces Reveals Interregional Spread of High-Risk Clones Such as ST307/OXA-48 and ST512/KPC-3. *Front Microbiol* [Internet]. 2022; 13:918362. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35847090>
41. Prabaker K, Lin MY, McNally M, Cherabuddi K, Ahmed S, Norris A, et al. Transfer from High-Acuity Long-Term Care Facilities Is Associated with Carriage of

- Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing Enterobacteriaceae: A Multihospital Study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(12):1193–9.
42. Poirel L, Barbosa-Vasconcelos A, Rocha Simões R, Martins Da Costa P, Liu W, Nordmann P. Environmental KPC-Producing *Escherichia coli* Isolates in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):1662–3.
 43. Feldman N, Adler A, Molshatzki N, Navon-Venezia S, Khabra E, Cohen D, et al. Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: Duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clinical Microbiology and Infection.* 2013;19(4).
 44. Tofteland S, Naseer U, Lislevand JH, Sundsfjord A, Samuelsen O. A Long-Term Low-Frequency Hospital Outbreak of KPC- Producing *Klebsiella pneumoniae* Involving Intergenous Plasmid Diffusion and a Persisting Environmental Reservoir. *PLoS One.* 2013;8(3):1–8.
 45. Rock C, Thom KA, Masnick M, Johnson JK, Harris AD, Morgan DJ. Frequency of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) and non-KPC-producing *Klebsiella* contamination of healthcare workers and the environment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(4):426–9.
 46. Leung GH, Gray TJ, Cheong EY, Haertsch P, Gottlieb T. Persistence of related bla-IMP-4 metallo-beta-lactamase producing Enterobacteriaceae from clinical and environmental specimens within a burns unit in Australia—a six-year retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013;2(35):1–8.
 47. Vergara-López S, Domínguez MC, Conejo MC, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. Wastewater drainage system as an occult reservoir in a protracted clonal outbreak due to metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella oxytoca*. *Clinical Microbiology and Infection.* 2013;19(11): E490-8.
 48. Bai Y, Shao C, Hao Y, Wang Y, Jin Y. Using Whole Genome Sequencing to Trace, Control and Characterize a Hospital Infection of IMP-4-Producing *Klebsiella pneumoniae* ST2253 in a Neonatal Unit in a Tertiary Hospital, China. *Front Public Health.* 2021;15(9):755252.
 49. Chouchani C, Marrakchi R, Ferchichi L, El Salabi A, Walsh TR. VIM and IMP metallo- β -lactamases and other extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* and

- Klebsiella pneumoniae* from environmental samples in a Tunisian hospital. *APMIS*. 2011;119(10):725–32.
50. Economou V, Gousia P. Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infect Drug Resist*. 2015; 8:49–61.
 51. Gijón D, Curiao T, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Fecal Carriage of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: A Hidden Reservoir in Hospitalized and Nonhospitalized Patients. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1558–63.
 52. Woodford N, Wareham DW, Guerra B, Teale C. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae from animals and the environment: An emerging public health risk of our own making? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(2):287–91.
 53. Ahammad ZS, Sreekrishnan TR, Hands CL, Knapp CW, Graham DW. Increased waterborne bla NDM-1 resistance gene abundances associated with seasonal human pilgrimages to the Upper Ganges River. *Environ Sci Technol*. 2014;48(5):3014–20.
 54. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(6):609–16.
 55. Barguigua A, Otmani F El, Talmi M, Zerouali K, Timinouni M. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in the Moroccan community. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(3):290–1.
 56. Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. 2014;32(S4):41–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(14\)70173-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(14)70173-9)
 57. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Mar 29;16(1):18.
 58. Weinstein RA, Logan LK. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: An emerging problem in children. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(6):852-9.
 59. Rastegar Lari A, Azimi L, Rahbar M, Fallah F, Reza Alaghebandan. Phenotypic detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase among burns patients: First

- report from Iran. *Burns*. 2013;39(1):173–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2012.02.025>
60. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(2):228–35.
 61. Alexander EL, Loutit J, Tumbarello M, Wunderink R, Felton T, Daikos G, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: Results from a retrospective series and implications for the design of prospective clinical trials. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):1–10.
 62. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Differences in therapy and mortality in a multicentre study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(7):2133–43.
 63. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1170–5.
 64. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients with Serious Infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(7):1–9.
 65. Soontaros S, Leelakanok N. Association between carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and death: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2019;47(10):1200–12.
 66. Hoo GSR, Cai Y, Quek YC, Teo JQ, Choudhury S, Koh TH, et al. Predictors and Outcomes of Healthcare-Associated Infections Caused by Carbapenem-Nonsusceptible Enterobacterales: A Parallel Matched Case-Control Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:719421.
 67. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, et al. Comparing the Outcomes of Patients with Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 64:257–64.

68. Hovan MR, Narayanan N, Cedarbaum V, Bhowmick T, Kirn TJ. Comparing mortality in patients with carbapenemase-producing carbapenem resistant Enterobacterales and non-carbapenemase-producing carbapenem resistant Enterobacterales bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;101(4):1–6.
69. Seo H, Kim HJ, Kim MJ, Chong YP, Kim SH, Lee SO, et al. Comparison of clinical outcomes of patients infected with KPC- and NDM-producing Enterobacterales: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(8):1167.e1-1167.e8.
70. van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: What we know and what we need to know. *Virulence*. 2017;8(4):379–82.
71. Gomila A, Shaw E, Carratalà J, Leibovici L, Tebé C, Wiegand I, et al. Predictive factors for multidrug-resistant gram-negative bacteria among hospitalised patients with complicated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1):1–11.
72. Ballus J, Lopez-Delgado JC, Sabater-Riera J, Perez-Fernandez XL, Betbese AJ, Roncal JA. Surgical site infection in critically ill patients with secondary and tertiary peritonitis: Epidemiology, microbiology and influence in outcomes. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):1–6.
73. Di Carlo P, Vitale F, Ó'Súilleabháin C, Casuccio A. Management of Intra-abdominal Infections due to Carbapenemase-Producing Organisms. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(428).
74. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, Righi E. How Should We Treat HAP/VAP Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae? *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(3):301–10.
75. Van Duin D, Cober E, Richter SS, Perez F, Kalayjian RC, Salata RA, et al. Impact of therapy and strain type on outcomes in urinary tract infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;70(4):1203–11.
76. Qureshi ZA, Syed A, Clarke LG, Doi Y, Shields RK. Epidemiology and Clinical Outcomes of Patients with Carbapenem- Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteriuria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3100–4.

77. Rivera-Espinar F, Machuca I, Tejero R, Rodríguez J, Mula A, Marfil E, et al. Impact of KPC Production and High-Level Meropenem Resistance on All-Cause Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia in Association with *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6):1–9.
78. Maseda E, Gimenez MJ, Gilsanz F, Aguilar L. Basis for selecting optimum antibiotic regimens for secondary peritonitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(1):109–24.
79. Chen YH, Hsueh PR. Changing bacteriology of abdominal and surgical sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(5):590–5.
80. Sartelli M, Catena F, di Saverio S, Ansaloni L, Coccolini F, Tranà C, et al. The Challenge of Antimicrobial Resistance in Managing Intra-Abdominal Infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(3):213–20.
81. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of america. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50:133–64.
82. Syue LS, Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. New drugs for the treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;1–9.
83. Liu J, Zhang L, Pan J, Huang M, Li Y, Zhang H, et al. Risk factors and molecular epidemiology of complicated intra-abdominal infections with carbapenem-resistant enterobacteriaceae: A multicenter study in China. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;221: S156–63.
84. Wu D, Xiao J, Ding J, Jia Y, Guo Z, Liu H, et al. Predictors of Mortality and Drug Resistance Among Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae-Infected Pancreatic Necrosis Patients. *Infect Dis Ther*. 2021;10(3):1665–76.
85. Del Giacomo P, Losito AR, Tumbarello M. The role of carbapenem-resistant pathogens in cSSTI and how to manage them. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019; 32:113–22.
86. Chen L, Han X, Li Y, Li M. Assessment of mortality-related risk factors and effective antimicrobial regimens for treatment of bloodstream infections caused by

- carbapenem-resistant enterobacterales. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021; 65:1–11.
87. Van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(2):115–20.
 88. Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: A prospective observational multicentre study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(12):1357–62.
 89. Oka K, Matsumoto A, Tetsuka N, Morioka H, Iguchi M, Ishiguro N, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales infections in Japan. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022; 29:247–52.
 90. Zhou C, Jin L, Wang Q, Wang X, Chen F, Zhao C, et al. Bloodstream Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Risk Factors for Mortality, Antimicrobial Therapy and Treatment Outcomes from a Prospective Multicenter Study. *Infect Drug Resist*. 2021; 14:731–42.
 91. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):2108–13.
 92. Paul M, Daikos GL, Durante-mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;3099(18):1–10.
 93. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Nordmann P. Therapeutic options for infections with Enterobacteriaceae producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. *Future Microbiology*. 2011;16:653–66.
 94. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):726–34.

95. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):10–39.
96. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Benattar YD, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(1):29–39.
97. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021;8;72(7):e169–83.
98. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28: 521–47.
99. Cai Y, Wang R, Liang B, Bai N, Liu Y. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(3):1162–72.
100. Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(11):834–44.
101. Shen F, Han Q, Xie D, Fang M, Zeng H, Deng Y. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of severe infectious diseases: An updated meta-analysis of RCTs. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015; 39:25–33.

102. Burkhardt O, Rauch K, Kaefer V, Hadem J, Kielstein J, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(1):101–2.
103. Livermore DM. Tigecycline: What is it, and where should it be used? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56(4):611–4.
104. Peterson LR. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: The role of piperacillin-tazobactam. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008; 14:181–4.
105. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):1–10.
106. Pournaras S, Vrioni G, Neou E, Dendrinos J, Dimitroulia E, Poulou A, et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(3):244–7.
107. Stein C, Makarewicz O, Bohnert JA, Pfeifer Y. Three Dimensional Checkerboard Synergy Analysis of Colistin, Meropenem, Tigecycline against Multidrug-Resistant Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *PLoS One*. 2015;10(6):1–17.
108. Betts JW, Phee LM, Hornsey M, Woodford N, Wareham W. In Vitro and In Vivo Activities of Tigecycline-Colistin Combination Therapies against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3541–6.
109. Doi Y, Wachino J, Ichi, Arakawa Y. Aminoglycoside resistance. The emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. *Infectious Disease Clinics of NA*. 2016;30(2):523–37.
110. Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, López-Cerero L, Pascual A. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2014;70(3):905–13.

111. Shields RK, Clancy CJ, Press EG, Hong M. Aminoglycosides for Treatment of Bacteremia Due to Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):3187–92.
112. Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, Cohen AB, Furuya EY, Wilson SJ, et al. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5893–9.
113. Hirsch EB, Guo B, Chang K tai, Cao H, Ledesma KR, Singh M, et al. Assessment of Antimicrobial Combinations for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase – Producing. *J Infect Dis*. 2013;207(5):786–93.
114. Le J, Mckee B, Srisupha-olarn W, Burgess DS. In Vitro Activity of Carbapenems Alone and in Combination with Amikacin Against KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Med Res*. 2011;3(3):106–10.
115. White B, Lomaestro B, Pai M. Optimizing the Initial Amikacin Dosage in Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(11):7094–6.
116. Allou N, Bouteau A, Allyn J, Snauwaert A, Valance D, Jabot J, et al. Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):106.
117. Choudhury S, Yeng JLW, Krishnan PU. In vitro susceptibilities of clinical isolates of Enterobacteriaceae to fosfomicin and tigecycline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;(2):5–6.
118. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X hong, Falagas ME. Fosfomicin: Evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in gram-negative pathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(2):255–68.
119. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):43–50.
120. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomicin: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(4):269–85.

121. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(1):52–9.
122. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(5):415–9.
123. Adams-Haduch JM, Potoski BA, Sidjabat HE, Paterson DL, Doi Y. Activity of temocillin against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(6):2700–1.
124. Delgado Valverde M, Sojo Dorado J, Pascual A, Rodriguez Bano J. Clinical management of infections caused by multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1(2):49–69.
125. Souli M, Konstantinidou E, Tzepi I, Tsaganos T, Pefanis A, Chryssouli Z, et al. Efficacy of carbapenems against a metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* clinical isolate in a rabbit intra-abdominal abscess model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(3):611–7.
126. Crandon JL, Nicolau DP. Human simulated studies of aztreonam and aztreonam-avibactam to evaluate activity against challenging gram-negative organisms, including metallo- β -lactamase producers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(7):3299–306.
127. Galani I, Karaiskos I, Karantani I, Papoutsaki V, Maraki S, Papaioannou V, et al. Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016. *Eurosurveillance*. 2018;23(31).
128. Albiger B, Glasner C, Struelens M, Grundmann H, Monnet D. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national. *Euro Surveill*. 2015;20(45).
129. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-Type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Biomed Res Int*. 2014; 249856.

130. Bush K. A resurgence of β -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(5):483–93.
131. Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(10):704–12.
132. Marshall S, Hujer A, Rojas L, Papp-Wallace K, Humphries R, B S. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4):e02243-16.
133. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients with Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 72:1871–8.
134. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance - the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases Commission*. 2014; 13:1957–1098.
135. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2):1–42.
136. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Duin D van, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1–44.
137. Bush K. A resurgence of beta-lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(5):483–93.
138. Shields RK, Clancy CJ, Hao B, Chen L, Press EG, Iovine NM, et al. Effects of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase subtypes, extended-spectrum β -lactamases, and porin mutations on the in vitro activity of ceftazidime-avibactam against

- carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5793–7.
139. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P. Results from REPRISE, a randomized, pathogen - directed phase 3 study of ceftazidime - avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime - resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or com. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):661–73.
140. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results from a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(11):1380–9.
141. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(6):754–62.
142. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):285–95.
143. Tumbarello M, Maria Treccarichi E, Corona A, Giuseppe De Rosa F, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2019;68(3):355–64.
144. Van Duijn D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(2):163–71.
145. Shields RK, Nguyen H, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant

- Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(5):e02497-17.
146. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Soto A, Rodríguez L, Pérez-Landeiro A, Martínez-Lamas L, et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;73(11):3170–5.
147. Castón JJ, Cano A, Pérez-Camacho I, Aguado JM, Carratalá J, Ramasco F, et al. Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CAVICOR study). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;77(5):1452–60.
148. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;63(12):1615–8.
149. Hecker SJ, Reddy KR, Totrov M, Hirst GC, Lomovskaya O, Griffith DC, et al. Discovery of a cyclic boronic acid β -lactamase inhibitor (RPX7009) with utility vs class A serine carbapenemases. *J Med Chem.* 2015;58(9):3682–92.
150. Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2018 (31): 566–77.
151. Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanel M, et al. Imipenem–Relebactam and Meropenem–Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs.* 2018; 78:65–98.
152. Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK. Meropenem-vaborbactam tested against contemporary Gram-negative isolates collected worldwide during 2014, including Carbapenem-resistant, KPC-producing, multidrug-resistant, and extensively drug-resistant enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9): e00567-17.
153. Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Dudley MN, Lomovskaya O. Meropenem-Vaborbactam Resistance Selection, Resistance Prevention, and Molecular

- Mechanisms in Mutants of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(12): e01694-17.
154. Wunderink RG, Galia EJG, Bourboulis A, Amy R, Bassetti M, Vazquez J, Cornely OA, et al. Effect and Safety of Meropenem – Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. Infect Dis Ther. 2018;7(4):439–55.
 155. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Gonzalez DR, David-Wang A, Boucher HW, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults with Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). Clinical Infectious Diseases. 2021;73(11): E4539–48.
 156. Motsch J, De Oliveira CUM, Stus V, Kö Ksal I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients with Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. Clinical Infectious Diseases. 2020;70(9):1799–808.
 157. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2021;21(2):226–40.
 158. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2021;21(2):226–40.
 159. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021;1(49(11)): e1063-e1143.
 160. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. New England Journal of Medicine. 2015;372(21):1996–2005.

161. Lim FK, Liew YX, Cai Y, Lee W, Teo JQM, Lay WQ, et al. Treatment and Outcomes of Infections Caused by Diverse Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacterales. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10.
162. Jarrell AS, Kruer RM, Berescu LD, Pronovost PJ, Trivedi JB. Factors associated with in-hospital mortality among critically ill surgical patients with multidrug-resistant Gram-negative infections. *J Crit Care.* 2018; 43:321–6.
163. Gutiérrez-Gutiérrez B, Sojo-Dorado J, Bravo-Ferrer J, Cuperus N, Kraker M De, Kostyanov T, et al. European prospective cohort study on Enterobacteriaceae showing RESistance to CARbapenems (EURECA): a protocol of a European multicentre observational study. *BMJ Open.* 2017;7.
164. Ferrer R, Fariñas MC, Maseda E, Salavert M, Bou G, Díaz-Regañón J, et al. Clinical management of cUTI, cIAI, and HABP/VABP attributable to carbapenem-resistant Gram-negative infections in Spain. *Revista Española de Quimioterapia.* 2021;34(6):639–50.
165. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
166. Henderson H, Luterbach CL, Cober E, Richter SS, Salata RA KR, Watkins RR, et al. The Pitt Bacteremia Score Predicts Mortality in Nonbacteremic Infections. *Clin Infect Dis.* 2020;70(9):1826–33.
167. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence.* 2014;1(20):26–26.
168. Munoz-Price LS, Frencken JF, Tarima S, Bonten M. Handling Time-dependent Variables: Antibiotics and Antibiotic Resistance. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;62(12):1558–63.
169. EUCAST - Clinical breakpoints - breakpoints and guidance. [cited 2023 May 1]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
170. Tumbarello M, Treccarichi EM, Rosa FG de, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. 2015:2133–43.

171. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *Journal of Infection*. 2016; 72(2):152-60.
172. Kohler PP, Volling C, Green K, Uleryk EM, Shah PS, McGeer A. Carbapenem Resistance, Initial Antibiotic Therapy, and Mortality in *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(11):1319–28.
173. Ernst CM, Braxton JR, Rodriguez-Osorio CA, Zagieboylo AP, Li L, Pironti A, et al. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Med*. 2020;26(5):705–11.
174. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: A systematic review. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(7):1055–61.
175. Pearce N. Analysis of matched case-control studies about case-control studies. *BMJ Open*. 2016; 352:1–4.
176. Zhou R, Fang X, Zhang J, Zheng X, Shangguan S, Chen S, et al. Impact of carbapenem resistance on mortality in patients infected with Enterobacteriaceae: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(12): e054971.
177. Lim FK, Liew YX, Cai Y, Lee W, Teo JQM, Lay WQ, et al. Treatment and Outcomes of Infections Caused by Diverse Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacterales. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículo(s) científico(s) directamente relacionado con la tesis doctoral

María Paniagua-García; Jose M. Bravo-Ferrer; Salvador Pérez-Galera; Tomislav Kostyanev; Marlieke E.A. de Kraker; Jan Feifel; Zaira R. Palacios-Baena; Joost Schotsman; Rafael Cantón; George L. Daikos; Biljana Carevic; Gorana Dragovac; Lionel K. Tan; Lul Raka; Adriana Hristea; Pierluigi Viale; Murat Akova; Ángela Cano; Jose Maria Reguera; Alessandro Bartoloni; Simin-Aysel Florescu; Serban Benea; Ljiljana Bukarica; Angel Asensio; Volkan Kortan; Hajo Grundmann, Herman Goossens; Marc J. Bonten, Belén Gutiérrez-Gutiérrez; Jesús Rodríguez-Baño; and the COMBACTE-CARE-EURECA team. Attributable mortality of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: results from a prospective, multinational case-control-control matched cohorts study (EURECA). *(remitido a revista para su publicación)*.

Artículo(s) científico(s) adicionales del proyecto EURECA, no directamente relacionado con la tesis doctoral

Articles

Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales: an international matched case-control study (EURECA)



Salvador Pérez-Galera,^{a,baaa} Jose M. Bravo-Ferrer,^{a,ab} María Paniagua,^{a,1} Tomislav Kostyanev,^{a,2} Madieke E. A. de Kraker,^a Jan Feijzel,^a Jesús Sojo-Domado,^a Joost Schotsman,^a Rafael Cantón,^{b,1} George L. Dalkos,^c Biljana Carevik,^d Gorana Dragovac,^e Lionel K. Tan,^f Lul Raka,^g Adriana Hristea,^h Pierluigi Viale,ⁱ Murat Akova,^j Jose María Reguena,^k Luda Valiente de Santis,^l Julián Torre-Gisneros,^{l,k} Ángela Cano,^m Emmanuel Rollides,ⁿ Lili Radulovic,^o Cenk Kirakli,^o Evelyn Shaw,^o Matthew E. Falagas,^o Vicente Pintado,^o Herman Goossens,^o Marc J. Bonten,^o Belén Gutiérrez-Gutiérrez,^{a,i,ab} and Jesús Rodríguez-Baño,^{a,j,ab,*} the COMBACTE-CARE-EURECA Team^o

- ^aUnidad de Enfermedades y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena and Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla/Instituto de Biomedicina de Sevilla/CSIC, Seville, Spain
- ^bServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain
- ^cVaccine & Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Antwerp, Belgium
- ^dLaboratoire National de Santé, Luxembourg, Luxembourg
- ^eInfection Control Program, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland
- ^fInstitute of Statistics, Ulm University, Ulm, Germany
- ^gDepartment of Medical Microbiology and Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands
- ^hServicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain
- ⁱCIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
- ^jLaiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
- ^kDepartment of Hospital Epidemiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
- ^lFaculty of Medicine and Institute of Public Health of Vojvodina, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia
- ^mGSK, Brentford, UK
- ⁿUniversity of Prishtina "Hasan Prishtina" and National Institute of Public Health of Kosovo, Prishtina, Kosovo
- ^oUniversity of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania
- ^pMalattie Infettive, Policlinico Sant'Orsola, Bologna, Italy
- ^qDepartment of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Sıhhiye, Ankara, Turkey
- ^rServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Regional Universitario de Málaga, Ibioma, Málaga, Spain
- ^sServicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Reina Sofía/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Universidad de Córdoba (Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas), Córdoba, Spain
- ^tHippokraton General Hospital of Thessaloniki, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
- ^uZvezdara University Medical Center, Belgrade, Serbia
- ^vDr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training Hospital, Izmir, Turkey
- ^wDepartment of Infectious Diseases, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Bellvitge/IDIBELL, Barcelona, Spain
- ^xHenry Dunant Hospital Center, Athens, Greece
- ^yMetropolitan General Hospital, Athens, Greece

Summary

Background Data on risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE) with wider applicability are needed to inform preventive measures and efficient design of randomised trials.

Methods An international matched case-control study was performed in 50 hospitals with high CRE incidence from March 2016 to November 2018 to investigate different aspects of infections caused by CRE (NCT02709408).

eClinicalMedicine
2023;5(7): 101871
Published Online xxx
<https://doi.org/10.1016/j.eclim.2023.101871>

*Corresponding author. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Avda Dr Fedriani 3, Seville 41009, Spain.

E-mail address: jensrb@us.es (J. Rodríguez-Baño).

¹Present affiliation: Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

^{baa}Salvador Pérez-Galera and Jose M. Bravo-Ferrer contributed equally as first authors.

^{ab}Belén Gutiérrez-Gutiérrez and Jesús Rodríguez-Baño contributed equally as senior authors.

^oMembers of the COMBACTE-CARE-EURECA team are listed in a [Supplementary Annex](#).

Ponencias y comunicaciones a congresos relacionado con la tesis doctoral

1. María Paniagua, ponencia en el IMI 10th Anniversary Scientific Symposium. Bruselas (Bélgica) 22-23 octubre 2019.



- 11:45 – 12:15 Panel discussion:
- Jan Egebjerg, Senior Director, Neurodegeneration Discovery Biology, Janssen
 - Stefan Jaroch, Head External Innovation Technologies, R&D Pharmaceuticals, Bayer AG
 - Magali Haas, CEO & President, Cohen Veterans Bioscience
 - Heiko Zimmermann, Head of Institute, Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT
 - Hans-Georg Eichler, Senior medical officer, European Medicines Agency
- 12:15 – 13:30 Lunch
- 13:30 – 15:30 Collaborating to fight infections
- 13:30 – 13:45 Setting the scene
- Rino Rappuoli, Chief Scientist & Head of External Research and Development, GlaxoSmithKline
- 13:45 – 15:00 Presentation of key achievements from IMI projects
- *"EURECA - Substudy of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) along Europe. Inside COMBACTE network; global information for a global problem"*
COMBACTE-CARE - Paniagua Maria, Hospital Universitario Virgen Macarena
 - *"A new European network for influenza vaccine effectiveness studies"*
DRIVE - Turunen Topi, FISABIO
 - *"Field validation of novel diagnostic tools for Ebola virus detection in Sierra Leone"*
EbolaMoDRAD - Colavita Francesca, INMI
 - *"Modelling the humoral immune response to Ebola vaccine"*
EBOVAC1 - Balelli Irene, Inserm
 - *"Highly potent heavy chain only antibodies protect against MERS-CoV infection"*
ZAPI - Okba Nisrøen, Erasmus Medical Center
- 15:00 – 15:30 Panel discussion:
- Rino Rappuoli, Chief Scientist & Head of External Research and Development, GlaxoSmithKline
 - Raj Long, Deputy Director - Integrated Development, Global Health, Bill & Melinda Gates Foundation
 - Seamus O'Brien, R&D Director, Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP)
 - Isabelle Bekeredjian-Ding, Head of the Department of Microbiology, Paul-Ehrlich-Institut



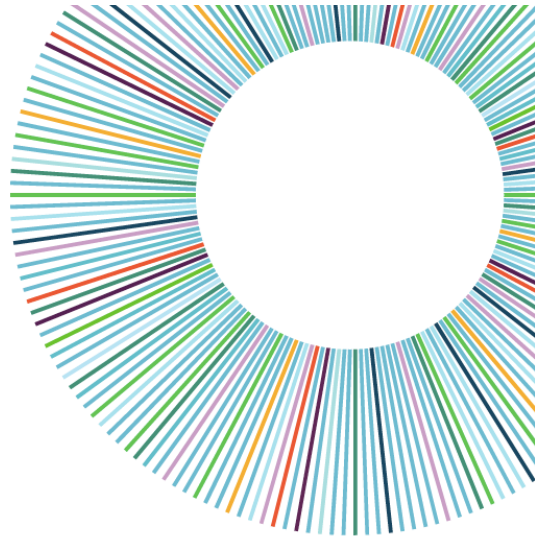


CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that

María Paniagua

attended and gave an oral presentation at the
IMI 10th Anniversary Scientific Symposium
held in Brussels, Belgium on 22 and 23 October 2018



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Meulien'.

