

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Impacto clínico de las infecciones por enterobacteriales
productores de carbapenemasas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Laura Corbella Vázquez

Directores

Jose María Aguado García
Rafael San Juan Garrido
Mario Fernández Ruiz

Madrid

© Laura Corbella Vázquez, 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**IMPACTO CLÍNICO DE LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERALES
PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Laura Corbella Vázquez

DIRECTORES

Jose María Aguado García
Rafael San Juan Garrido
Mario Fernández Ruiz

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias
Médico-Quirúrgicas**



TESIS DOCTORAL

**IMPACTO CLÍNICO DE LAS INFECCIONES POR
ENTEROBACTERALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Laura Corbella Vázquez

Bajo la dirección de los doctores

José María Aguado García

Rafael San Juan Garrido

Mario Fernández Ruiz



**A mis padres,
*Viento y Marea***

*In the ebb and flow of the tide,
we discover the harmony that intertwines
the whispers of the ocean
with the beats of our heart,
reminding us that,
just as the waves embrace the shore,
life envelops us with its constant changes.*

[Moby Dick, Herman Melville]



AGRADECIMIENTOS



Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todos mis pacientes: los que fueron, son y serán. Ellos son la razón de este estudio y de mi trabajo cada día. Huellas imborrables de mi experiencia profesional, son guías que me ayudan cada día a trascender a la rutina, a la vida de asfalto y a mí misma. Y en este sentido, gracias a Emma, por mostrarme que a los pies del paciente es donde sucede la vida, por confiar siempre en mí y por enseñarme a enfrentar el miedo al abismo con dedicación, honestidad y alegría. Y a mi tía Susana, por siempre animarme desde los inicios de la carrera; su valentía es mi brújula.

Quiero también agradecer a mis directores de tesis por ser guía y apoyo en este trabajo durante estos años, que personalmente han sido muy complicados. Agradecer a José María Aguado, por su orientación experta durante todo este proyecto y por su genialidad en las ideas, aunadas al conocimiento profundo del ámbito del presente estudio, han sentado las bases para conducir este proyecto. Quiero dar las gracias a Rafael San Juan, por su agilidad mental en lo complejo. Su habilidad para abordar con prontitud los desafíos, así como su perspectiva lúcida y dinámica, han sido invaluable a la hora de resolver todas las dificultades durante el proceso de investigación. Por último, agradecer a Mario Fernández Ruiz por su dedicación y rigurosidad académica, por ser un guía paciente en cada paso de la presente investigación y trabajar con la minuciosidad necesaria para lograr finalizar este proyecto. Además, gracias a Francisco por todo lo que me ha enseñado, a Manolo, que siempre ha sido refugio y amigo, y a Tiago, por su genuinidad, por nuestras charlas de pasillo sobre “todo”.

Continuar agradeciendo a todos mis compañeros, por su colaboración y apoyo constante. Especialmente quiero dar las gracias a María, por ser cómplice y refugio en el camino y por despejar siempre el bosque de sombras, y a Yolanda,

Pilartxo y Félix, por ser el aire fresco de mi día a día. De todos ellos aprendo cada día y, sin ellos, sería más fácil rendirse. Los días, con ellos, son más soleados y la lluvia cala menos.

Quiero agradecer todo el apoyo a mis amigos incondicionales: Alejandra, Clara, Dani, Elena, Jesús y Pili. Mis compañeros de baile, juego y otras manías filosóficas. Gracias por creer en mí y por estar a mi lado cuando los molinos eran los más grandes y aterradores que jamás había visto. Gracias a Yango, “la alegría de mi corazón”, por su regalo de felicidad plena de cada día. Gracias también a mi hermano, mi mitad indisoluble por el Atlántico. Roca talismán, es la energía incombustible que me ayuda a marchar a través de todos los proyectos que emprendo. Y gracias a Marion y a Samuel, el gran regalo que nos ha hecho la vida. Samuel hace que todo lo bueno sea posible y es la más maravillosa prueba de que ahí está la vida. Mi mayor gratitud para Martín. Gracias por su autenticidad, por ser mi hogar y leal compañero, mi vuelta a la calma y mi risa diaria, mi abrigo y sentido del humor. Y finalmente, y muy especialmente, gracias infinitas a mis padres, por darme y enseñarme todo, su amor inagotable, su sabiduría cotidiana, su profunda humanidad y su honestidad inquebrantable. A mi padre, por ser todo corazón de león en la travesía. Y a mi madre, por ser las estrellas serenas en mitad de la noche. Gracias mamá por enseñarme a escucharte a través del viento que se cuela entre las ramas de los árboles y a verte en cada flor. Siempre serás mi marea.

ÍNDICE



1.RESUMEN	1
1.1.RESUMEN	3
1.2.ABSTRACT	7
2.INTRODUCCIÓN	11
2.1.DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	13
2.2.EPIDEMIOLOGÍA E IMPORTANCIA GLOBAL.....	17
2.3.FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS.....	22
2.4.FACTORES PRONÓSTICOS Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS	25
2.5.EL PAPEL INDEPENDIENTE DE LAS CARBAPENEMASAS EN EL PRONÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS.....	30
2.6. JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE PROYECTO	32
3.HIPÓTESIS	33
4.OBJETIVOS	37
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	39
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	39
5.PACIENTES Y MÉTODOS	41
5.1. ÁMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	43
5.1.1. <i>Ámbito de realización del estudio</i>	43
5.1.2. <i>Diseño, periodo y objetivos del estudio</i>	44
5.2. SELECCIÓN DE PACIENTES	46
5.2.1. <i>Criterios de inclusión</i>	47
5.2.2. <i>Criterios de exclusión</i>	47
5.2.3. <i>Criterios de emparejamiento</i>	48
5.3. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	48
5.3.1. <i>Cálculo del tamaño muestral</i>	48
5.3.2. <i>Métodos microbiológicos</i>	49
5.3.3. <i>Recogida de datos</i>	51
5.3.4. <i>Plan de análisis de los datos</i>	52
5.4. DEFINICIONES EMPLEADAS.....	53
5.5. ASPECTOS ÉTICOS	63

5.6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	64
6.RESULTADOS.....	67
6.1.ANÁLISIS DE LAS INFECCIONES POR <i>K. PNEUMONIAE</i> PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA OXA-48 (CASOS)	69
6.1.1. <i>Análisis descriptivo</i>	70
6.1.2. <i>Análisis de la curación clínica a los 14 días</i>	81
6.1.3. <i>Análisis de la mortalidad global a los 30 días</i>	89
6.1.4. <i>Análisis de eventos secundarios</i>	95
6.2.ANÁLISIS DEL PAPEL DE OXA-48 COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN LAS INFECCIONES POR <i>K. PNEUMONIAE</i> : ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS CASOS (INFECCIONES POR Kp-OXA-48) FRENTE A LOS CONTROLES (INFECCIONES POR Kp-NO-OXA-48): ESTUDIO DE CASO-COHORTE.....	101
6.2.1. <i>Análisis descriptivo comparativo entre casos y controles</i>	102
6.2.2. <i>Análisis del papel de la carbapenemasa OXA-48 en la curación clínica a los 14 días</i>	
6.2.3. <i>Análisis del papel de la carbapenemasa OXA-48 en la mortalidad global a los 30 días.</i>	
.....	109
6.2.4. <i>Análisis de eventos secundarios</i>	114
6.3.VALIDACIÓN DE LA ESCALA PRONÓSTICA INCREMENT Y DEL ÍNDICE DE PITT EN LAS INFECCIONES POR <i>K. PNEUMONIAE</i>	121
6.3.1. <i>Validación de la escala pronóstica INCREMENT</i>	121
6.3.2. <i>Validación del índice de Pitt</i>	131
7.DISCUSIÓN	137
8.CONCLUSIONES.....	155
9.COROLARIO.....	159
10.REFERENCIAS	163
11.ANEXOS	187

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala pronóstica INCREMENT.

Tabla 2. Índice de Pitt.

Tabla 3. Características basales de los pacientes con infecciones por *K. pneumoniae*.

Tabla 4. Características clínicas relacionadas con el episodio infeccioso del total de infecciones por *K. pneumoniae*.

Tabla 5. Características analíticas relacionadas con el episodio infeccioso.

Tabla 6. Características microbiológicas del total de infecciones por *K. pneumoniae*.

Tabla 7. Variables relacionadas con el tratamiento del total de infecciones.

Tabla 8. Tratamiento recibido por los casos (infecciones por Kp-OXA48).

Tabla 9. Eventos primarios y secundarios en el total de infecciones por *K. pneumoniae* (casos y controles).

Tabla 10. Análisis univariante y multivariante de los casos (infecciones por Kp-OXA48) para la curación clínica a los 14 días del inicio de la infección.

Tabla 11. Análisis univariante y multivariante de los casos (infecciones por Kp-OXA48) para la mortalidad global a los 30 días desde el inicio de la infección.

Tabla 12. Análisis univariante de las infecciones por Kp-OXA48 (casos) para los eventos secundarios (fracaso terapéutico a los 30 días, mortalidad atribuible a los 30 días y recidiva a los 90 días).

Tabla 13. Análisis multivariante de las infecciones por Kp-OXA48 (casos) para los eventos secundarios de fracaso terapéutico a los 30 días y mortalidad atribuible a los 30 días.

Tabla 14. Análisis univariante y multivariante del total de infecciones por *K. pneumoniae* para la curación clínica a los 14 días del inicio de la infección.

Tabla 15. Análisis univariante y multivariante del total de infecciones por *K. pneumoniae* para la mortalidad global a los 30 días del inicio de la infección.

Tabla 16. Análisis univariante de las infecciones por *K. pneumoniae* para los eventos secundarios fracaso terapéutico a los 30 días, mortalidad atribuible a los 30 días y recidiva a los 90 días.

Tabla 17. Análisis multivariante de las infecciones por *K. pneumoniae* para los eventos secundarios fracaso terapéutico a los 30 días, mortalidad atribuible a los 30 días y recidiva a los 90 días.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama explicativo de las fases del estudio, objetivos y plan de análisis.

Figura 2. Diagrama de flujo de selección de infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos).

Figura 3. Resultados clínicos en términos de curación clínica a los 14 días y mortalidad global a los 30 días, de acuerdo al tratamiento recibido y a la sensibilidad a carbapenémicos (imipenem y meropenem) en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.

Figura 4. Curvas Kaplan-Meier de cada variable que compone el modelo multivariante final para la NO curación clínica a los 14 días en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.

Figura 5. Curvas Kaplan-Meier de cada variable que compone el modelo multivariante final para la supervivencia global a los 30 días en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.

Figura 6. Curvas Kaplan-Meier para cada una de las variables contenidas en el modelo multivariante final para la NO curación clínica a los 14 días en infecciones por *K. pneumoniae*.

Figura 7. Curvas Kaplan-Meier de cada una de las variables contenidas en el modelo multivariante final para la supervivencia global a los 30 días en infecciones por *K. pneumoniae*.

Figura 8. ABC para la escala INCREMENT para la predicción de la ausencia de curación clínica a los 14 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.

Figura 9. Curvas Kaplan-Meier para puntuaciones en la escala pronóstica INCREMENT <8 y ≥8 puntos para la NO curación clínica los 14 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae* y en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos).

Figura 10. ABC para la escala INCREMENT para la predicción de mortalidad global a los 30 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.

Figura 11. Curvas Kaplan-Meier para puntuaciones en la escala pronóstica INCREMENT <8 y ≥8 puntos para la supervivencia global a los 30 días en las infecciones por *K. pneumoniae* y por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), tanto en el total de episodios como en el subgrupo con bacteriemia.

Figura 12. Curvas Kaplan-Meier para puntuaciones en la escala pronóstica INCREMENT <8 y ≥8 puntos para la NO curación clínica a los 14 días y la supervivencia global a los 30 días en infecciones por *K. pneumoniae* sometidas a tratamiento combinado o monoterapia.

Figura 13. Curvas Kaplan-Meier para puntuaciones en la escala INCREMENT <8 y ≥8 puntos para la NO curación clínica a los 14 días y la supervivencia global a los 30 días en infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48 sometidas a tratamiento combinado o monoterapia.

Figura 14. ABC para el índice de Pitt para la curación clínica a los 14 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.

Figura 15. Curvas Kaplan-Meier para diferentes puntuaciones en el índice de Pitt para la NO curación clínica los 14 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.

Figura 16. ABC para el índice de Pitt para la mortalidad global a los 30 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.

Figura 17. Curvas Kaplan-Meier para distintas puntuaciones en el índice de Pitt para la supervivencia global a los 30 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.

ABREVIATURAS



ABC: área bajo la curva de características operativas del receptor

ACT: *AmpC-type β -lactamase*

AMPc: *Ampicilin Class C β -lactamase*

BGN: bacilos Gram negativos

BLEE: β -lactamasa de espectro extendido

CAZ-AVI: cefazidima-avibactam

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CIA: Criterio de Información de Akaike

CIAC: Criterio de Información de Akaike corregido para muestras finitas

CMI: concentración mínima inhibitoria

CMY: *cephamycin-hydrolyzing β -lactamase*

DALY: año de vida ajustado por discapacidad (*disability-adjusted life year*)

DE: desviación estándar

DHA: *Dhahran Hospital in Saudi Arabia β -lactamase*

EDTA: ácido etilen-diamino-tetra-acético (*Ethylenediaminetetraacetic acid*)

EPC: enterobacterias productoras de carbapenemasas

ERC: enterobacterias resistentes a carbapenémicos

EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

GES: *Guiana extended spectrum*

HR: *hazard ratio*

HRa: *hazard ratio* ajustado

HU120: Hospital Universitario "12 de Octubre"

IC95%: intervalo de confianza del 95%

IMI: *imipenemase*

IMP: *imipenem-resistant Pseudomonas*

ITU: infección de tracto urinario

Kp-no-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* no productora de carbapenemasa OXA-48

Kp-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48

KPC: *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*

MALDI-TOF: *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight*

NDM: *New Delhi metallo- β -lactamase*

NMC: *non-metallo-carbapenemase*

OR: *odds ratio*

OXA: *oxacillinase*

PCR: proteína C reactiva

PCT: procalcitonina

RCP: reacción en cadena de la polimerasa

RIQ: rango intercuartílico

SFC: *Serratia fonticola carbapenemase*

SHV: *Sulphydril variable carbapememase*

SME: *Serratia marcescens enzyme*

SPM: *Sao Paulo metallo- β -lactamase*

UCI: unidad de cuidados intensivos

VIM: *Verona integron-encoded metallo- β -lactamase*

1- RESUMEN



1.1.RESUMEN

El presente proyecto de tesis doctoral se titula “Impacto clínico de las infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasas”. Las infecciones por Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) son un problema de salud emergente, con una elevada morbi-mortalidad asociada y gran capacidad de diseminación. La mayor parte de los estudios publicados hasta este momento han sido diseñados para evaluar los factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de infecciones o para establecer el tipo de tratamiento más adecuado. De igual forma, en la mayor parte de los estudios que se centran en los factores pronósticos, el emparejamiento entre casos y controles se realizó en base exclusivamente a la presencia de bacteriemia asociada, y además incluyeron episodios de distintos focos (o incluso no se llega a precisar esta variable). Además, en muchos casos los mecanismos de resistencia son heterogéneos o no están bien especificados, y los centrados específicamente en infecciones por EPC se limitan únicamente a cepas productoras de KPC. Por otro lado, los pacientes con infecciones por EPC presentan mayor carga de comorbilidad y de gravedad en sus enfermedades subyacentes respecto a los pacientes con infecciones por Enterobacteriales sensibles a carbapenémicos. Sin embargo, los estudios mencionados no tienen en cuenta en la fase de diseño la presencia de este potencial factor confusor, de manera que las conclusiones respecto al impacto pronóstico de la propia carbapenemasa se establecen en base al análisis multivariante. En el caso de la carbapenemasa OXA-48, no hay datos al respecto, aunque presente gran relevancia epidemiológica al ser la carbapenemasa más prevalente en España y presentar gran capacidad de diseminación. Además, los datos referentes a las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de OXA-48 en particular son muy escasos en la literatura y

el rendimiento de las distintas escalas propuestas para la valoración del pronóstico de las infecciones por EPC no ha sido bien establecido en este tipo de infecciones.

La presente tesis doctoral parte de la hipótesis de que las infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48 (Kp-OXA48) conllevan un peor pronóstico respecto a las producidas por cepas de *K. pneumoniae* no productora de carbapenemasa OXA-48 (Kp-no-OXA48), incluso tras ajustar por el foco de la infección y otros factores con potencial impacto pronóstico. Para ello, se diseñó un estudio tipo caso-cohorte en el que se incluyeron todos los episodios de infecciones por Kp-OXA48 documentados en el Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid entre 2013 y 2016. Posteriormente se seleccionó un control (infección por Kp-no-OXA48) para cada caso mediante el emparejamiento en función del foco infeccioso, la asociación de la infección con la manipulación previa del mismo, la existencia o no de bacteriemia, y la sala de hospitalización. De esta manera, las características de basales entre ambos grupos en cuanto a grado de comorbilidad fueron similares y se mejoró el control por este potencial factor de confusión. En el análisis estadístico, la producción de carbapenemasa OXA-48 se asoció de manera independiente con la ausencia de curación clínica a los 14 días y estuvo cercana a la significación estadística en el análisis multivariante para la mortalidad global a los 30 días. Así mismo, se asoció significativamente y de manera independiente con los eventos secundarios de mortalidad atribuible y fracaso terapéutico a los 30 días (definida como ausencia de curación clínica a los 14 días y/o recidiva y/o muerte a los 30 días). Otra de las variables que se asoció de manera independiente y consistente con un peor pronóstico fue la ausencia de tratamiento antibiótico activo (al menos un agente). Así, el tratamiento activo fue menos frecuente en los casos de Kp-OXA48 que en los controles.

De manera secundaria, se analizó de manera independiente las características de las infecciones por Kp-OXA48 y los factores pronósticos asociados, incluido el papel de los distintos regímenes terapéuticos. La presencia de sepsis o shock séptico redujo las probabilidades de curación clínica en el día 14, mientras que la infección del tracto respiratorio inferior, la bacteriemia y la ausencia de tratamiento adecuado se asociaron con una mayor mortalidad global a los 30 días. Por el contrario, la idoneidad del tratamiento temprano, el foco urinario y la bacteriemia relacionada con catéter intravascular fueron predictivos de la curación clínica, de igual manera que el control de foco lo fue para la mortalidad global a los 30 días. En cuanto al tratamiento óptimo, no se pudo demostrar un beneficio a favor del tratamiento combinado ni para un régimen específico, si bien los resultados obtenidos para el tratamiento con carbapenémicos fueron más favorables que los de otros regímenes.

Como objetivo secundario, se validó la escala pronóstica INCREMENT tanto para el total de infecciones por *K. pneumoniae* como para los episodios producidos por Kp-OXA48 y para el subgrupo con bacteriemia asociada. Demostramos una muy buena correlación tanto con la curación clínica a los 14 días como con la mortalidad global a los 30 días. Si bien la puntuación óptima del índice de Pitt fue menos consistente entre los distintos subgrupos, su papel como predictor inicial en la mortalidad quedó igualmente confirmado. Finalmente, no pudimos confirmar la ventaja del tratamiento combinado en los pacientes con infecciones por Kp-OXA48 de alto riesgo estimado por la escala INCREMENT.

En conclusión, la presente tesis doctoral confirma la hipótesis del estudio: las infecciones por Kp-OXA48 conllevan un peor pronóstico que las producidas por

Kp-no-OXA48, incluso tras ajustar por el foco de la infección y otros factores con potencial impacto pronóstico.

1.2.ABSTRACT

The current doctoral thesis project is titled 'Clinical Impact of infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacterales'. Infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) are an emerging health problem, with a high morbidity and mortality risk and a great spread capacity. Most of the previously published studies have been designed to assess either the risk factors for the development of this type of infection or to determine the most appropriate therapy. Similarly, in most of the studies focused on prognostic factors, the matching criteria between cases and controls was limited to the concurrent presence of bacteremia and included infections from different sources (or did not even specify such a variable). In addition, in many of these studies the underlying resistance mechanisms were heterogeneous or not well characterized, whereas those performed specifically on CPE infections were limited only to KPC-producers. On the other hand, it is worth noting that patients with CPE infections have a higher comorbidity burden and severity of underlying conditions compared to those with infections due to carbapenem-susceptible strains. However, the aforementioned studies do not take into account at the design stage the presence of this potential confounding factor, so the conclusions regarding the independent impact of the carbapenemase itself in terms of prognosis were drawn on the basis of the multivariate analysis. Despite the epidemiological relevance of the OXA-48 carbapenemase, which remains as the most prevalent enzyme in Spain and shows a notable capacity for dissemination, available data is scarce in the literature. Furthermore, the performance of the different scales proposed for the prognostic assessment of CPE infections has not been well established in this type setting.

*This doctoral thesis was based on the hypothesis that infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing *K. pneumoniae* (Kp-OXA-48) have a worse outcome than those due to non-carbapenemase OXA-48-producing strains (Kp-no-OXA-48), even after adjusting for the source of infection and other factors with potential impact on prognosis. To this aim, a case-cohort study was designed to include all episodes of Kp-OXA-48 infections that occurred at the Hospital Universitario "12 de Octubre" in Madrid between 2013 and 2016. Subsequently, a control (Kp-no-OXA48 infection) was selected for each case by applying as matching criteria the source of infection, the association with previous procedures on the focus, the concurrent presence of bacteremia and the hospital ward. Thus, the baseline characteristics between both groups in terms of degree of comorbidity were similar, thereby avoiding this potential confounder. In the statistical analysis, carbapenemase OXA-48 production was independently associated with the lack of clinical cure at 14 days and was close to statistical significance in the multivariate analysis for overall mortality at 30 days. It was also independently associated with the secondary outcomes of attributable mortality and 30-day treatment failure (defined as the lack of clinical cure at 14 days and/or recurrence and/or death at 30 days). Similarly, the lack of active therapy (with at least one agent) was consistently and independently associated with a poorer prognosis. Of note, active treatment was less frequent in Kp-OXA-48 cases than in Kp-no-OXA48 controls.*

In addition, we analyzed the characteristics of Kp-OXA48 infections and determinants of outcome, including the role of different therapeutic regimens. The presence of sepsis or septic shock at presentation reduced the likelihood of clinical cure at day 14, while lower respiratory tract infection, bacteremia and absence of adequate treatment were associated with higher overall mortality at 30 days. In contrast, the

appropriateness of early treatment, urinary tract infection and catheter-associated bacteremia were predictive of clinical cure, as was source control for overall 30-day mortality. Regarding optimal treatment, no benefit could be demonstrated for combination therapy or any specific regimen, although the results obtained for carbapenems tended to be more favorable than for other regimens.

*As a secondary objective, the INCREMENT score was validated for both the overall cohorts of *K. pneumoniae* and *Kp-OXA48* infections and for the subgroup with associated bacteremia. A very good clinical correlation was found for both clinical cure at 14 days and overall mortality at 30 days. Similarly, although the performance of the Pitt score was less consistent across subgroups, its role as an early predictor of mortality was confirmed. Finally, we could not confirm the advantage of combination therapy in patients with high-risk *Kp-OXA48* infections as estimated by the INCREMENT score.*

*In conclusion, the present thesis confirms the study hypothesis that *Kp-OXA-48* infections have a worse outcome than those produced by *Kp-non-OXA-48*, even after adjusting for the source of infection and other factors with potential prognostic impact.*

2. INTRODUCCIÓN



2.1.DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) define a las enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) como los miembros del orden Enterobacterales resistentes a al menos un antibiótico carbapenémico, o aquellos capaces de producir una enzima con actividad carbapenemasa. En cuanto a las bacterias que son intrínsecamente no susceptibles a imipenem (p. ej., *Proteus* spp., *Morganella* spp. o *Providencia* spp.), se requiere la resistencia a algún otro carbapenémico (1). De esta manera, las ERC son un grupo heterogéneo de microorganismos con múltiples mecanismos de resistencia, que pueden ser operacionalmente clasificadas en enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) y las que no lo son productoras de carbapenemasas. Estas últimas adquieren la resistencia a los carbapenémicos mediante otros mecanismos, como la amplificación de genes relacionados con la producción de diferentes β -lactamasas (p. ej., cefalosporinasas cromosómicas), la pérdida de expresión concomitante de porinas y la modificación de la permeabilidad (2).

En base a la similitud de la secuencia principal, las β -lactamasas se agrupan en cuatro clases moleculares (clasificación molecular de Ambler): A, B, C y D (3). Las enzimas de las clases A, C y D están basadas en serina, en las que se forma un enlace intermedio covalente de acil-enzima para degradar el anillo β -lactámico. Por su parte, las β -lactamasas de clase B (metalo- β -lactamasas) actúan mediante la combinación de una molécula de agua coordinada con un catión divalente de zinc para activar y romper el anillo β -lactámico, de tal forma que no se forma el enlace covalente de acil-enzima (4). Las carbapenemasas son la familia más versátil de β -lactamasas, con capacidad de hidrolizar carbapenémicos además de otros β -

lactámicos. Las carbapenemasas se pueden dividir en carbapenemasas no dependientes (clases A, C y D) o dependientes de zinc (metalo-carbapenemasas, clase B) (5). A continuación, se describen los cuatro grupos de ellas.

- a) Las carbapenemasas de clase A son inhibidas por el ácido clavulánico, excepto algunas enzimas tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), como KPC-2. Hidrolizan a las penicilinas o cefalosporinas más eficientemente que a los carbapenémicos (5-7). En este grupo se incluyen KPC, IMI (*imipenemase*), SME (*Serratia marcescens enzyme*), SFC (*Serratia fonticola carbapenemase*), familias de NMC-A (*non-metallo-carbapenemase*), SHV (*Sulphydril variable carbapememase*) y algunas GES (*Guiana extended spectrum*) (4). Pueden ser cromosómicas (IMI-1, NMC-A, enzimas SME, SHV-38 y SFC-1) o plasmídicas (KPC, GES y IMI-2). Se han descrito con mayor frecuencia en Enterobacteriales y *Pseudomonas aeruginosa*, y es el tipo de carbapenemasa que más frecuentemente produce *K. pneumoniae* (8). Dentro de este grupo se encuentra la carbapenemasa más frecuente a nivel mundial: KPC (9), que es endémica de Estados Unidos, China, Italia, Polonia, Grecia, Israel, Brasil, Argentina, Colombia y Taiwan (10).
- b) Las carbapenemasas de clase B hidrolizan a penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. Sin embargo, son incapaces de hidrolizar monobactámicos (aztreonam) y no se inhiben por la mayoría inhibidores de las β -lactamasas actualmente disponibles (4, 11). Pueden ser inhibidas en el laboratorio con el ácido etilen-diamino-tetra-acético (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*) y con el ácido dipicolínico. Este subgrupo incluye las carbapenemasas NDM (*New Delhi metallo- β -lactamase*), VIM (*Verona integron-encoded metallo- β -lactamase*), IMP (*imipenem-resistant Pseudomonas*) y SPM-1 (*Sao Paulo*

metallo-β-lactamase). Se han detectado en cepas de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y miembros del orden Enterobacterales (6). Las metalo-β-lactamasas son endémicas del subcontinente indio, donde constituyen el tipo la carbapenemasa más frecuente (75% del total) (12), así como en Emiratos Árabes Unidos y Singapur (100% y 44,4% respectivamente) (13).