Pierre Meulien
Executive Director

2. XX Congreso Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. 29-30 noviembre 2018.



El Comité Científico del **XX Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas**, celebrado en Jerez de la Frontera, Cádiz del 29 de noviembre al 1 de diciembre de 2018, certifica que la comunicación titulada:

CP-19 Infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenemas. Resultados preliminares del estudio EURECA

Fue presentada en el mencionado congreso y en formato poster con discusión temática por los siguientes autores:

Paniagua García M, Pérez Galera SI, Bravo-Ferrer Acosta J, Gutiérrez Gutierrez B, Sojo Dorado J, García de la Serna A, del Barrio Aranda M, Palomo Jiménez V, Rodríguez Baño J

Y para que conste se expide el presente certificado en Jerez de la Frontera, a 1 de diciembre de 2018.



Dr. J. Alberto Terrón Pernía
Presidente del Comité Organizador





El Comité Científico del **XX Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas**, celebrado en Jerez de la Frontera, Cádiz del 29 de noviembre al 1 de diciembre de 2018, certifica que la comunicación titulada:

CP-20 Cohorte europea de bacteriemias producidas por Acinetobacter baumannii resistente a carbapenemasas. Resultados preliminares del estudio EURECA

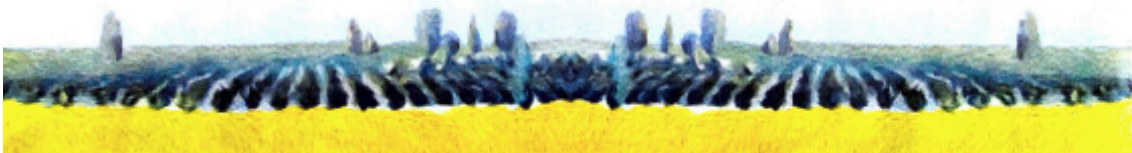
Fue presentada en el mencionado congreso y en formato poster con discusión temática por los siguientes autores:

Pérez Galera SI, Paniagua García M, Gutiérrez Gutiérrez B, Bravo-Ferrer Acosta J, Sojo Dorado J, Morales Barroso I, Palacios Baena ZR, Palomo Jiménez V, Rodríguez Baño J

Y para que conste se expide el presente certificado en Jerez de la Frontera, a 1 de diciembre de 2018.



Dr. J. Alberto Terrón Pernía
Presidente del Comité Organizador



3. 21º Congreso de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas (9-12 de julio 2021).



Basel, 5th August 2021

To whom it may concern:

CONFIRMATION OF PRESENTATION AT ECCMID 2021

We hereby confirm that the following abstract was submitted, accepted and presented at the 31st ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, that took place online from 9 – 12 July 2021.

Title: The impact of infections due to carbapenem-resistant Enterobacterales on mortality: a multinational matched cohort study (EURECA)

Abstract Authors: María PANIAGUA GARCIA (1, 2, 3), Jose M BRAVO-FERRER (1, 3), Salvador PÉREZ-GALERA (1), Tomislav KOSTYANEV (4), Marlieke DE KRAKER (5), Jan FEIFEL (6), Jan BEYERSMANN (6), Joost SCHOTSMAN (7), Rafael CANTON (8), George L. DAIKOS (9), Biljana CAREVIC (10), Gorana DRAGOVAC (11), Lionel TAN (12), Lul RAKA (13), Adriana HRISTEA (14), Jesús SOJO-DORADO (1, 3), Pierluigi VIALE (15), Murat AKOVA (16), Herman GOOSSENS (4), Marc J BONTEN (7), Belén GUTIERREZ-GUTIERREZ (1, 3), Jesús RODRIGUEZ-BANO (1, 3) - (1)Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain, Spain, (2)Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain, Spain, (3)Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain., Spain, (4)University of Antwerp, Antwerp, Belgium, Belgium, (5)Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland., Switzerland, (6)Ulm University, Ulm, Germany, Germany, (7)Julius Center for Health Sciences and Primary Care and University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands, Netherlands, (8)Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain, Spain, (9)Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece., Greece, (10)Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, Serbia, (11)Institute of Public Health of Vojvodina, Novi Sad, Serbia. Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia., Serbia, (12)GlaxoSmithKline, Uxbridge, UK, United Kingdom, (13)University of Prishtina "Hasan Prishtina" and National Institute of Public Health of Kosovo, Prishtina, Kosovo., Kosovo, (14)National Institute for Infectious Diseases "Prof. Dr. Matei Bal", Bucharest, Romania., Romania, (15)Policlinico Sant'Orsola, Bologna, Italy, Italy, (16)Hacettepe University Faculty of Medicine, Sıhhiye, 06100, Ankara, Turkey, Turkey

Presenter: Maria Paniagua Garcia

Session Title: LB: Outcome of difficult-to-treat infections

Presentation Type: 1-hour Oral Session

Abstract / Presentation Number: 4953

Yours sincerely,

ESCMID European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCMID Executive Committee: M. Sanguinetti, President, Rome, Italy, J. Rodriguez-Baño, Immediate Past-President and Guidelines Officer, Seville, Spain, A. Zimmmerli, President-elect and Secretary General, Zurich, Switzerland, A. Friedrich, Treasurer, Groningen, Netherlands, E. Cambau, Professional Affairs Officer, Paris, France, J. S. Friedland, Scientific Affairs Officer, London, United Kingdom, D. Engoni, Communications and Publications Officer, Istanbul, Turkey, R. L. Skov, Education Officer, Copenhagen, Denmark

Ad hoc Members: C. Eick, EICAST Chairperson, Stockholm, Sweden, L. Scudeller, ESCMID Guidelines Director, Pavia, Italy, L. Leibovici, DM Editor-in-Chief, Petah-Tikva, Israel, J. Moran-Gilad, ECCMID Programme Director, Beer Sheva, Israel, M. Akova, ESCMID Membership Counselor, Ankara, Turkey

Online
9 – 12 July 2021

EUROPEAN CONGRESS OF
CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

31st
ECCMID





Basel, 5th August 2021

To whom it may concern:

CONFIRMATION OF PRESENTATION AT ECCMID 2021

We hereby confirm that the following abstract was submitted, accepted and presented at the 31st ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, that took place online from 9 – 12 July 2021.

Title: Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: a multinational case-control-control study (EURECA)

Abstract Authors: Salvador Ignacio PEREZ-GALERA (1, 2), Jose M BRAVO-FERRER (1, 2), Maria PANIAGUA (1, 3), Tomislav KOSTYANEV (4), Marlieke DE KRAKER (5), Jan FEIFEL (6), Jan BEYERSMANN (6), Joost SCHOTSMAN (7), Rafael CANTON (8), George L. DAIKOS (9), Biljana CAREVIC (10), Gorana DRAGOVAC (11), Lionel TAN (12), Lul RAKA (13), Adriana HRISTEA (14), Jesus SOJO-DORADO (1, 2), Pierluigi VIALE (15), Mural AKOVA (16), Herman GOOSSENS (4), Marc J BONTEN (7), Belén GUTIERREZ-GUTIERREZ (1, 2), Jesús RODRIGUEZ-BANO (1, 2) - (1)Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain., Spain, (2)Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) /CSIC/Universidad de Sevilla. Seville, Spain., Spain, (3)Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain., Spain, (4)Vaccine & Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Antwerp, Belgium., Belgium, (5)Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland., Switzerland, (6)Institute of Statistics, Ulm University, Ulm, Germany, Germany, (7)Department of Medical Microbiology and Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands, Netherlands, (8)Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain, Spain, (9)Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece., Greece, (10)Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia., Serbia, (11)Institute of Public Health of Vojvodina, Novi Sad, Serbia. Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia., Serbia, (12)GlaxoSmithKline, Uxbridge, UK., United Kingdom, (13)University of Prishtina "Hasan Prishtina" and National Institute of Public Health of Kosovo, Prishtina, Kosovo., Kosovo, (14)National Institute for Infectious Diseases 'Prof. Dr. Matei Bal?', Bucharest, Romania., Romania, (15)Policlinico Sant'Orsola, Bologna, Italy., Italy, (16)Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Sihhiye, 06100, Ankara, Turkey., Turkey

Presenter: Salvador Ignacio Pérez-Galera

Session Title: Epidemiology of resistant and nosocomial infections

Presentation Type: 1-hour Oral Session

Abstract / Presentation Number: 4969

Yours sincerely,

ESCMID European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCMID Executive Committee: H. Sanguinetti, President, Rome, Italy; J. Rodríguez-Baño, Immediate Past-President and Guidelines Officer, Seville, Spain; A. Zinkernagel, President-elect and Secretary General, Zurich, Switzerland; A. Friedrich, Treasurer, Groningen, Netherlands; E. Cambau, Professional Affairs Officer, Paris, France; J. S. Friedland, Scientific Affairs Officer, London, United Kingdom; D. Ergönül, Communications and Publications Officer, Istanbul, Turkey; R. L. Skov, Education Officer, Copenhagen, Denmark

Ad hoc Members: C. Giske, EICAST Chairperson, Stockholm, Sweden; L. Scudeller, ESCMID Guidelines Director, Pavia, Italy; L. Leibovici, DMI Editor-in-Chief, Petah-Tiqva, Israel; J. Moran-Gilad, ESCMID Programme Director, Beer Sheva, Israel; H. Akova, ESCMID Membership Counsellor, Ankara, Turkey

Online
9 – 12 July 2021

EUROPEAN CONGRESS OF
CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

31st **ECCMID**



4. 22º Congreso de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas (23-26 abril 2022).