- c) Las carbapenemasas de clase C presentan actividad catalítica para imipenem y no se inhiben por el ácido clavulánico ni por otros inhibidores de β-lactamasas (14). Son cuatro grupos: ACT-1 (*AmpC-type β-lactamase*), DHA-1 (*Dhahran Hospital in Saudi Arabia β-lactamase*), CMY-2 (*cephamycin-hydrolyzing β-lactamase*) y CMY-10 (14-16). Se han documentado en varios microorganismos, como *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Morganella* spp., *P. aeruginosa*, *Serratia* spp. y *Yersinia enterocolitica* (17, 18). Además, existen β-lactamasas de clase C codificadas por plásmidos en *K. pneumoniae* y otras bacterias del orden Enterobacterales. Las carbapenemasas de tipo C presentan una menor prevalencia (8), aunque mantienen un papel en la resistencia a los carbapenémicos en el contexto de defectos de permeabilidad (19), si bien no son carbapenemasas *per se* (8).
- d) Las carbapenemasas de clase D hidrolizan débilmente a los carbapenémicos y son inhibidas en escasa medida por el ácido clavulánico (6). Se denominan OXA (*oxacillinase*) porque comúnmente hidrolizan las oxacilín-penicilinas (oxacilina, cloxacilina) de forma mucho más eficiente que la bencil-penicilina (20). Confieren resistencia a la mayoría de antibióticos β-lactámicos, aunque no a las cefalosporinas de espectro ampliado, salvo si existe coexpresión de β-

lactamasas de espectro extendido (BLEE) (10, 21). Presentan una sensibilidad variable a carbapenémicos, lo que dificulta la detección fenotípica en el laboratorio microbiológico. Dentro de este grupo, la carbapenemasa OXA-48 ocupa la segunda posición en frecuencia a nivel mundial dentro de las carbapenemasas. Se identificó por primera vez en Turquía en 2003 (22) y desde entonces se ha diseminado al resto del mundo, convirtiéndose en endémica de Turquía, Marruecos, Libia, Egipto, Túnez e India.

2.2.EPIDEMIOLOGÍA E IMPORTANCIA GLOBAL

Las infecciones por ERC constituyen un problema de salud emergente a nivel mundial, tanto desde el punto de vista de su incidencia como por la elevada morbi-mortalidad asociada, junto con *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos y Enterobacterales resistentes a cefalosporinas de 3ª generación (23-25). En este sentido, la tasa de resistencia a carbapenémicos en Europa se sitúa en torno al 11,4%, e incluso son mayores en países del sur y oeste del continente; quince países presentan una tasa igual o superior al 25% y en ocho países dicha tasa supera el 50% (Bielorrusia, Georgia, Grecia, Moldavia, Rumanía, Rusia, Serbia y Ucrania). De manera paralela se ha confirmado el aumento progresivo de la resistencia a carbapenémicos, con un incremento en 2021 de hasta el 17% respecto a 2017 (26). Así mismo, la relevancia de las infecciones por ERC viene condicionada por su elevada morbimortalidad (10, 27-31), de forma que la mortalidad atribuible también se ha incrementado en los últimos años (26): se estima que el 30,9% del total de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (*disability-adjusted life year*, DALY) viene condicionado por este tipo de infecciones, lo que implica una pérdida a nivel mundial de 874.541 DALY anuales (32). En el caso concreto de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, la mortalidad atribuible es hasta 6,2 veces superior respecto a la población no infectada o infectada por cepas susceptibles a carbapenémicos (32). Esta asociación también ha sido descrita para *Acinetobacter* spp. y *P. aeruginosa* (26).

Un dato relevante es que las tasas de resistencia a los carbapenémicos son considerablemente más altas para los bacilos Gram negativos (BGN) no fermentadores (superior al 60%) que para los fermentadores (habitualmente

inferior al 10%) (19, 33-36). Algunos estudios han sugerido que las infecciones por Enterobacteriales presentan mayor mortalidad respecto a aquellas producidas por BGN no fermentadores (37). De manera concreta, a pesar de que la incidencia de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos es relativamente baja respecto a otras ERC, su impacto es muy relevante (10). Junto con *Acinetobacter* spp., es la bacteria resistente que ha experimentado un mayor incremento en su incidencia, en los últimos años (6,16 veces desde 2007 a 2015), tendencia que se ha mantenido posteriormente (26, 38, 39). Se estima que al menos un tercio (38,4%) de los aislamientos de *K. pneumoniae* en Europa es resistente al menos a un grupo de los antibióticos bajo vigilancia (fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª generación, aminoglucósidos y carbapenémicos), con un 34,3% de resistencia a cefalosporinas, 33,6% a fluoroquinolonas y 23,7% a aminoglucósidos. La resistencia a un único antibiótico es menos común que la resistencia a dos, tres o incluso cuatro grupos, de forma que el patrón fenotípico más frecuente es el de resistencia a cefalosporinas de 3ª generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos (21,2%) (26). En España, las tasas de resistencia a carbapenémicos han aumentado del 2,8% en 2017 al 5,9% en 2021, y las tasas de resistencia a cefalosporinas de 3ª generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos se mantienen elevadas (27,9%, 28,1% y 20,9% respectivamente), así como la combinada para estas tres familias de antibióticos (18,2%) (26).

Es importante reseñar que en algunas regiones fuera de Europa el papel de las carbapenemasas como mediador de resistencia a carbapenémicos es menos relevante. En Estados Unidos, por ejemplo, si bien la carbapenemasa más prevalente es KPC (86-92%), seguida por NDM (3-9%) y el tipo OXA-48 (3-4%) (40, 41), el papel de la producción de carbapenemasa como mecanismo de resistencia a los

carbapenémicos supone únicamente el 35-59% del total de cepas (42, 43). En Europa, hasta en el 29,3% de los aislamientos de *K. pneumoniae* coexisten otros mecanismos de resistencia como la pérdida de expresión de porinas, bombas de flujo y la producción de β -lactamasas tipo BLEE o AMPc (*Ampicilin Class C β -lactamase*) o de varios tipos de carbapenemasas (44-47). En un estudio realizado en 2017 a nivel europeo, el aislamiento de una cepa de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa fue documentada en 1,3 pacientes por cada 10.000 ingresos hospitalarios y en 2,5 pacientes por cada 100.000 días de ingreso; los países con mayor incidencia fueron Grecia, Italia, Montenegro, Serbia y España. La carbapenemasa KPC (45%) fue la más frecuentemente detectada, seguida por OXA-48 (37%). Esta última, no obstante, fue la predominante en Turquía (79%), Rumanía (74%), España (70%), Bélgica (38%), Francia (37%) y Alemania (33%). Por su parte, NDM (11% del total) fue la carbapenemasa más frecuente en Serbia y la segunda más frecuente en Grecia, en tanto que VIM (8%) lo fue en Hungría y Croacia (48). De igual forma, en los últimos años, existe un incremento en la frecuencia de Enterobacteriales productores de OXA-48 en el área mediterránea y se han comunicado numerosos brotes epidémicos tanto en el ámbito hospitalario como en el asociado a los cuidados sanitarios (35, 48-54). Así mismo, la coexpresión de OXA-48 y CTX-M-15 está bien documentada (55-58), y se ha observado frecuentemente la asociación a nivel fenotípico entre la producción de BLEE y de OXA-48 (39, 59, 60).

Desde 2004 la OXA-48 es la carbapenemasa más frecuentemente documentada en España (61), con un aumento progresivo hasta representar aproximadamente el 75% del total (60, 62, 63). La incidencia actual a nivel nacional de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa se estima en torno a 0,05 casos por

cada 100 pacientes ingresados, con una prevalencia del 2,5-5,0% a nivel hospitalario, lo que se sitúa a España únicamente por detrás de Italia, Grecia y Montenegro a nivel europeo (62, 64). Además, se ha descrito una expansión geográfica que abarca el 92% de las provincias españolas (62, 65). El principal gen asociado a la producción de carbapenemasas en muestras de *K. pneumoniae* en España es *bla*_{OXA-48} (69,8%), seguido por *bla*_{KPC-3} (16,4%), *bla*_{VIM} (7,4%) y *bla*_{NDM-1} (3,2%). Además, se ha detectado la diseminación interrregional de varios clones de alto riesgo (ST307/OXA-48, ST11/OXA-48 y ST512-ST258/KPC) (62, 66) y confirmado el predominio del clon ST307 (21%) y ST11 (18%) a nivel nacional, de manera similar a otras regiones (67, 68). Finalmente, se mantiene tasas de resistencia a carbapenémicos elevadas (hasta el 54,6% para imipenem y del 52,3% para meropenem). De esta manera los antibióticos más activos *in vitro* actualmente son cefiderocol (93,9% de cepas sensibles), plazomicina (93,4%), colistina (90,5%), meropenem-vaborbactam (89,4%), ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) (84,1%) e imipenem-relebactam (78%) (62, 69).

Finalmente, otro dato que confirma la relevancia epidemiológica de *K. pneumoniae* productora OXA-48 es la aparición de distintos brotes, incluso comunitarios (70-72), que constatan su elevada transmisibilidad (26), mediada por su capacidad para la transferencia de plásmidos, y a la que algunos autores han atribuido una mayor virulencia (73). El incremento de la tasa de portadores asintomáticos entre pacientes hospitalizados se relaciona directamente con la persistencia de estos microorganismos y el aumento de la transmisibilidad de los clones de alto riesgo (74). Dichos clones han sido incluso identificados en clínicas de animales de compañía (75), lo que puede contribuir a su transmisibilidad. Por último, debido a su diferente capacidad para hidrolizar los carbapenémicos, las

cepas de Enterobacteriales productoras de carbapenemasa OXA-48 son más difíciles de detectar fenotípicamente (38, 76), lo que implica mayor retraso en la implementación de medidas preventivas para el control de los brotes.

2.3.FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS

Respecto a los factores de riesgo para presentar una infección por EPC, se han descrito el ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI), el ingreso hospitalario en los 6 meses previos, la infección asociada a los cuidados hospitalarios y los viajes fuera del país de residencia en los 6 meses previos (48, 77, 78). Se añaden aquellos relacionados con la comorbilidad subyacente (79-83), como las puntuaciones elevadas en el índice de comorbilidad de Charlson, la edad mayor de 70 años (77), la coexistencia de diabetes mellitus o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (77, 78, 84), el uso previo de corticoides o inmunosupresión (77), y la existencia de un proceso neoclásico subyacente (77, 84). Por otra parte, la colonización previa por BGN multirresistentes (85-87), la presencia de un catéter urinario, un catéter venoso central o una sonda nasogástrica, la ventilación mecánica invasiva, la hemodiálisis y los procedimientos invasivos (84, 85) también se asocian a las infecciones por ERC (77, 84). Íntimamente relacionado con los factores ya descritos, el uso en los meses previos de antibioterapia de amplio espectro también se relaciona con un mayor riesgo (77, 78); en concreto, se ha descrito la asociación con quinolonas (77, 88), carbapenémicos (77, 84, 88), cefalosporinas de amplio espectro (77, 84, 89) y aminoglucósidos (77). Esta asociación se justifica por la eliminación de clones competitivos, lo que permite la selección de los microorganismos multirresistentes (77, 90-92). En el caso de la exposición previa a carbapenémicos, esta parece más evidente en infecciones por Enterobacteriales no productores de carbapenemasas que para EPC (91, 93). Se postula que los mecanismos de adquisición de resistencia son diferentes en uno y otro caso: mientras que las ERC no productoras de carbapenemasas posiblemente

adquieran las resistencias *de novo* mediante el intercambio de material genético en presencia de una presión antibiótica selectiva, en el caso de las ERC productoras de carbapenemasas la adquisición de resistencia es un proceso clonal que se produce en el seno de transferencia genética mediada por plásmidos (93, 94).

Con el fin de identificar a los pacientes de mayor riesgo de desarrollar una infección por ERC y de mejorar su abordaje terapéutico se han propuesto distintas herramientas predictivas. La escala de Tumbarello *et al.* (edad >70 años, presencia de catéter urinario en los 30 días previos, terapia con β -lactámicos o quinolonas en los 3 meses previos, índice de comorbilidad de Charlson ≥ 4 puntos, ingreso desde otro centro sanitario e ingreso en los 12 meses anteriores) (95) y la escala de Miller *et al.* (historia de tratamiento antibiótico reciente, inmunosupresión, índice de comorbilidad de Charlson ≥ 4 puntos) (96) son algunas de ellas. Puntuaciones en las escalas de Tumbarello ≥ 3 y de Miller ≥ 5 se correlacionan con una probabilidad del 80% (sensibilidad del 54% y especificidad del 88-90%) de presentar una infección por ERC. En el caso de la colonización rectal por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, se ha estimado que el 7,8% de los pacientes desarrollarán una bacteriemia por dicho microorganismo al cabo de una mediana de 19 días (85). La escala propuesta por Giannella *et al.* propone una puntuación basada en el número de localizaciones anatómicas en las que se detecta la colonización (factor más relevante) y en la presencia de los siguientes factores de riesgo: ingreso en UCI, procedimientos intraabdominales previos y tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. Una puntuación ≥ 2 presenta una elevada sensibilidad (93%) y una especificidad baja (42%) para la predicción de bacteriemia, con un elevado valor predictivo negativo (93%) (85). Dicha escala ha sido validada externamente en una cohorte de infecciones por *K. pneumoniae* productora de KPC, tanto bacteriémicas

como no bacteriémicas, y se ha propuesto como óptimo un punto de corte de 7 (sensibilidad del 92,9% y especificidad del 84,8%) (97).

2.4.FACTORES PRONÓSTICOS Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS

Como se ha mencionado, las infecciones por EPC presentan una elevada mortalidad. Los factores de riesgo más consistentemente descritos son la edad (98-100), la carga de comorbilidad (27, 98, 101), el desarrollo de sepsis (98, 100, 102), la presencia de bacteriemia (102), la infección de origen respiratorio (103, 104), una puntuación elevada en el índice de bacteriemia de Pitt (98, 105) y la resistencia a colistina (99, 101-103, 106, 107). Por otra parte, la bacteriemia relacionada con catéter intravascular (100), la cirugía previa (100) y el control del foco de infección (99-101) se asocian con un mejor pronóstico. El tratamiento antibiótico adecuado ha sido vinculado en numerosos trabajos a una mayor supervivencia. En este sentido, han sido desarrolladas distintas escalas para cuantificar y evaluar el riesgo de mortalidad en infecciones por EPC con el fin de optimizar el tratamiento y mejorar su pronóstico. La escala pronóstica INCREMENT se compone de las siguientes variables: sepsis grave o shock séptico (5 puntos), puntuación en el índice de Pitt ≥ 6 puntos (4 puntos), índice de comorbilidad de Charlson ≥ 2 puntos (3 puntos), origen de la bacteriemia diferente al urinario o al biliar (3 puntos), y tratamiento empírico inadecuado (2 puntos) (108). Ha demostrado una elevada rentabilidad para predecir la mortalidad a los 14 y 30 días, fundamentalmente en infecciones por EPC tipo KPC (97, 108, 109). Además, las infecciones por EPC clasificadas como de alto riesgo (≥ 8 puntos) que reciben tratamiento antibiótico combinado presentan una mortalidad significativamente menor respecto a las tratadas con monoterapia, por lo que resulta una herramienta útil en estos casos para guiar la elección del tratamiento (97, 109, 110).

Además de los factores ya mencionados, gran parte del incremento en la mortalidad atribuible a las infecciones por EPC está relacionado con la falta de alternativas terapéuticas y con el retraso en el inicio de tratamiento adecuado (31, 39, 77, 111), que es mayor en las infecciones por ERC respecto a las producidas por cepas sensibles (112). Esto, a su vez, conlleva un mayor uso de carbapenémicos, lo que se asocia con el potencial desarrollo de resistencias (111). En términos generales, la adecuación del tratamiento empírico se asocia con mejores resultados clínicos en cualquier infección, especialmente en los pacientes más graves (31, 113). Este efecto protector se ha demostrado específicamente para el caso de las infecciones por EPC (29, 102, 105, 114, 115), de la misma manera que el tratamiento dirigido adecuado (60, 100).

El abordaje terapéutico de las infecciones producidas por EPC se ha modificado sustancialmente en los últimos años tras la introducción de los nuevos agentes, tales como CAZ-AVI, imipenem-cilastatina-relebactam, meropenem-vaborbactam o cefiderocol. La evidencia previa disponible hasta la aparición de estos fármacos sugería que el tratamiento combinado empírico aumentaba la probabilidad de administrar al menos un antibiótico con actividad *in vitro* (116), lograba un efecto sinérgico y prevenía la aparición de resistencias (117-119). De esta manera, la mejor estrategia en el abordaje empírico de las infecciones por EPC, especialmente las formas más graves, consistía en un tratamiento combinado de amplio espectro, con la desescalada ajustada al antibiograma para seleccionar el tratamiento dirigido (77). Así, el tratamiento combinado que incluyera antibióticos con actividad *in vitro* frente a la *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa aislada microbiológicamente (por ejemplo carbapenémicos, aminoglucósidos, colistina, fosfomicina o tigeciclina), incluso en algunos casos con resistencia

demostrada *in vitro* a los carbapenémicos, era considerada como la mejor opción (98-102, 104, 106, 119-121), especialmente en infecciones graves (98, 102, 110, 116). No obstante, algunos estudios no pudieron demostrar diferencias a favor del tratamiento combinado frente a la monoterapia (28, 122-124). En cuanto al régimen antibiótico, se había descrito que las combinaciones que incluyeran meropenem ofrecían mejores tasas de supervivencia en infecciones graves comparado con otras combinaciones (98, 102, 104, 120, 125), incluso empleados en perfusión extendida en presencia de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas a carbapenémicos (106, 126, 127). El tratamiento combinado basado en colistina era una alternativa razonable (99, 104, 105, 120, 128, 129), especialmente en caso de sensibilidad *in vitro* (99, 130), así como el tratamiento combinado con tigeciclina (131, 132) o aminoglucósidos (98, 133, 134). En este contexto de falta de alternativas terapéuticas, además del propio incremento de las tasas de resistencia a carbapenémicos, se ha documentado en los últimos años un aumento de las tasas de resistencia a colistina (39). En estos casos, antes de la aparición de los nuevos antibióticos, el tratamiento combinado con fosfomicina y aminoglucósidos era considerado como una posible opción (98, 111), así como la utilización de regímenes dobles con carbapenémicos (135-138). Ésta última pauta se fundamentaba en la mayor afinidad de ertapenem por las carbapenemasas, de manera que permitía la acción de los otros carbapenémicos administrados conjuntamente. No obstante, los datos *in vitro* que sustentaran dicha sinergia eran contradictorios (139, 140) y los estudios clínicos incluían pocos pacientes.

En resumen, la evidencia sobre el tratamiento de las infecciones por ERC, hasta la llegada de los nuevos fármacos, se basaba principalmente en la información proporcionada por estudios observacionales retrospectivos no exentos de

limitaciones metodológicas. Dichas experiencias con frecuencia incluían pacientes con grados muy diferentes de comorbilidad e infecciones heterogéneas (no siempre precisadas en la metodología), en su mayor parte bacteriemias de distintos focos y con diversos grados de gravedad clínica: por otra parte las pautas de tratamientos eran igualmente heterogéneas en cuanto a su composición y dosificación. Además, se empleaban distintos métodos fenotípicos y genotípicos en la identificación microbiológica, lo que implicaba la inclusión de cepas con varios patrones de resistencia. Finalmente, la mayoría de las experiencias incluyeron infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de KPC (141), existiendo muy pocos los estudios que incluyesen infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48 (Kp-OXA48) (57, 107, 142-144). Estos estudios incluían un reducido número de pacientes y se llevaron a cabo mayoritariamente en el contexto de brotes epidémicos hospitalarios. Por ello, y a pesar de que la mortalidad de las infecciones por Kp-OXA48 era (y sigue siendo) elevada, el abordaje terapéutico óptimo, el papel de los carbapenémicos y el efecto de la antibioterapia combinada continúan siendo aspectos controvertidos.

Con la aparición de los nuevos antimicrobianos y la publicación de los respectivos ensayos clínicos pivotaes y distintos estudios observacionales que avalan su uso, el tratamiento clásico basado en las combinaciones centradas en carbapenémicos ha sido relegado a un segundo plano (145-153), y ya no se recomiendan como tratamiento de primera línea en las guías más recientes (154). De igual manera, los datos disponibles para los nuevos antibióticos tampoco avalan su uso en esquemas de tratamiento combinado (145-153, 155), si bien han posicionado a meropenem-vaborbactam y CAZ-AVI como las principales opciones terapéuticas en el tratamiento de las infecciones por ERC productoras de KPC y OXA-

48, respectivamente (141, 154). Así mismo, la combinación de CAZ-AVI y aztreonam presenta actividad *in vitro* frente a algunos productores de metalo- β -lactamasas (156, 157), con estudios clínicos que apoyan su uso en este tipo de infecciones (158, 159). Sin embargo, la emergencia de resistencia a los nuevos fármacos (160-162) requiere necesariamente de un uso prudente de los mismos, de tal manera que las opciones de tratamiento más clásicas pueden ser una alternativa en infecciones no graves (163); por ejemplo, la monoterapia con aminoglucósidos en la infección de tracto urinario (ITU) no complicada o de carbapenémicos en dosis simples o perfusión extendida (141, 154).

2.5.EL PAPEL INDEPENDIENTE DE LAS CARBAPENEMASAS EN EL PRONÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS

Para finalizar, además de la comorbilidad de base del paciente, la propia gravedad de la infección (condicionada por el desarrollo de sepsis y por el foco respiratorio) y el tratamiento adecuado como factores asociados a un peor pronóstico en las infecciones por EPC, algunos autores sugieren que la propia resistencia a carbapenémicos es un factor de riesgo independiente (27, 164-166). En primer lugar, la resistencia a carbapenémicos, al menos hasta la introducción de las nuevas terapias, se ha asociado clásicamente a una menor probabilidad de recibir tratamiento adecuado, lo cual conlleva a su vez mayor mortalidad (115). En segundo lugar, en los estudios donde se describe mayor mortalidad en infecciones por ERC suele existir un desequilibrio en el grado de comorbilidad entre este grupo de pacientes y aquéllos con infecciones por Enterobacteriales sensibles a carbapenémicos, de manera que la comorbilidad basal actuaría como un factor confusor a la hora de interpretar los resultados (27). En este sentido, en los estudios que ajustan en el análisis multivariante por comorbilidad, las infecciones por ERC presentan peor pronóstico (98, 120). Sin embargo, en otros estudios, en los que existe mejor ajuste de la comorbilidad basal ya desde la fase de diseño, no se ha podido confirmar dicha asociación (82, 88, 167, 168).

Es importante remarcar que el papel de la producción de carbapenemasa como factor pronóstico ha sido poco explorado. Distintos estudios describen mayores tasas de mortalidad para las infecciones por EPC (79, 80, 82, 101, 104, 120) respecto a ERC no productoras de carbapenemasas, lo que sugiere de manera indirecta mayor virulencia de las primeras, aunque los datos *in vitro* son

contradictorios (169). En concreto, la producción de KPC ha sido descrita como un factor independiente de mortalidad respecto al tratamiento inadecuado (170), si bien parece que el retraso en el inicio de tratamiento adecuado presenta una mayor relevancia pronóstica (112, 166). Por otro lado, las CMI a carbapenémicos son habitualmente mayores para las EPC respecto a las ERC no productoras de carbapenemasas, de manera que la proporción de pacientes que no reciben tratamiento activo *in vitro* es mayor en las primeras. A este respecto, algunos estudios postulan una relación directa entre los valores de la CMI frente a carbapenémicos y la mortalidad (107, 171, 172). Un estudio publicado en 2017 demostró mayor mortalidad por infecciones por EPC (principalmente KPC) que por ERC no productoras de carbapenemasas, incluso en el subgrupo de infecciones por cepas con CMI a meropenem <4 mg/dL (173). Así mismo, se ha identificado la producción de KPC como factor independiente de mortalidad respecto a la producción de BLEE (114, 174, 175), lo que pone de manifiesto su papel como factor pronóstico independiente. En el caso de la carbapenemasa OXA-48, los datos publicados son más limitados, aunque su mortalidad continúa siendo elevada (57, 144). No existen estudios bien diseñados que hayan evaluado específicamente el papel pronóstico de este tipo de carbapenemasa.

2.6. JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE PROYECTO

La presente tesis doctoral pretende responder la pregunta de si la producción de carbapenemasa OXA-48 implica un peor pronóstico en infecciones por *K. pneumoniae*. Para ello se diseñó un estudio que comparase las infecciones por Kp-OXA48 respecto a las debidas a cepas no productoras de dicha carbapenemasa. A fin de eliminar el potencial papel confusor vinculado a las diferencias en la comorbilidad y gravedad inherentes clínica, se emparejaron los episodios según el foco de infección, el antecedente de procedimientos invasivos, la presencia de bacteriemia y la planta de hospitalización en el momento del diagnóstico. Los resultados de este estudio han sido recientemente publicados ([Anexo 1](#)). De manera secundaria, ante la escasa información específicamente disponible para las infecciones por Kp-OXA48 a pesar de su relevancia clínica y epidemiológica (creciente incidencia, notable carga de morbilidad y mortalidad, consumo de recursos sanitarios, y capacidad de diseminación), se han analizado los factores pronósticos y el papel de los distintos regímenes terapéuticos. Estos resultados también han sido publicados ([Anexo 2](#)). Finalmente, dado que la capacidad predictiva de la escala INCREMENT y del índice de Pitt no había sido evaluada específicamente para las infecciones por Kp-OXA48, se procedió a la validación de estos instrumentos en nuestra cohorte.