Basel, 13th May 2022

To whom it may concern:

Scientific Secretariat
32nd ECCMID 2022
c/o ESCMID Executive Office
Gerbergasse 14
4001 Basel, Switzerland
eccmid@eccmid.org
www.eccmid.org

CONFIRMATION OF ORAL PRESENTATION AT 32nd ECCMID 2022

We hereby confirm that the following abstract was submitted, accepted, and selected for oral presentation at the 32nd ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, in Lisbon, Portugal & online from 23 – 26 April 2022.

Title: Change in attributable mortality estimation for carbapenem-resistance in Enterobacterales infection according to confounding control: results from a matched-cohorts multinational study (EURECA)

Abstract Authors: María PANIAGUA (1, 2, 3), Jose M. BRAVO-FERRER (1, 3), Salvador Ignacio PEREZ GALERA (1, 3), Tomislav KOSTYANEV (4), Marlieke E.A. DE KRAKER (5), Jan FEIFEL (6), Joost SCHOTSMAN (7), Rafael CANTÓN (8), George L. DAIKOS (9), Biljana CAREVIC (10), Gorana DRAGOVAC (11), Lionel TAN (12), Lul RAKA (13), Adriana HRISTEA (14), Pierluigi VIALE (15), Murat AKOVA (16), Marc J BONTEN (7), Belén GUTIERREZ-GUTIERREZ (1, 3), Jesús RODRIGUEZ-BAÑO (1, 3) - (1)Hospital Universitario Virgen Macarena, Spain, (2)Hospital Universitario Virgen del Rocío, Spain, (3)Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/CSIC/Universidad de Sevilla., Spain, (4)Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine and Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Belgium, (5)Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Switzerland, (6)Ulm University, Germany, (7)Julius Center for Health Sciences and Primary Care and University Medical Center Utrecht, Netherlands, (8)Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Spain, (9)Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece, (10)Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, (11)Institute of Public Health of Vojvodina, Novi Sad, Serbia, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Serbia, (12)GlaxoSmithKline, United Kingdom, (13)University of Prishtina "Hasan Prishtina" and National Institute of Public Health of Kosovo, Kosovo, (14)National Institute for Infectious Diseases 'Prof. Dr. Matei Bals', Bucharest, Romania, (15)Policlinico Sant'Orsola, Italy, (16)Hacettepe University Faculty of Medicine, Turkey

Presenter: Maria Paniagua Garcia

Session Code: LB007

Session Title: News about newer drugs for treating resistant infections

Presentation Type: 1-Hour Oral Session

Abstract / Presentation Number: 4772/B0049

Yours sincerely,

Jacob Moran-Gilad
ECCMID Programme Director

ESCMID European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCMID Executive Committee: M. Sanguinetti, President, Rome, Italy; J. Rodriguez-Baño, Immediate Past President and Guidelines Officer, Sevilla, Spain; A. Zinkernagel, President-elect and Secretary General, Zurich, Switzerland; A. Friedrich, Treasurer, Groningen, Netherlands; E. Cambaz, Professional Affairs Officer, Paris, France; J. S. Friedland, Scientific Affairs Officer, London, United Kingdom; Ö. Ergönel, Communications and Publications Officer, Istanbul, Turkey; R. L. Skov, Education Officer, Copenhagen, Denmark

Ad hoc Members: C. Giske, EUCAST Chairperson, Stockholm, Sweden; L. Scudeller, ESCMID Guidelines Director, Pavia, Italy; L. Leibovici, CMI Editor-in-Chief, Petah-Tikva, Israel; J. Moran-Gilad, ECCMID Programme Director, Beer Sheva, Israel; M. Akova, ESCMID Membership Counsellor, Ankara, Turkey

Lisbon, Portugal
23–26 April 2022

EUROPEAN CONGRESS OF
CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

32nd ECCMID



5. 1er Congreso SAMICEI (Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica). 16-18 noviembre 2022.



O-02

CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

La Presidenta del Comité Organizador del **I Congreso de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas**

CERTIFICA QUE:

M. Paniagua García, J.M. Bravo-Ferrer Acosta, S.I. Pérez Galera, J. Sojo Dorado, J.M. Reguera, J. De La Torre Cisneros, B. Gutiérrez Gutiérrez, J. Rodríguez Baño

han participado en el **I Congreso de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas**, celebrado en Málaga del 16 al 18 de noviembre de 2022 con la comunicación **Oral** con título:

Estimación de mortalidad atribuible por infecciones por Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos controlando factores de confusión: resultados de un estudio internacional de casos y doble controles

Málaga, a 18 de noviembre de 2022.

Dra. Rosario Palacios
Presidenta del Comité Organizador

ANEXOS

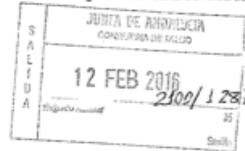
ANEXO 1

1.1. APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA HOSPITAL VIRGEN MACARENA

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

Dirección General de Investigación y Gestión del Conocimiento
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía



Fecha: 11 de Febrero de 2016
Protocolo: FIS-ATB-2015-01
Promotor: FISEVI
Asunto: Comunicación de Resolución definitiva
de estudios postautorización (EPA-SP)

D^a. Victoria García Parrón.
UGC Enfermedades Infecciosas, Microbiología
y Medicina Preventiva
Hospitales Universitario Virgen Macarena-
Virgen Rocio
Avda. Doctor Fedriani, 3
41071 - SEVILLA

Adjunto se remite Resolución de fecha 11 de Febrero de 2016, del Presidente del Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, del estudio titulado: "*Prospective observational study to assess the risk factors, clinical Management and outcomes of hospitalized patients with serious infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and Acinetobacter baumannii (Cobacte-Care-Eureca)*", por la que se autoriza la realización de dicho estudio en los centros sanitarios de Andalucía, previa firma de contrato, o en su caso visto bueno de la Dirección Gerencia de cada centro

EL SECRETARIO ACCIDENTAL DEL COMITÉ
COORDINADOR DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA.

Fdo.: Jesús A. Carrillo Castrillo



1.2. INSCRIPCIÓN EN CLINICALTRIALS.GOV

https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02709408?id=NCT02709408&draw=2&rank=1&load=cart

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾ Resources ▾ About Site ▾ PRS Login

Home > Search Results > Study Record Detail Save this study

Trial record 3 of 10 for: eureca

[◀ Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study ▶](#)

European Prospective Cohort Study on Enterobacteriaceae Showing Resistance to Carbapenems (EURECA)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02709408

Recruitment Status : Completed
First Posted : March 16, 2016
Last Update Posted : February 21, 2021

Sponsor:
Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla

Information provided by (Responsible Party):
Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla

[Study Details](#) [Tabular View](#) [No Results Posted](#) [Disclaimer](#) [How to Read a Study Record](#)

Study Description Go to ▾

Brief Summary:
Among antibiotic-resistant organisms, the Gram-negative bacteria are now the most important challenge because of the rapid worldwide spread of mechanisms conferring resistance to multiple drugs. The most recent and worrying problem is the emergence and spread of carbapenemases. Additionally, carbapenem-resistance is known to be very frequent among Acinetobacter baumannii isolates for many years. Overall, the therapeutic options available against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) and A. baumannii (CRAB) are very limited. The best available treatment (BAT) against CRE is unknown, which is a challenge for therapeutic decisions and also for the design of randomized trials with new drugs. The generic objectives of EURECA are to obtain high-quality observational data to inform the design of randomized controlled trials for complicated intraabdominal infections, pneumonia, complicated urinary tract infections and bloodstream infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) and carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii, and to provide cohort data that could eventually be used as historical controls for future comparisons with new drugs targeting CRE. This will be achieved by a prospective, multinational cohort study of patients with targeted infections due to CRE and CRAB, and by matched case-control-control studies.