3. HIPÓTESIS



Las infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48 (Kp-OXA48) conllevan un peor pronóstico respecto a las producidas por cepas de *K. pneumoniae* no productora de carbapenemasa OXA-48 (Kp-no-OXA48), incluso tras ajustar por el foco de la infección y otros factores con potencial impacto pronóstico.

4- OBJETIVOS



4.1. Objetivo principal

Analizar el impacto clínico y pronóstico atribuible a la producción de carbapenemasa OXA-48 en las infecciones por *K. pneumoniae* en un hospital español de tercer nivel.

4.2. Objetivos secundarios

– Realizar un análisis descriptivo de los episodios de infección por Kp-OXA48 centrado en la presentación clínica y los regímenes terapéuticos empleados, y evaluar los factores predictivos de curación clínica, mortalidad y recidiva.

– Analizar el papel de los diferentes regímenes de tratamiento antibiótico en la probabilidad de éxito terapéutico en las infecciones por Kp-OXA48, en términos de curación clínica, mortalidad y recidiva.

– Validar externamente el índice de Pitt en una cohorte de pacientes con infección por *K. pneumoniae*, tanto Kp-OXA48 como Kp-no-OXA48, incluyendo infecciones no bacteriémicas, y analizar su rendimiento en distintos grupos de pacientes.

– Validar externamente la escala pronóstica INCREMENT en una cohorte de pacientes con infección por *K. pneumoniae*, tanto Kp-OXA48 como Kp-no-OXA48, incluyendo infecciones no bacteriémicas, y analizar su rendimiento en distintos grupos de pacientes.

5- PACIENTES Y MÉTODOS



5.1. Ámbito y diseño del estudio

5.1.1. Ámbito de realización del estudio

El presente estudio fue realizado en el Hospital Universitario “12 de Octubre” (HU120) de Madrid, un centro de tercer nivel adscrito a la Universidad Complutense. El número de camas de hospitalización instaladas presentó un descenso del 4,1% a lo largo del periodo de estudio, comprendido entre 2013 y 2017 —desde 1.322 (38) hasta 1.268 (40), respectivamente—, con un incremento del 5,6% en el número de ingresos anuales —desde 42.000 (38) hasta 44.513 (40)— y un aumento de la población de referencia, desde 427,401 (38) hasta 434.541 (40). De manera paralela, el número de muestras microbiológicas analizadas durante el periodo del estudio se incrementó en un 15,2% entre 2013 y 2016 (desde 397.817 (38) hasta 468.974 (40), respectivamente).

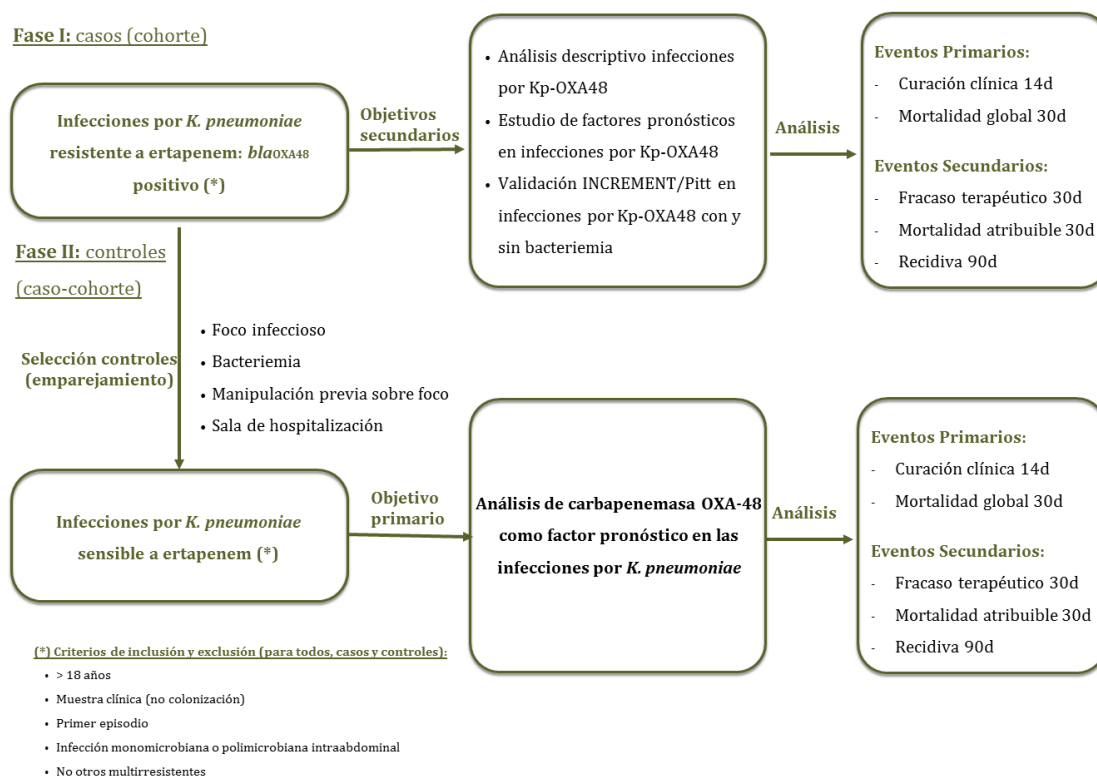
La identificación microbiológica se realiza rutinariamente en el Servicio de Microbiología del HU120. En los informes anuales realizados por este servicio durante el periodo del estudio (datos de 2013 y 2017, no datos disponibles de 2016), la tasa de resistencia a cefotaxima en aislamientos de *K. pneumoniae* procedentes de hemocultivos descendió desde el 38% en 2013 hasta el 30,2% en 2017, con un incremento en la resistencia a ertapenem (del 15,9% al 17,6%). La resistencia a imipenem permaneció estable (13,6% en 2013 frente al 11,3% en 2017). Si consideramos de forma conjunta todas las muestras microbiológicas, se objetivó un incremento entre 2013 y 2017 en las tasas de resistencia de *K. pneumoniae* a cefotaxima (del 21% al 31,4%), ertapenem (del 10,8% al 20,2%) e imipenem (del 5,5% al 8,5%). El tipo clonal más frecuente de *K. pneumoniae* en el HU120 durante el periodo del estudio fue ST-11 y la carbapenemasa más frecuentemente detectada

fue OXA-48, demostrándose además una rápida propagación del clon ST-11 desde el año 2013 (176, 177).

5.1.2. Diseño, periodo y objetivos del estudio

De manera global, se diseñó un estudio retrospectivo del tipo caso-cohorte. Se incluyeron pacientes con infecciones por *K. pneumoniae* diagnosticadas entre el 1 de julio de 2013 y el 31 de diciembre de 2016 en el HU120. El estudio consta de tres fases que se describen a continuación (**Figura 1**).

Figura 1. Diagrama explicativo de las fases del estudio, objetivos y plan de análisis.



– **Primera fase:** inicialmente se seleccionaron todos los primeros episodios de infección por Kp-OXA48 durante el periodo mencionado, constituyendo la cohorte de casos. Se realizó el análisis descriptivo de dicha cohorte y el de los factores predictivos de curación clínica, mortalidad y recidiva, así como la

eficacia de los distintos regímenes terapéuticos. A fin de evaluar los objetivos secundarios del estudio, se analizó el papel de las variables clínicas, microbiológicas y terapéuticas en el desarrollo de los eventos primarios (curación clínica en el día 14 desde el inicio de los síntomas y/o signos infecciosos, mortalidad global al día 30 del inicio de los síntomas y/o signos infecciosos) y secundarios (mortalidad atribuible a los 30 días, recidiva a los 90 días, fracaso terapéutico a los 30 días).

– Segunda fase: se eligió para cada episodio de infección por Kp-OXA48 (casos), un episodio de infección por Kp-no-OXA48 (controles). Los episodios de infección por Kp-no-OXA48 se seleccionaron mediante el emparejamiento por foco de infección, antecedente de manipulación o procedimiento invasivo sobre dicho foco, presencia de bacteriemia asociada, y el tipo de sala de hospitalización donde tuvo lugar la presentación clínica del cuadro. En caso de existir varios controles para cada caso, se seleccionó el control más próximo a la fecha del episodio de infección por Kp-OXA48. Una vez se conformó el total de infecciones por *K. pneumoniae*, a lo que denominamos dada la metodología del estudio caso-cohorte, se analizó la asociación entre la presencia de carbapenemasa OXA-48 con los eventos primarios (curación clínica en el día 14 y mortalidad global al día 30 del inicio de los síntomas y/o signos infecciosos) y secundarios (mortalidad atribuible a los 30 días, recidiva a los 90 días, fracaso terapéutico a los 30 días), a fin de confirmar la hipótesis del estudio.

– Tercera fase: se analizó el rendimiento de la escala pronóstica INCREMENT y del índice de Pitt en la muestra de casos (infecciones por Kp-OXA48), en los casos y controles en conjunto, y en el subgrupo específico de infecciones con bacteriemia asociada.

5.2. Selección de pacientes

Se seleccionaron los casos (infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 [Kp-OXA48]) y los controles (infecciones por *K. pneumoniae* no productoras de OXA-48 [Kp-no-OXA48]) a partir del registro electrónico del Servicio de Microbiología del HU120. Se revisó la historia clínica electrónica de todos los pacientes adultos (≥ 18 años) con una muestra microbiológica clínicamente significativa —es decir, con signos y/o síntomas compatibles con infección— en la que se hubiera identificado *K. pneumoniae* resistente a ertapenem y demostrara la presencia del gen *bla_{OXA48}* (casos). Las muestras microbiológicas que no se acompañaban de síntomas y/o signos de infección (colonizaciones) fueron excluidas. Así mismo, los episodios con aislamientos en los que de manera concomitante se detectaran otros genes asociados con la producción de carbapenemasas (*bla_{KPC}*, *bla_{IMP-1}*, *bla_{IMP-2}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM-1}* y *bla_{VIM-2}*) fueron excluidos.

Posteriormente se seleccionó un control (infección por Kp-no-OXA4-8) para cada caso (relación 1:1) a partir del listado aportado por el Servicio de Microbiología de muestras microbiológicas en las que se hubiera documentado *K. pneumoniae* y cuyo antibiograma demostrara la sensibilidad *in vitro* a ertapenem. A través de la revisión de la historia clínica electrónica, fue seleccionado un control para cada caso, emparejando por síndrome clínico, antecedente de procedimiento invasivo o manipulación sobre el foco infeccioso, existencia de bacteriemia concomitante y sala de hospitalización en la que se iniciaron los signos y/o síntomas de la infección. Una vez más fueron excluidas las colonizaciones. En caso de existir más de un posible control para cada caso,

se eligió aquel cuya fecha de extracción de la muestra estuviera más próxima a la fecha de extracción de la muestra del caso correspondiente.

Para preservar la independencia en las observaciones, sólo se incluyeron los primeros episodios de infección. Las infecciones polimicrobianas fueron excluidas (con excepción de las de foco intraabdominal, y siempre que no se documentara la presencia simultánea de otro BGN multirresistente).

A continuación, se enumeran los criterios de inclusión y exclusión y de emparejamiento de casos y controles.

5.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes de edad ≥ 18 años (casos y controles).
- Documentación microbiológica mediante cultivo de *K. pneumoniae* en una muestra clínicamente relevante (asociada a signos y/o síntomas de infección) (casos y controles).
- Infección monomicrobiana o polimicrobiana de foco intraabdominal (casos y controles).
- Demostración de resistencia *in vitro* a ertapenem y detección mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) del gen *bla_{OXA48}* (casos).
- Demostración de susceptibilidad *in vitro* a ertapenem (controles).

5.2.2. Criterios de exclusión

- Segundos y sucesivos episodios de infección por *K. pneumoniae* (casos y controles).
- Muestras microbiológicas no acompañadas de signos o síntomas de infección, atribuibles a colonizaciones (casos y controles).

- Infección polimicrobiana de origen diferente al intraabdominal (casos y controles).
- Infección polimicrobiana de origen intraabdominal con aislamiento de otros BGN multirresistentes (casos y controles).

5.2.3. Criterios de emparejamiento

- Foco de infección (tracto respiratorio, tracto urinario, intraabdominal, sitio quirúrgico, catéter intravascular).
- Presencia o ausencia de bacteriemia asociada al síndrome clínico.
- Manipulación o procedimiento invasivo sobre el foco de infección en los 30 días anteriores al inicio de los signos y/o síntomas: intervención quirúrgica en caso de infección del sitio quirúrgico; manipulación urinaria (incluida cateterización uretral) en el caso de ITU; inserción de un catéter intravascular en las infecciones relacionadas con catéter; manipulación de la vía biliar en el caso de infecciones de la vía biliar; e intubación orotraqueal (IOT) y ventilación mecánica invasiva en el caso de las infecciones de tracto respiratorio.
- Sala de hospitalización en la que se inician los signos y/o síntomas del episodio de infección (ambulatorio, sala médica, sala quirúrgica, UCI o sala onco-hematológica).

5.3. Procedimientos del estudio

5.3.1. Cálculo del tamaño muestral

De acuerdo al objetivo primario del estudio, se calculó el tamaño muestral para comparar dos proporciones (mortalidad en infecciones

producidas por Kp-OXA48 / mortalidad en infecciones producidas por Kp-no-OXA48) (178). Para ello se emplearon los siguientes parámetros:

- H0 (hipótesis nula) = las infecciones producidas por Kp-OXA48 tienen mortalidad comparable a las producidas por Kp-no-OXA48.
- H1 (hipótesis alternativa) = las infecciones producidas por Kp-OXA48 tienen mayor mortalidad que las producidas por Kp-no-OXA48.
- Contraste de hipótesis bilateral o de dos colas: H0: $p_A - p_B = 0$; H1: $p_A - p_B \neq 0$.
- Mortalidad prevista en infecciones por Kp-OXA48 (p_A) del 40% aproximadamente; mortalidad prevista en infecciones por Kp-no-OXA48 (p_B) del 15-20% (57, 107, 142-144).
- Error α (tipo I) del 0,05 (5%).
- Error β (tipo II) del 0,02 (20%), resultando en una potencia estadística del 0,80 (80%).
- Relación seleccionada *a priori* entre casos de Kp-OXA48 y controles de Kp-no-OXA48 de 1:1 ($\kappa = n_A/n_B = 1$).

Se emplearon las siguientes fórmulas y se obtuvieron los siguientes resultados:

- $n_A = \kappa n_B = 79$ episodios de infección por Kp-OXA48 (casos);
- $n_B = [(p_A (1-p_A) / \kappa) + p_B (1-p_B)] [(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}) / (p_A - p_B)]^2 = 79$ episodios de infección por Kp-no-OXA48 (controles);
- $n = n_A + n_B = 79 + 79 = 158$ episodios de infección por *K. pneumoniae*.

5.3.2. Métodos microbiológicos

La identificación microbiológica se realizó de forma rutinaria en el Servicio de Microbiología del HU120. Los medios agar sangre y MacConkey se

emplearon para el cultivo selectivo. La identificación se realizó mediante espectrometría de masas (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight*, MALDI-TOF). La identificación de especie y la detección de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la determinación de la CMI para carbapenémicos (ertapenem, imipenem, meropenem) se realizó mediante paneles de microdilución semi-automáticos (MicroScan Neg Combo Panel Type 53 y MicroScan Neg Urine Combo Panel Type 59, Francisco Soria Melguizo, Madrid). La susceptibilidad a meropenem y/o imipenem fue determinada únicamente en los aislamientos resistentes a ertapenem. De igual manera, tigeciclina y colistina no fueron testados de forma rutinaria en los aislamientos con sensibilidad a ertapenem. Los puntos de corte para los valores CMI fueron inicialmente interpretados con la versión más actualizada de las guías europeas del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) (versión 5,0, 2015) (179). Para el presente estudio, las cepas fueron re-categorizadas en base a los puntos de corte establecidos por EUCAST en el momento más próximo al análisis de los datos (versión 12, 2022) (180).

La producción de carbapenemasas se sospechó en los aislamientos microbiológicos con susceptibilidad reducida o resistencia demostrada a al menos un carbapenem. Se realizó un test de Hodge modificado y las CMI frente a carbapenémicos fueron determinadas mediante E-test (bioMérieux, Durham, Carolina del Norte, EEUU). En caso de positividad del test de Hodge se realizó el cribado de manera retrospectiva mediante RCP en tiempo real con cebadores (*primers*) específicos para los genes *bla_{IMP-1}*, *bla_{IMP-2}*, *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{VIM-1}*, *bla_{VIM-2}*, *bla_{CTX-M-1}*, *bla_{CTX-M-2}* y *bla_{CTX-M-9}* (53, 177, 181-185). Los datos sobre cebadores específicos y secuenciación se muestran en la **Tabla S1** del

Anexo 3. Los productos resultantes de la RCP se secuenciaron posteriormente usando la tecnología de secuenciación BigDye® 3,1 (3130 Genetic Analyzer, Applied Biosystems, Austin, Texas, EEUU).

4.3.3. Recogida de datos

Se recogieron distintas variables clínicas, analíticas, microbiológicas y terapéuticas, así como las relacionadas con la evolución de la infección. Mediante un cuaderno de recogida de datos estandarizado, y con arreglo a un conjunto de definiciones previamente establecidas, se cumplimentó de forma retrospectiva una base de datos digitalizada, protegida y anonimizada. Las variables se agruparon en ocho grandes categorías que se describen a continuación. El **Anexo 4** contiene una descripción detallada de otras variables complementarias recogidas.

- a) **Variables demográficas:** número de historia clínica, fecha de nacimiento y género.
- b) **Variables relacionadas con antecedentes personales:** índice de comorbilidad de Charlson (186) y sus distintos componentes, índice de comorbilidad de McCabe y Jackson modificado (187), estado de inmunosupresión, enfermedades crónicas subyacentes y variables relacionadas con los ingresos previos.
- c) **Variables relacionadas con el episodio:** síndrome clínico, relación con procedimientos invasivos o manipulaciones en los 30 días previos, sala de hospitalización en el momento de inicio de los síntomas y/o signos de infección.

- d) VARIABLES RELACIONADAS CON LA GRAVEDAD DEL EPISODIO: presencia de bacteriemia, fiebre, sepsis o shock séptico, necesidad de soporte con drogas vasoactivas, ventilación mecánica y/o terapia sustitutiva renal como consecuencia del proceso infeccioso, puntuaciones de la escala pronóstica INCREMENT (108) y del índice de bacteriemia de Pitt (188).
- e) VARIABLES ANALÍTICAS: recuento absoluto de leucocitos, niveles de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT).
- f) VARIABLES MICROBIOLÓGICAS: susceptibilidad *in vitro* a los antibióticos testados en el antibiograma, valores de CMI, mecanismo de resistencia.
- g) VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO: control del foco de infección, antibioterapia empírica y dirigida (con pautas específicas y fechas de inicio y terminación), uso de monoterapia o tratamiento combinado y adecuación del tratamiento antibiótico al síndrome clínico y a la susceptibilidad evidenciada en el antibiograma.
- h) VARIABLES RELACIONADAS CON EL PRONÓSTICO: curación clínica y fecha, mortalidad global y atribuible con fecha del fallecimiento, recidiva y fecha. Con ello se calculó la variable combinada “fracaso terapéutico al día 30”.

5.3.4. Plan de análisis de los datos

El análisis de los datos se realizó en tres partes, de acuerdo a las distintas fases expuestas previamente del estudio:

- Parte I: análisis descriptivo de las infecciones por Kp-OXA48 (casos) y análisis univariante y multivariante de los factores implicados en el pronóstico de las mismas mediante el análisis de los eventos primarios

-
- (curación clínica en el día 14 y mortalidad global al día 30) y secundarios (mortalidad atribuible a los 30 días, recidiva a los 90 días y fracaso terapéutico a los 30 días).
- Parte II: análisis del papel de la producción de OXA-48 como factor pronóstico en las infecciones por *K. pneumoniae* para los eventos primarios y secundarios mediante la comparación entre las infecciones por Kp-OXA48 (casos) y por Kp-no-OXA48 (controles).
 - Parte III: análisis del rendimiento pronóstico de las escalas INCREMENT y del índice de Pitt en infecciones por Kp-OXA48 (casos) y Kp-no-OXA48 (controles), así como en el subgrupo de pacientes con bacteriemia.

5.4. Definiciones empleadas

A continuación se describen las definiciones principales empleadas. En el Anexo 4 contiene otras definiciones complementarias.

- Colonización: pacientes con muestras microbiológicas en las que se documentó *K. pneumoniae* que no presentaban signos ni síntomas sugerentes de infección (78).
- Infección: pacientes con muestras microbiológicas en las que se documentó *K. pneumoniae* y que presentaban de forma concurrente signos y/o síntomas de infección (78).
- Caso: pacientes con infección por *K. pneumoniae* con sensibilidad *in vitro* disminuida a ertapenem y/o meropenem (CMI >0,125 mg/L, diámetro de zona de inhibición <25 mm con método de discos de difusión, confirmado con test de Hodge modificado) y/o imipenem (CMI >1 mg/L o diámetro de la zona de inhibición <23 mm, confirmado mediante el test de Hodge

modificado), y demostración de la expresión del gen *bla*_{OXA-48} mediante RCP en tiempo real.

- Control: pacientes con infección por *K. pneumoniae* con sensibilidad *in vitro* conservada a ertapenem y/o meropenem (CMI $\leq 0,125$ mg/L, diámetro de zona de inhibición ≥ 25 mm con método de discos de difusión) y/o imipenem (CMI ≤ 1 mg/L o diámetro de la zona de inhibición ≥ 23 mm).
- Inmunosupresión: neoplasia activa en los 6 meses previos a la fecha del episodio, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con recuento de linfocitos T CD4⁺ < 200 células/mcL, o tratamiento en los 6 meses previos algún agente citostático (p. ej. antimetabolitos o agentes alquilantes) o inmunosupresor (p. ej. metotrexate, azatioprina, prednisona a dosis ≥ 20 mg diarios o equivalente, o inhibidores de la calcineurina).
- Infección adquirida en el hospital: infección adquirida a partir de las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario o en el mes posterior al mismo (189, 190).
- Infección asociada a cuidados sanitarios: infección que tiene lugar en residentes de instituciones sociosanitarias, pacientes en tratamiento ambulatorio mediante hemodiálisis o en Hospital de Día oncológico, o pacientes con estancia hospitalaria > 48 horas en los 3 meses previos, excluyéndose aquellos casos que pudieran ser clasificados como infección adquirida en el hospital (189, 190).
- Infección comunitaria: aquellas que se produjeron en el medio ambulatorio en pacientes sin contacto con instituciones sociosanitarias, centros de hemodiálisis y/o Hospitales de Día oncológico en los 3 meses anteriores al episodio infeccioso (189, 190).

-
- Infección de tracto respiratorio: cualquier signo y síntoma respiratorio (tos, aumento del volumen de las secreciones respiratorias y/o presencia de secreciones de color amarillo o verdoso) (191) con documentación de *K. pneumoniae* en el cultivo de la muestra respiratoria ($\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias [UFC]/mL en aspirado tráqueal o $\geq 10^3$ UFC/mL en lavado broncoalveolar o aspirado obtenido mediante catéter telescopado) y/o en al menos en un set de hemocultivo, en ausencia de otro foco alternativo. A su vez se clasificaron en:
 - Neumonía: infección de tracto respiratorio asociada a uno o varios infiltrados y/o consolidaciones parenquimatosas en la radiografía convencional de tórax o en la tomografía computarizada (TC) torácica.
 - Traqueobronquitis: infección de tracto respiratorio no acompañada de imagen radiológica compatible con neumonía.
 - Si tuvo lugar una IOT y ventilación mecánica en el momento del inicio de los signos y/o síntomas o en los 30 días anteriores, se consideró la infección del tracto respiratorio como asociada a manipulación/procedimiento invasivo previo.
 - Infección del tracto urinario (ITU): presencia de cualquier síntoma de síndrome miccional (disuria, polaquiuria y/o tenesmo urinario) y/o cambio en la turbidez de la orina con demostración de bacteriuria significativa por *K. pneumoniae* ($> 10^5$ UFC/mL en dos muestras de orina espontánea consecutivas en mujeres o en una única muestra en varones, o bien $> 10^2$ UFC/mL en una muestra de orina obtenida mediante sondaje o punción suprapúbica) (192, 193). A su vez se clasificaron en:
-

- Cistitis aguda: presencia de signos y/o síntomas de ITU que no se acompañan de fiebre ni de otra sintomatología sistémica.
- Pielonefritis aguda: ITU acompañada de fiebre, escalofríos y/o dolor lumbar a la puñopercusión.
- Prostatitis aguda: ITU acompañada de fiebre, dolor suprapúbico o perineal, y tacto rectal doloroso con presencia de una próstata caliente.
- Ante la presencia de cualquier tipo de cateterización (p. ej., sondaje vesical, colocación o retirada de catéter “doble J” o de nefrostomía, o talla vesical) o manipulación de la vía urinaria (p. ej., resección transuretral o cistoscopia) en el momento de inicio de los síntomas y/o signos o en los 30 días previos, se consideró como ITU asociada a manipulación/procedimiento invasivo previo.
- Infección del sitio quirúrgico: presencia de signos/síntomas inflamatorios locales (aumento de tamaño, calor, dolor, eritema) y/o secreción o colección purulenta en los 30 primeros días tras la intervención quirúrgica (o hasta 12 meses en presencia de material protésico) (194), con aislamiento de *K. pneumoniae* en al menos un cultivo obtenido de manera aséptica (preferiblemente mediante aspiración con jeringa o muestra obtenida en el curso de una exploración intraoperatoria) y/o en al menos un set de hemocultivos en ausencia de otro foco infeccioso alternativo. Se clasificaron en:
 - Infección incisional superficial: si estaba circunscrita a la piel y tejido celular subcutáneo.