Condition or disease

Carbapenem Resistant Bacteria Infection


[▶ Show detailed description](#)

Study Design Go to ▾

Study Type : Observational [Patient Registry]
Actual Enrollment : 2515 participants
Observational Model: Cohort
Time Perspective: Prospective
Target Follow-Up Duration: 30 Days
Official Title: Prospective Observational Study to Assess the Risk Factors, Clinical Management and Outcomes of Hospitalized Patients With Serious Infections Caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and Acinetobacter Baumannii
Actual Study Start Date : April 27, 2016
Actual Primary Completion Date : December 30, 2018
Actual Study Completion Date : December 30, 2018

Groups and Cohorts

Go to

Group/Cohort 
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Patients with complicated intrabdominal infections, pneumonia, complicated urinary tract infection and bloodstream infection due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
Carbapenem-resistant A. baumannii Patients with bloodstream infections due to carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii
Susceptible Enterobacteriaceae Patients with complicated intrabdominal infections, pneumonia, complicated urinary tract infection and bloodstream infection due to carbapenem-susceptible Enterobacteriaceae matched to carbapenem-resistant ones by centre, type of ward, infection type, acquisition and previous duration of hospitalisation.
Admitted control patients Patients without infection due to Enterobacteriaceae matched to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae cases according to centre, ward and previous length of hospitalisation.

Outcome Measures

Go to

Primary Outcome Measures 

- Mortality [Time Frame: 30 days]
Death by any caused
- Clinical response (failure vs cure or improvement) [Time Frame: 21 days]
Clinical failure: non-improvement or deterioration (clinical situation qualified as similar or worse in comparison to that at the diagnosis of bacteremia), death (death of the patient for whatever the reason) or relapse (reappearance of signs and symptoms related to the infection, after the end of treatment).
Clinical cure: resolution of all signs and symptoms related to the infection, and antibiotic therapy is no longer necessary.
Clinical improvement: resolution or partial improvement of signs or symptoms of the infection at the time of assessment but antibiotic therapy is still needed.
TOC was decided at day 21 because it is usually 7 days after the expected average duration of therapy, which is around 10-14 days for the infections included.
- Infection due to CRE [Time Frame: 1 year]
Infection due to CRE (study 2)
- Length of hospital stay. [Time Frame: 1 year]
Duration of hospitalisation (study 3)

Secondary Outcome Measures 

- Microbiological response (microbiological eradication, failure or uncertain). [Time Frame: 21 days]
Microbiological eradication: follow-up cultures from the infection site are negative for the causative pathogen; if follow-up cultures were not performed for clinical reasons but there is clinical cure, the case is classified as "microbiological eradication, presumptive".
Microbiological failure: follow-up cultures from the infection site are still positive for the causative pathogen.
Uncertain: follow-up cultures were not performed but there is no clinical cure.
- Mortality during hospitalisation. [Time Frame: 1 year]
Death from any cause only during the hospitalisation of the patient.
- Infection-related mortality [Time Frame: 30 days]
Death occurring in direct relation to the infection or its complications, and without any other alternative reasonable explanation, in opinion of the local investigator.
- Length of hospital stay after the infection (and ICU stay, mechanical ventilation if appropriate). [Time Frame: After end of hospitalisation]
Duration of hospitalisation (and in ICU or of mechanical ventilation if appropriate).
- Duration of antibiotic treatment for the episode. [Time Frame: 30 days]
Days of antibiotic therapy for the infection
- Recurrence [Time Frame: 30 days]
Reappearance of infection by the same organism.

7. Superinfection [Time Frame: 30 days]
Occurrence of any infection by a different organism.
8. Therapy-related adverse events. [Time Frame: 30 days]
Moderate to severe adverse events related to treatment of the infection.

Biospecimen Retention: Samples With DNA
Bacteria (carbapenem-resistant and susceptible Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*)

Eligibility Criteria

Go to

Information from the National Library of Medicine



Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contacts provided below. For general information, [Learn About Clinical Studies](#).

Ages Eligible for Study: Child, Adult, Older Adult
Sexes Eligible for Study: All
Accepts Healthy Volunteers: No
Sampling Method: Non-Probability Sample

Study Population

The base-population for the studies are:

- Study 1: all patients with the targeted infections due to CRE or CRAB.
- Study 2 and study 3: all admitted patients with the targeted infections due to CRE or CSE, and all admitted patients.

Criteria

Selection criteria for CRE GROUPS and CRAB GROUP:

Inclusion criteria (all must be fulfilled):

- Isolation of CRE or CRAB from a clinical sample (e.g., a sample obtained in the work-up of a patient with suspicion of infection; therefore, screening samples are not considered).
- The patient meets the criteria for any of the following infections (see definitions below): complicated urinary tract infection, pneumonia, intraabdominal infection or bloodstream infection (if the source of infection is any of the above, the patient will be included in both groups).
- Patient or his/her representative sign the informed consent if requested by the local Institutional Review Board (IRB).

Patients in these groups will be included until the needed sample sizes are reached.

Exclusion Criteria:

- The infection is considered to be polymicrobial according to standard microbiological interpretation of culture results (except for cIAI, in which polymicrobial infections are allowed).
- The patient was participating in a clinical trial that involved active treatment for the infections.
- The patient was previously included in the same cohort of this study for the same organism. A single episode of CRE or CRAB per patient can be included. Patients who suffer a CRE infection could later be included in the CRAB cohort if developing a CRAB infection and vice versa.
- Patients with do not resuscitate orders or with a life expectancy of <30 days. Selection criteria for CSE GROUP Inclusion criteria (all must be fulfilled)
- Isolation of CSE from a clinical sample (e.g., a sample obtained in the work-up of a patient with suspicion of infection; therefore, screening samples are not considered).
- The patient meets the criteria for any of the following infections (see definitions below): complicated urinary tract infection, pneumonia, intraabdominal infection or bloodstream infection (if the source of infection is any of the above, the patient will be included in both groups).
- The infection is the same as that of the index case; in case of BSI, the source of bacteraemia must be the same as the index case classified as follows: UTI, pneumonia, intraabdominal infection or any other.
- The type of acquisition is the same as for the index CRE case (nosocomial or community).
- The previous length of hospitalization before the infection onset is minus 1 up to minus 3 days the previous length of hospitalization before the CRE infection date in the CRE correspondent (up to minus 7 days if the CRE case occurred after 14 days of previous stay).
- The patient was admitted to the same type of service as the index case (medical, surgical, ICU, neonatal Unit, paediatric ICU, general paediatric wards).
- Patient or his/her representative sign the informed consent (if requested by local IRB).

Patients in this group will be included until the needed sample size is reached.

Exclusion criteria

- The infection is considered to be polymicrobial according to standard microbiological interpretation of culture results (except for cIAI, in which polymicrobial infections are allowed).
- Patient is participating in a clinical trial that involved active treatment for the infections at assessment.
- Patients with do not resuscitate orders or with a life expectancy of <30 days. The first patient found with all inclusion criteria and no exclusion criteria will be included.

Selection criteria for ADMITTED CONTROL GROUP Inclusion criteria (all must be fulfilled)

- Patient is admitted in the same hospital ward where was admitted the index CRE.
- The previous length of hospitalization is at least one day less than the previous duration of hospitalisation of the correspondent CRE case when the CRE infection occurred.
- Patient or his/her representative sign the informed consent (if requested by local IRB).

Patients in this group will be included until the needed sample size is reached.

Exclusion criteria

- Patient was participating in a clinical trial that involved active treatment for the infections at assessment.
- Patients with do not resuscitate orders or with a life expectancy of <30 days.

Because the search for CSE controls is more difficult, the search for admitted control patients can be started once a CSE control has been included; the first 3 patients with the above inclusion criteria and no exclusion criteria will be included.

Contacts and Locations

Go to

Information from the National Library of Medicine



To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contact information provided by the sponsor.

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): **NCT02709408**

ANEXO 2

1.1. DEFINICIONES DE LOS TIPOS DE INFECCIÓN.

1.1.1. *Infección urinaria complicada*

Se define como infección urinaria complicada (ITUc) cualquiera de las siguientes:

- Un hemocultivo positivo para ERC o ESC en pacientes con: (a) un síntoma local (ver abajo); (b) dos síntomas sistémicos (ver abajo) o (c) un cultivo de orina positivo. No debe existir ninguna otra causa reconocida de bacteriemia.
- Un cultivo de orina positivo para ERC o ESC (ver abajo) Y dos síntomas o condiciones sistémicas Y ninguna otra causa reconocida para una ITU.

Síntomas sistémicos de ITU:

- Fiebre (> 38 °C central o > 38,3°C en la axila) o hipotermia (<36°C). En pacientes mayores de 70 años, se considera también nuevo deterioro cognitivo o cambio en el estado mental.
- Dolor en el flanco.
- Sensibilidad del ángulo costovertebral en la exploración física.
- Anomalías del tracto urinario o presencia de una sonda urinaria.