- Infección incisional profunda: si afectaba a la fascia y planos musculares.
- Infección de órgano/espacio: si afectaba a cavidades y/o producía compromiso de algún órgano (incluyendo las peritonitis postquirúrgicas).
- Por definición, todas las infecciones del sitio quirúrgico fueron consideradas como asociadas a manipulación/procedimiento invasivo previo.
- Infección intraabdominal: presencia de dolor abdominal, reacción inflamatoria del peritoneo (peritonitis) y/o colecciones supuradas intraabdominales (194), con aislamiento de *K. pneumoniae* en al menos un cultivo obtenido de manera aséptica (preferiblemente mediante aspiración con jeringa o muestra obtenida en el curso de una exploración intraoperatoria) y/o en al menos un set de hemocultivos en ausencia de foco alternativo. Se incluyeron:
 - Infección de la vía biliar: fiebre y alteración de las pruebas de función hepática asociadas a dolor en hipocondrio derecho. Podía tratarse de colangitis (si no se demostraron alteraciones de la vesícula biliar ni del páncreas en las pruebas de imagen) o de colecistitis (en presencia de datos compatibles en la prueba de imagen). Se consideraron asociadas a manipulación previa si se vieron precedidos de algún tipo de cateterización (drenajes biliares externos y/o internos) o de la manipulación de la vía biliar (p. ej., colangiografía transhepática percutánea [CTHP] o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (137)) en el

momento del inicio de los signos y síntomas o en los 30 días previos.

- Apendicitis o diverticulitis: presencia de prueba de imagen o de hallazgos intraoperatorios compatibles con datos inflamatorios en el apéndice o divertículos.
- Abcesos intraabdominales: colecciones definidas en las pruebas de imagen por el radiólogo como abscesos, que no hubieran estado precedidos por una intervención quirúrgica en los 30 días previos (o 12 meses en el caso de presencia de material protésico).
- Infección relacionada con catéter intravascular: presencia de signos y/o síntomas inflamatorios en el punto de inserción o en el recorrido del catéter intravascular (p. ej., vía venosa periférica, vía venosa central, dispositivos intravasculares como marcapasos o desfibriladores automáticos implantables), con aislamiento de *K. pneumoniae* en la punta del catéter y/o en los hemocultivos extraídos a través del mismo. En aquellos pacientes sin datos locales de inflamación a nivel del punto de inserción, se requirió el aislamiento de *K. pneumoniae* en hemocultivos extraídos de venopunción y a través del catéter con un tiempo diferencial mayor de 2 horas a favor de éstos (195). Por definición, todas ellas estuvieron asociadas a manipulación previa.
- Infección de piel y partes blandas: presencia de síntomas y signos inflamatorios locales con aislamiento de *K. pneumoniae* en al menos un cultivo obtenido de manera aséptica (mediante aspiración con jeringa o en el curso de una exploración intraoperatoria) y/o en al menos un set de hemocultivos en ausencia de otro foco alternativo (196).

- **Bacteriemia:** documentación en al menos un set de hemocultivos de *K. pneumoniae* en el momento del inicio de los signos y/o síntomas o en la semana posterior.
- **Infección concomitante:** presencia de signos y/o síntomas compatibles con un síndrome infeccioso diferente al del episodio índice con documentación de diferentes microorganismos en la semana previa o posterior.
- **Sepsis:** presencia de dos o más de las siguientes variables: frecuencia respiratoria >20 rpm o presión arterial de CO₂ (PaCO₂) <32 mmHg, alteración del nivel de conciencia con caída de puntuación en la escala de Glasgow ≥2 puntos, y/o tensión arterial sistólica ≤100 mm/Hg (197).
- **Shock séptico:** presencia de sepsis con necesidad de drogas vasoactivas para mantener una tensión arterial media ≥65 mmHg, o de niveles de lactato sérico >2 mmol/L a pesar de una adecuada expansión de volumen (197).
- **Escala pronóstica INCREMENT:** calculada a partir de la evaluación de las distintos variables en las primeras 72 horas del inicio de la infección (**Tabla 1**) (108).

Tabla 1. Escala pronóstica INCREMENT.

Presencia de sepsis o shock séptico	5 puntos
Índice de Pitt ≥6 puntos	4 puntos
Índice de comorbilidad Charlson ≥2 puntos	3 puntos
Foco infeccioso diferente al biliar o urinario	3 puntos
Tratamiento precoz no adecuado	2 puntos

- Índice de bacteriemia de Pitt: calculada de acuerdo a la puntuación de las distintos variables evaluadas en las primeras 72 horas del inicio de la infección (**Tabla 2**) (188).

Tabla 2. Índice de bacteriemia de Pitt.

Temperatura	< 35°C o >40°C	2 puntos
	35,1 - 36,0 °C 39,0 - 39,9 °C	1 punto
	36,1 - 38,9°C	0 puntos
Tensión arterial	TAS <90 mmHg Disminución en TAS >30 mmHg Disminución en TAD >20 mmHg Requerimiento de drogas vasoactivas	2 puntos
Ventilación mecánica		2 puntos
Insuficiencia cardíaca		4 puntos
Nivel de conciencia	Alerta	0 puntos
	Desorientación	1 punto
	Estupor	2 puntos
	Coma	4 puntos

- **Control de foco:** retirada o recambio del correspondiente catéter en caso de ITU, bacteriemia relacionada con catéter intravascular o infección de tracto biliar asociada a catéter; o bien drenaje quirúrgico o guiado radiológicamente en el caso de infecciones del sitio quirúrgico, piel y partes blandas o intraabdominales supuradas, o de empiema.
- **Tratamiento activo *in vitro*:** aquel administrado durante al menos 24 horas a las dosis correctas y que incluyese al menos un antibiótico con actividad *in vitro* frente a la cepa de *K. pneumoniae* aislada. De manera particular, los tratamientos que incluyesen meropenem o imipenem se consideraron activos si los valores de CMI eran ≤ 8 mg/L y ≤ 4 mg/L, respectivamente. Si el valor de la CMI a meropenem estaba comprendido entre 2 y 8 mg/L o el de imipenem entre 2 y 4 mg/L, el tratamiento solamente fue considerado activo cuando se administró mediante infusión extendida (por ejemplo, 2000 mg de meropenem cada 8 horas a lo largo de 3 horas).

- Tratamiento precoz: aquel tratamiento antibiótico iniciado en los primeros 3 días del inicio del episodio.
- Tratamiento combinado: aquel tratamiento antibiótico que incluyera la administración de al menos dos agentes activos *in vitro* durante un mínimo de 24 horas.
- Tratamiento empírico: aquel tratamiento antibiótico iniciado o mantenido por el médico responsable tras el inicio de los signos y/o síntomas de infección antes de conocer el resultado microbiológico (considerado un margen de 3 días desde la recepción de la muestra para el correspondiente procesamiento microbiológico).
- Tratamiento dirigido: aquel tratamiento antibiótico iniciado o mantenido una vez conocidos los resultados microbiológicos.
- Curación clínica: resolución completa de los signos y síntomas de infección en ausencia de recidiva. Consideramos que la curación tuvo lugar el primer día de ausencia mantenida (≥ 7 días) de manifestaciones clínicas.
- Curación microbiológica: obtención de un cultivo clínico negativo del mismo foco infeccioso que el síndrome infeccioso inicial en ausencia de síntomas y/o signos de infección.
- Mortalidad atribuible: aquella que se produjo como consecuencia del episodio índice de infección según el médico tratante, una vez revisada y confirmada por dos investigadores (con resolución de discrepancias por un tercer investigador).
- Recidiva: aparición de signos o síntomas de infección en el mismo o distinto foco junto con el aislamiento de *K. pneumoniae* en uno o varios cultivos

clínicamente relevantes, una vez documentada la curación clínica del episodio inicial.

- Fracaso terapéutico a los 30 días: variable compuesta definida como la ausencia de curación clínica al cabo de 14 días y/o muerte o recidiva a los 30 días del inicio de los signos y/o síntomas de infección.

5.5. Aspectos éticos

El presente estudio es un estudio retrospectivo observacional. En el proceso de recogida electrónica de datos se disoció la información identificativa de cada paciente (número de historia clínica) mediante la asignación de un número único y correlativo específico del estudio. Conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica, en caso de que se asegure un procedimiento de disociación eficaz de la información no es necesaria la obtención de consentimiento informado. La protección de los datos personales se garantizó de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y al Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999. Los derechos del paciente se garantizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El protocolo original del estudio (investigador principal Dr. Rafael San Juan Garrido), a partir del cual se diseñó la presente investigación, fue evaluado, y posteriormente aprobado, por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del HU120 (CARBAIMPACT-16/214), con fecha de 15 de julio de 2016 ([Anexo 5](#)).

5.6. Métodos estadísticos

En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se aplicó el test t-Student para comparar variables continuas con distribución paramétrica, y el de U de Mann-Whitney para aquellas que seguían una distribución no paramétrica. Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) para las variables continuas con distribución paramétrica y como mediana con rango intercuartílico (RIQ) para las variables continuas de distribución no paramétrica. Las variables categóricas se analizaron mediante el test de Chi² y el test exacto de Fisher y se expresan mediante las frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis univariante y multivariante de los factores asociados con la curación clínica a los 14 días y la mortalidad global a los 30 días se utilizó regresión de Cox. Se consideró como “tiempo al evento” para la curación clínica el primer día (de un mínimo de 7 días consecutivos) en el que el paciente permaneciera afebril y con resolución completa de los síntomas y signos asociados a la infección. Los resultados para dichos eventos se ilustraron mediante la determinación de curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, empleando el test de los rangos logarítmicos para la comparación de los resultados de supervivencia. Para el análisis de los objetivos secundarios (mortalidad atribuible a los 30 días, fracaso terapéutico a los 30 días, recidiva a los 90 días) se empleó regresión logística binaria. Las asociaciones fueron expresadas mediante *hazard ratio* (HR) con el intervalo de confianza del 95% (IC95%) para los resultados de la regresión de Cox, y como *odds ratio* (OR) con IC95% para la regresión logística binaria.

Las variables con un *P*-valor $<0,10$ en el análisis univariante o que fueron consideradas relevantes para el estudio (producción de carbapenemasa OXA-48) fueron incorporadas a los modelos mediante una aproximación “paso a paso”. La

colinealidad potencial se evaluó mediante el factor de inflación de la varianza (los valores $\geq 1,5$ fueron considerados sugestivos de colinealidad significativa). Dado que el número de eventos fue relativamente pequeño para el análisis de cada objetivo, se construyeron distintos modelos multivariantes incorporando como máximo una variable explicativa por cada 10 eventos. Se seleccionó el modelo final mediante el empleo de Criterio de Información de Akaike (CIA) y la versión corregida para muestras finitas (CIAc) (198, 199). Las variables con más del 30% de valores perdidos fueron excluidas. No se aplicó ningún método de imputación para los datos perdidos.

La capacidad de discriminación de las distintas escalas pronósticas se evaluó calculando el área bajo la curva de características operativas del receptor (ABC). Se consideró que una ABC de 1,0 como indicativa de una discriminación perfecta. Aunque no existen umbrales universalmente acordados, los valores de ABC $\geq 0,90$, $\geq 0,80$ y $\geq 0,70$ son generalmente considerados excelentes, buenos y satisfactorios, respectivamente (200, 201). La capacidad de cada puntuación como herramienta de clasificación binaria fue examinada mediante la sensibilidad (S) y la especificidad (E) para los distintos valores posibles. Se utilizó el índice de Youden J ($J = S + E - 1$) como la medida de resumen más apropiada para la elección del punto de corte óptimo de la puntuación con la mayor sensibilidad y especificidad para cada escala pronóstica y cada evento evaluado.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS versión 20 (IBM Corp, Armonk, Nueva York, EEUU).

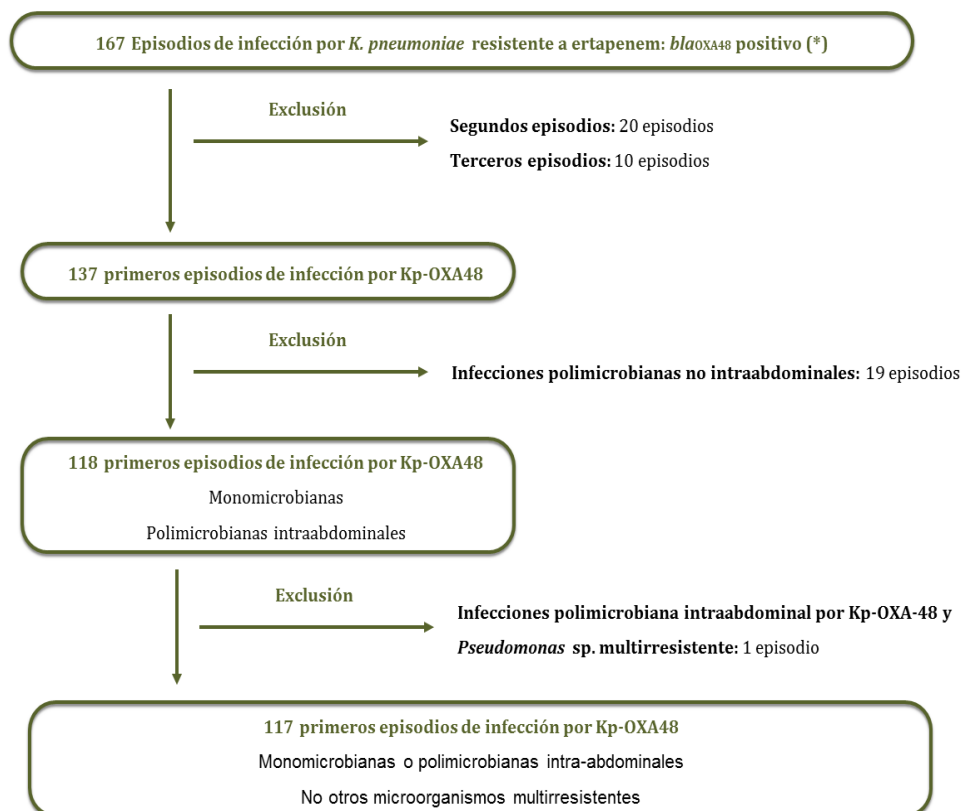
6- RESULTADOS



6.1. Análisis de las infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48 (casos)

Se identificó un total de 137 primeros episodios de infección por Kp-OXA48. Entre ellos figuraron 19 infecciones por Kp-OXA48 polimicrobianas de origen diferente al abdominal y 1 caso de infección intraabdominal polimicrobiana con aislamiento de Kp-OXA48 y *P. aeruginosa* multirresistente. Estos 20 episodios, de acuerdo a los criterios de selección establecidos, fueron excluidos. De esta manera, la cohorte de casos estuvo constituida por 117 primeros episodios de infección monomicrobiana por Kp-OXA48 o polimicrobiana de origen abdominal. El diagrama de flujo de la selección de pacientes se muestra en la [Figura 2](#).