Síntomas locales de ITU:

- Urgencia o frecuencia miccional.
- Disuria
- Tenesmo
- Sensibilidad suprapúbica

Criterios microbiológicos para los cultivos de orina: Aislamiento de ERC o ESC, $\geq 10^5$ microorganismos por ml de orina.

Clasificación de la ITUc

- Pielonefritis (dolor en el flanco, sensibilidad en el ángulo costovertebral o evidencia en

la prueba de imagen).

- Prostatitis (dolor de próstata en la exploración o evidencia en la prueba de imagen).
- Absceso renal (evidencia en la prueba de imagen o en la cirugía).
- Infección del tracto urinario relacionada con el catéter sin especificar.
- Bacteriemia del tracto urinario sin especificación.
- Otras

Además, todas las IUc se clasificarán también como relacionadas con el catéter/no relacionadas.

1.1.2. Infección intraabdominal

Las infecciones intraabdominales deben cumplir uno de los siguientes criterios:

- El paciente tiene organismos cultivados a partir de material purulento de la cavidad intraabdominal obtenido durante una intervención quirúrgica o un drenaje aspirativo.
- El paciente presenta al menos dos de los siguientes signos o síntomas sin otra causa alternativa:
 - Fiebre (> 38 °C)
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Dolor abdominal
 - Ictericia
- Y uno de los siguientes:
 - Organismos obtenidos a partir de un drenaje insertado quirúrgicamente (p. ej., sistema de drenaje cerrado sistema de drenaje de succión cerrado, drenaje abierto, drenaje con tubo en T).
 - Organismos cultivados de la sangre y evidencia radiográfica de infección, por ejemplo, hallazgos anormales en la ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética o las exploraciones con radiomarcadores (galio tecnecio, etc.) o en la radiografía abdominal

Clasificación de las infecciones intraabdominales

a) Infecciones localizadas

- Infecciones biliares
- Colangitis
- Colecistitis
- Infecciones específicas de órganos no biliares
- Apendicitis
- Diverticulitis
- Absceso hepático
- Absceso esplénico
- Absceso pancreático
- Otras infecciones del lecho pancreático
- Otras infecciones específicas de órganos localizadas
- Absceso intraabdominal localizado

b) Peritonitis difusa

1. *Peritonitis primaria*: se define como una infección microbiana del peritoneo y del líquido peritoneal en ausencia de una perforación gastrointestinal o de otras vísceras, de un absceso o de otra infección intraabdominal localizada. El diagnóstico se considera con el aislamiento de patógenos microbianos y la evidencia de una reacción inflamatoria aguda en el peritoneo (es decir, >500 leucocitos/ μ L) con predominio de neutrófilos en la cirugía o en la paracentesis.
2. *Peritonitis secundaria*: infección microbiana del espacio peritoneal tras la perforación, formación de abscesos, necrosis isquémica o lesión penetrante del contenido intraabdominal. El diagnóstico se confirma con el aislamiento de uno o más patógenos microbianos encontrados en el peritoneo o cultivados de la sangre tras la perforación o lesión de una víscera abdominal o en asociación con un catéter permanente (derivación ventrículo-peritoneal, catéter de diálisis peritoneal, etc.). El derrame del contenido luminal durante una intervención quirúrgica no es prueba suficiente de perforación que permita el diagnóstico

definitivo de peritonitis. Además, una herida abdominal penetrante o una perforación documentada, que se repara quirúrgicamente dentro de 12 horas de su aparición, no es evidencia suficiente para apoyar el diagnóstico de peritonitis bacteriana secundaria.

3. *Peritonitis terciaria*: se define como una inflamación intraabdominal persistente causada por uno o más patógenos nosocomiales 48 horas después del tratamiento de la peritonitis peritonitis secundaria.

1.1.3. Neumonía

Los requisitos para diagnosticar la neumonía incluyen criterios clínicos y microbiológicos

Criterios clínicos:

- Radiografía de tórax o tomografía computarizada con una imagen sugestiva de neumonía (en el caso de los pacientes con una enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente, es necesario demostrar un nuevo infiltrado comparándolo con una radiografía de tórax o una tomografía computarizada anteriores)
- Y al menos uno de los siguientes síntomas/signos/datos de laboratorio:
 - o Fiebre > 38 °C.
 - o Leucocitosis ($\geq 12\ 000$ leucocitos/mm³) o leucopenia (<4000 leucocitos/mm³).
 - o En pacientes ≥ 70 años, nuevo deterioro cognitivo o empeoramiento del estado mental
- Y al menos uno de los siguientes:
 - o Nueva aparición de esputo purulento, o cambio en el carácter del esputo (color, olor, cantidad, consistencia).
 - o Tos, disnea o taquipnea.
 - o Signos auscultatorios sugestivos (estertores o ruidos respiratorios bronquiales), roncus, sibilancias.

- Empeoramiento de parámetros de intercambio gaseoso (por ejemplo, desaturación o aumento de las necesidades de oxígeno o de la demanda de ventilación).

Clasificación de la neumonía:

- Neumonía adquirida en la comunidad
- Neumonía asociada a la asistencia sanitaria
- Neumonía nosocomial (no asociada a la intubación)
- Neumonía asociada a la intubación

1.1.4. Bacteriemia

Se define como hemocultivo positivo con aislamiento de ERC. Los posibles focos de la bacteriemia son:

- Neumonía (criterios de neumonía definidos previamente).
- Otra infección del tracto respiratorio: cualquier otra infección del tracto respiratorio como demostrada por los datos radiológicos y clínicos.
- Infección del tracto urinario (criterios para ITUc definidos previamente)
- Infección intraabdominal (criterios para la IAI definidos previamente).
- Otra infección intraabdominal: cualquier infección gastrointestinal no incluida en la definición anterior.
- Infección de piel y tejidos blandos: cualquier infección en la piel, estructuras cutáneas, tejidos subcutáneos tejidos subcutáneos, fascia o músculo.
- Bacteriemia relacionada con el catéter: se aisló el mismo microorganismo en el cultivo la punta del catéter, o los síntomas mejoran en las 48 horas siguientes a la retirada del catéter.
- Otros orígenes (por ejemplo, meningitis, absceso cerebral, artritis, osteomielitis, etc.)
- Origen desconocido: ninguno de los anteriores, infección del torrente sanguíneo de origen desconocido.

1.2. DEFINICIONES SOBRE MANEJO CLINICO

1.1.1. *Control del foco*

- Retirada del dispositivo para cualquier infección relacionada con dispositivos
- Drenaje percutáneo o abierto de cualquier absceso (excepto absceso pulmonar si no es necesario), infecciones de espacios cerrados (por ejemplo, empiema, peritonitis, artritis) o infección ósea crónica
- Resolución de cuadros obstructivos (tracto urinario o biliar).
- Corrección de cualquier rotura de víscera hueca.

El control del foco se considera adecuado si se realiza en las primeras 24 horas en pacientes con sepsis o shock, o en los primeros 3 días del diagnóstico en pacientes sin sepsis o shock.

1.1.2. *Tratamiento de soporte*

Incluye fluidoterapia, transfusión de hemoderivados, administración de medicamentos vasoactivos, oxigenoterapia y asistencia respiratoria. La terapia de soporte es considerada necesaria/adecuada de la siguiente manera:

1. Fluidoterapia (sobrecarga administrada durante las primeras 6 horas de hipotensión): en pacientes con sepsis severa o shock.
2. Transfusiones de hemoderivados: en pacientes con niveles de hemoglobina <7 g/dl.
3. Administración de fármacos vasoactivos (aminas): si la hipotensión no se corrige después tratamiento con fluidos
4. Oxigenoterapia: en caso de shock séptico, o si hipoxemia importante (en adultos: PaO₂ <60 mmHg en sangre arterial o saturación arterial de oxígeno <90% respirando aire ambiente).
5. Soporte ventilatorio: en caso de hipercapnia significativa o parada respiratoria.

ANEXO 3.

3.1. LISTADO DE CENTROS E INVESTIGADORES PARTICIPANTES EN EL PROYECTO EURECA

País	Hospital	Papel	Nombre
(Países Balcánicos) Albania	University Hospital of Lung Diseases 'Shefqet Ndroqi'	IP	Perlat Kapisyzi
(Países Balcánicos) Croacia	University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb	IP	Adriana Vince
(Países Balcánicos) Kosovo	University Clinical Center of Kosovo	IP/Coord	Lul Raka
Grecia	Attikon University General Hospital	IP	Sotirios Tsiodras
Grecia	General Hospital of Larissa	IP	Apostolos Komnos Spyros Karagiannis
Grecia	Hippokration Hospital of Thessaloniki	IP	Emmanuel Roilides
Grecia	Iaso General Hospital	IP	Matthew E. Falagas
Grecia	Laiko General Hospital	IP/Coord	George L. Daikos Dr. Samarkos
Grecia	University Hospital of Alexandroupolis	IP	Efstratios Maltezos
Grecia	University Hospital of Larissa	IP	G. Dalekos
Grecia	University Hospital of Patras	IP	Charalampos Gogos
Italia	Florence University Hospital	IP	Alessandro Bartoloni
Italia	Hospital Luigi Sacco	IP	Fabio Franzetti
Italia	IRCCS Fondazione Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico	IP	Francesco Blasi
Italia	Molinette Teaching Hospital	IP	Francesco Giuseppe De Rosa
Italia	National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani	IP	Nicola Petrosillo
Italia	Policlinico Sant'Orsola Malpighi	IP/Coord	<u>PierLuigi Viale</u>
Italia	Policlinico Universitario Agostino Gemelli	IP	<u>Massimo Antonelli</u> Gennaro De Pascale Valentina Di Gravio
Italia	San Martino University Hospital	IP	<u>Claudio Viscoli</u> Daniele Roberto Giacobbe
Italia	University of Milan-Bicocca, San Gerardo	IP	Stefano Aliberti
Italia	University of Naples S.U.N./Monaldi Hospital	IP	Emanuele Durante Mangoni
Rumanía	Clinical Hospital Of Infectious Diseases Of Iasi	IP	Andrei Vata
Rumanía	Cluj Napoca Infectious disease Clinical Hospital	IP	Mihaela Lupse
Rumanía	Elias university emergency hospital	IP	Corneci Dan
Rumanía	Fundeni Clinical Hospital	IP	<u>Dana Tomescu</u> Alexandra Marcu
Rumanía	Infectious and Tropical Diseases Hospital "Dr. Victor Babes"	IP	Simin Aysel Florescu
Rumanía	Mures County Clinical Emergency Hospital	IP	<u>Anca Georgescu</u>
Rumanía	The National Institute of Infectious Diseases Matei Bals	IP/Coord	Adriana Hristea <u>Serban Benea</u>

Características, manejo clínico y pronóstico de las infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasa
 María Paniagua García

Serbia	Clinical Center of Serbia	IP/Coord	Biljana Carevic
Serbia	Zvezdara University Medical Center	IP	Lili Radulović
Serbia	Clinical center of „Dragisa Misovic“	IP	Ljiljana Bukarica
Montenegro	Clinical Center of Montenegro Podgorica	IP	<u>Mileva Mašanovic</u> Dusan Matkovic Dragan Satic
Serbia	Institute of Public Health of Vojvodina	IP/Coord	Gorana Dragovac
Serbia	Clinical Center Nis	IP	<u>Natasa Lukic</u> Goran Mitrovic
España	Hospital Universitari de Bellvitge	IP	Evelyn Shaw Perujo Alexander Rombauts
España	Hospital Universitario 12 de Octubre	IP	<u>José M^a Aguado García</u> Julia Origüen Sabater María Ruiz
España	Hospital Universitario Carlos Haya Málaga	IP	<u>Juan de Dios Colmenero</u> Lucia Valiente de Sanctis Gabriel Sena
España	Hospital Universitario La Paz	IP	<u>José Ramón Arribas López</u> Belen Loeches
España	Hospital Universitario Ramon y Cajal	IP	<u>Vicente Pintado</u> Amaya Suárez Rosa Escudero Javier Moreno
España	Hospital Universitario Reina Sofia	IP	<u>Julian de la Torre Cisneros</u> Ángela Cano Julian de la Torre-Giménez Clara Natera
España	Hospital Puerta de Hierro	IP	Angel Asensio
Turquía	Ankara University	IP	Alpay Azap
Turquía	Hacettepe University School of Medicine	IP/Coord	<u>Murat Akova</u> Arife Ozveren
Turquía	Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training Hospital	IP	Cenk Kirakli
Turquía	Marmara University School of medicine	IP	Volkan Korten
Turquía	Uludag University	IP	Halis Akalin

IP: investigador principal; Coord: coordinación.

3.2. CENTROS PARTICIPANTES PROYECTO EURECA Y PACIENTES INCLUIDOS POR CENTRO.

<i>COUNTRY</i>	<i>ID</i>	<i>SITE</i>	<i>ERC</i>	<i>ESC</i>	<i>ADM</i>	<i>CRAB</i>	<i>TOTAL</i>
<i>ALBANIA</i>	AL08	University Hospital of Lung Diseases 'Shefqet Ndroqi'	2	0	0	1	3
TOTAL ALBANIA			2			1	3
<i>CROACIA</i>	CR10	University Hospital for Infectious Diseases of Zagreb	4	0	0	3	7
TOTAL CROACIA			4			3	7
<i>GRECIA</i>	GR11		14	1	3	0	18
	GR21	Iaso General Hospital	18	9	27	0	54
	GR16	Laiko General Hospital	39	10	33	14	96
	GR14	General Hospital of Larissa	3	0	0	5	8
	GR13	Hippokration Hospital of Thessaloniki	68	24	84	19	195
	GR15		4	0	0	2	6
	GR18		18	5	6	0	29
	GR51		3	2	9	0	14
	GR55	Henry Dunant Hospital Center	34	10	30	1	75
TOTALES GRECIA			201	61	192	41	495
<i>KOSOVO</i>	KO32	University Clinical Center of Kosovo	0	0	0	32	32
TOTALES KOSOVO			0				0
<i>ITALIA</i>	IT25	Policlinico S. Orsola Malpighi	40	2	6	0	48
	IT29	Universita Cattolica del Sacro Cuore / Policlinico A.Gemelli	13	2	6	0	21
	IT26		3	0	0	6	9
	IT24	Careggi University Hospital	20	7	21	2	50
	IT30	San Martino University Hospital	7	1	3	0	11
	IT28	Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico	11	1	3	0	15
	IT23	Hospital Luigi Sacco	2	0	0	0	2

	IT22	Hospital Lazzaro Spallanzani	9	2	6	0	17
TOTAL ITALIA			105	15	45	8	173
MONTENEGRO	MO33	Clinical Center of Montenegro Podgorica	6	2	6	3	17
MOLDAVIA			4	2	6	3	15
ROMANIA	RO37	The National Institute of Infectious Diseases "Prof. Matei Bals"	6	3	9	1	19
	RO34	Clinical Hospital of Infectious Diseases of Iasi	10	1	3	1	15
	RO38	Elias University Emergency Hospital	0	0	0	2	2
	R035	Cluj Napoca Infectious Diseases Clinical Hospital	4	0	0	0	4
	RO39	Fundeni Clinical Hospital	4	0	0	1	5
	RO36	Hospital of Infectious and Tropical Diseases "Dr. Victor Babes"	8	5	15	0	28
	RO40	University of Medicine and Pharmacy of Tirgu-Mures	2	0	0	1	3
TOTAL ROMANIA			34	9	27	6	76
SERBIA	SE41	Clinical Center of Serbia	50	14	42	71	177
	SE43	Institute of Public Health of Vojvodina	33	5	15	29	82
	SE45	Zvezdara University Medical Center	44	14	42	4	104
	SE42	Clinical Center of "Dragisa Misovic"	4	3	9	1	17
	SE44	Clinical Center Nis	1	0	0	1	2
TOTAL SERBIA			132	36	108	106	382
ESPAÑA	SP03	Hospital Universitari de Bellvitge	17	11	33	0	61
	SP01	Hospital Universitario Carlos Haya	63	41	123	4	231

	SP05	Hospital Universitario La Paz	5	0	0	0	5
	SP06	Hospital Universitario Ramón y Cajal	51	9	27	1	88
	SP02	Hospital Universitario Reina Sofia	67	38	114	1	220
	SP07	Hospital Puerta de Hierro	17	5	15	0	37
	SP04	Hospital 12 de Octubre	7	0	0	0	7
TOTAL ESPAÑA			227	104	312	6	649
<i>TURQUÍA</i>	TU47	Hacettepe University School of Medicine	3	0	0	8	11
	TU48	Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training	25	13	39	4	81
	TU49	Anakara University	2	0	0	1	3
	TU46	Uludag University	0	0	0	5	5
	TU50	Marmara University School of Medicine	18	4	12	1	35
TOTAL TURQUÍA			48	17	51	19	135
TOTAL DE PACIENTES INCLUIDOS EN ESTUDIO EURECA			765	248	753	235	

ANEXO 4

CHECKLIST DE ITEMS DE ACUERDO CON EL DOCUMENTO STROBE

	Item No	Recommendation	Page no. in manuscript
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	9
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	9
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	9
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	60
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	62
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	62
Participants	6	(a) <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	62
		(b) <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	62
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	68
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	68
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	74
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	74
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	68
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	74
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	74
		(c) Explain how missing data were addressed	74
		(d) <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	74
		(e) Describe any sensitivity analyses	NA
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	77
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	77
		(c) Consider use of a flow diagram	NA
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	77

		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	77
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	77
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	88
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	88
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	88
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	103
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	103
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	103
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	107
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	114
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	114
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	127
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	127
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	75