Figura 2. Diagrama de flujo de selección e infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos).



(*) Kp-OXA48: *K. pneumoniae* resistente a ertapenem con confirmación de blaOXA48 positivo.

6.1.1. Análisis descriptivo

6.1.1.1. Características basales de los pacientes.

Las características basales de los pacientes se muestran en la **Tabla 3**. La edad media de los pacientes era avanzada (mediana: 72,0 [RIQ: 57,5 – 83,5] años). La mayoría eran varones (73 [62,4%]), con una puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson (mediana: 4,0 [RIQ: 2,0 - 6,0] puntos) y una prevalencia de enfermedad cardiovascular (58 [49,6%]) elevadas.

Tabla 3. *Características basales de los pacientes con infecciones por K. pneumoniae.*

	Total (n = 234)	Casos (Kp-OXA-48) (n = 117)	Controles (Kp-no-OXA-48) (n = 117)	P-valor ^a
Edad, años [mediana (RIQ)]	71,5 (56,0 - 82,0)	72,0 (57,5 - 83,5)	69,0 (56,0 - 80,0)	0,087
Sexo masculino	131 (56,0)	73 (62,4)	58 (49,6)	0,048
Índice Charlson, puntos [mediana (RIQ)]	4,0 (2,0 - 6,0)	4,0 (2,0 - 6,0)	4,0 (2,0 - 6,0)	0,336
McCabe: pronóstico ≤1 año	46 (19,7)	23 (19,7)	23 (19,7)	1,000
McCabe: pronóstico ≤5 años	166 (70,9)	88 (75,2)	78 (66,7)	0,150
Enfermedad cardiovascular	103 (44,0)	58 (49,6)	45 (38,5)	0,087
Diabetes mellitus	100 (42,7)	51 (43,6)	49 (41,9)	0,792
Inmunosupresión	52 (22,2)	31 (26,5)	21 (17,9)	0,116
Enfermedad tumoral	66 (28,2)	35 (29,9)	31 (26,5)	0,561
Enfermedad renal crónica	53 (22,6)	25 (21,4)	28 (23,9)	0,639
Enfermedad hepática	46 (19,7)	22 (18,8)	24 (20,5)	0,742
Ingreso previo en UCI	65 (27,8)	32 (27,4)	33 (28,2)	0,884
Hospitalización previa, días [mediana (RIQ)] ^b	21,0 (10,0 - 38,0)	27,0 (15,5 - 49,0)	12,5 (7,0 - 30,8)	0,000

Todos los datos se expresan como “n (%)”, salvo que se indique lo contrario.

Kp-no-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* no productora de carbapenemasa OXA-48; Kp-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; RIQ: rango intercuartílico.

^a P-valor se refiere a la comparación entre casos de Kp-OXA48 y controles de no Kp-OXA48.

^b En los 90 días previos al episodio infeccioso.

^c En los 30 días previos al episodio infeccioso.

De igual manera, hasta el 29,9% de los pacientes presentaban patología tumoral subyacente y el 26,5% algún tipo de inmunosupresión. Cerca de la mitad (52,1%) de la cohorte había ingresado en el hospital al menos una vez en los 90 días anteriores al episodio, con una mediana de tiempo acumulado de ingreso de 27 (RIQ: 15,5 - 49,0) días. Así mismo, el 27,4% de los pacientes habían ingresado en UCI en los 90 días previos.

6.1.1.2. Características clínicas.

La mayoría de las infecciones por Kp-OXA48 (99,1%) fueron adquiridas en el hospital o asociadas a cuidados sanitarios. El 37,6% de las infecciones se produjeron en servicios quirúrgicos, seguido de servicios médicos (34,2%) y UCI (20,5%). La mediana de tiempo entre el inicio del ingreso hospitalario y el inicio de los síntomas de la infección por Kp-OXA48 fue 15,0 (RIQ: 0,0 - 32,0) días. La infección más frecuente fue la ITU (61 episodios [52,1%]) seguida de la del sitio quirúrgico (17 [14,5%]). Las infecciones respiratorias (traqueobronquitis o neumonías) representaron el 12,0% del total. Se incluyeron 10 casos de infección intraabdominal, en su mayoría polimicrobianas (7/10 [70%]). La infección por Kp-OXA48 estuvo asociada con manipulaciones o procedimientos invasivos previos en el 76,1% de los casos. Veintiséis pacientes (22,2%) desarrollaron bacteriemia asociada al episodio infeccioso, con una mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y la documentación de la misma de 1,5 (RIQ: 0,0 - 7,5) días. Así mismo, en el 35,0% existían datos de sepsis o shock séptico. En la [Tabla 4](#) se muestran las características clínicas de los episodios infecciosos.

Tabla 4. Características clínicas relacionadas con el episodio infeccioso del total de infecciones por *K. pneumoniae* (casos y controles).

	Total (n = 234)	Casos (Kp-OXA48) (n = 117)	Controles (Kp-no-OXA48) (n = 117)	P-valor ^a
Infección asociada al hospital o cuidados sanitarios	232 (99,1)	116 (99,1)	116 (99,1)	-
Sala quirúrgica	88 (37,6)	44 (37,6)	44 (37,6)	-
Sala médica	80 (34,2)	40 (34,2)	40 (34,2)	-
UCI	48 (20,5)	24 (20,5)	24 (20,5)	-
Onco-hematología	14 (6,0)	7 (6,0)	7 (6,0)	-
Manipulaciones previas ^b	178 (76,1)	89 (76,1)	89 (76,1)	-
Bacteriemia	52 (22,2)	26 (22,2)	26 (22,2)	-
Infección polimicrobiana	16 (6,8)	7 (6,0)	9 (7,7)	0,604
Foco de infección				
Tracto urinario	122 (52,1)	61 (52,1)	61 (52,1)	-
Sitio quirúrgico	34 (14,5)	17 (14,5)	17 (14,5)	-
Tracto respiratoria	28 (12,0)	14 (12,0)	14 (12,0)	-
Catéter intravascular	24 (10,3)	12 (10,3)	12 (10,3)	-
Intraabdominal	20 (8,5)	10 (8,5)	10 (8,5)	-
Otro	6 (2,6)	3 (2,6)	3 (2,6)	-
Sepsis o shock séptico	58 (24,8)	41 (35,0)	17 (14,5)	0,000
Hipotensión arterial	73 (31,2)	37 (31,6)	36 (30,8)	0,888
Drogas vasoactivas	37 (15,8)	21 (17,9)	16 (13,7)	0,370
Insuficiencia respiratoria aguda	57 (24,4)	33 (28,2)	24 (20,5)	0,170
Ventilación mecánica	36 (15,4)	20 (17,1)	16 (13,7)	0,469
Insuficiencia renal aguda	63 (26,9)	35 (29,9)	28 (23,9)	0,302
Terapia sustitutiva renal	22 (9,4)	16 (13,7)	6 (5,1)	0,525
Insuficiencia cardiaca aguda	28 (12,0)	16 (13,7)	12 (10,3)	0,420
Deterioro nivel de conciencia	54 (23,1)	41 (36,9)	13 (12,9)	0,000

Todos los datos se expresan en "n (%)". Kp-no-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* no productora de carbapenemasa OXA-48; Kp-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

^a P-valor se refiere a la comparación entre casos de Kp-OXA48 y controles de no Kp-OXA48.

^b En los 30 días previos al episodio infeccioso.

Se disponía del recuento de leucocitos y de los niveles de PCR al inicio del episodio en 112 y 90 pacientes, a los 7 días en 92 y 70 pacientes y a los 14 días en 66 y 47 pacientes, respectivamente. Sólo el 33,9% de los pacientes presentaron leucocitosis o leucopenia al diagnóstico, con disminución progresiva (23,9% a los 7 días; 19,7% a los 14 días). Se documentaron unos niveles de PCR ≥ 5 mg/dL en el 67,8% de los pacientes al inicio del episodio, manteniéndose dicha frecuencia constante en los días sucesivos (65,7% a los 7 días; 61,7% a los 14 días). Solamente 12 pacientes de los 21 en los cuales se habían determinado los niveles de PCT en el primer día del episodio presentaban niveles ≥ 1 ng/mL. La PCT al día 7 del inicio del episodio se midió únicamente en 14 pacientes, de los cuales 10 presentaron valores ≥ 1 ng/mL. En la [Tabla 5](#) se muestran los datos clínicos y analíticos más relevantes asociados al episodio infeccioso.

Tabla 5. Características analíticas relacionadas con el episodio infeccioso.

	Total (n = 234)	Casos (Kp-OXA-48) (n = 117)	Controles (Kp-no-OXA-48) (n = 117)	P-valor ^a
Recuento leucocitario, x 10 ⁹ /L [mediana (RIQ)]				
Día 1	9,8 (7,2 – 13,5)	9,3 (6,9 – 13,3)	10,2 (7,5 – 13,8)	0,216
Día 7	8,9 (6,4 – 11,7)	8,5 (6,5 – 11,6)	9,4 (6,4 – 11,9)	0,315
PCR, mg/dL [mediana (RIQ)]				
Día 1	9,7 (3,9 – 17,5)	7,5 (3,6 – 15,0)	11,1 (4,0 – 22,9)	0,033
Día 7	5,8 (2,4 – 14,0)	8,0 (3,0 – 15,2)	4,6 (1,9 – 11,4)	0,057
PCT, mg/dL [mediana (RIQ)] ^b				
Día 1	0,9 (0,3 – 6,0)	1,0 (0,5 – 8,0)	0,74 (0,2 – 3,0)	0,294
Día 7	1,1 (0,3 – 7,2)	2,1 (0,3 – 14,9)	1,1 (0,3 – 7,2)	0,160

Kp-no-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* no productora de carbapenemasa OXA-48; Kp-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RIQ: rango intercuartílico.

^a P-valor se refiere a la comparación entre casos de Kp-OXA48 y controles de no Kp-OXA48.

^b Los niveles de procalcitonina solo estuvieron disponibles en 40 episodios en el día 1 (21 Kp-OXA48 y 19 no Kp-OXA48) y en 26 episodios al día 7 (14 Kp-OXA48 y 12 no Kp-OXA48).

6.1.1.3. *Características microbiológicas.*

Se confirmó la presencia del gen *bla*_{OXA-48} en los 117 aislamientos. La mayoría (116 [99,1%]) mostraron un patrón fenotípico compatible con la coexpresión de BLEE. Todos los aislamientos fueron resistentes a ertapenem, mientras que 77 (65,8%) de ellos fueron sensibles a meropenem y/o imipenem. Los valores de CMI a meropenem se determinaron en 73 (62,4%) muestras, de las cuales 31,0% presentaron valores de CMI ≥ 8 mg/L y 23,6% valores intermedios (2-8 mg/L). La susceptibilidad a imipenem se evaluó en 116 muestras: el 32,8% presentaron valores de CMI ≥ 4 mg/L y el 6,0% valores intermedios (2-4 mg/L). Aproximadamente la mitad de las muestras analizadas fueron sensibles a colistina (50,9% [26/51]) y a tigeciclina (54,5% [24/44]). Además, la mayoría de muestras fueron sensibles a amikacina (90,2% [83/92]), en tanto que las tasas de resistencia a gentamicina, y especialmente tobramicina, fueron superiores (57,9% y 84,3% respectivamente). Así mismo, la mayoría de muestras fueron resistentes a agentes con posibilidad de administración oral (fosfomicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol) (**Tabla 6**). Finalmente, dado que durante el periodo del estudio no se disponía de manera extensiva de CAZ-AVI, se realizó únicamente el estudio de sensibilidad a este antibiótico en dos muestras, de las cuales una de ellas fue sensible (CMI = 1,5 mg/L) y la otra resistente (CMI >256 mg/L).

Tabla 6. Características microbiológicas del total de infecciones por *K. pneumoniae*.

	Casos (Kp-OXA-48)	Controles (Kp-no-OXA-48)	P-valor ^a
Coexpresión de BLEE [n (%)] ^b	116 / 117 (99,1)	48 / 117 (41,0)	0,000
Resistencia según puntos de corte de EUCAST [n (%)] ^a			
Amoxicilina-clavulánico	117 / 117 (100)	55 / 117 (47,0)	0,000
Piperacilina-tazobactam	117 / 117 (100)	114 / 117 (98,3)	0,000
Ceftriaxona / cefotaxima	116 / 117 (99,1)	48 / 117 (41,0)	0,000
Ertapenem	117 / 117 (100,0)	0 / 117 (0,0)	0,000
Meropenem y/o imipenem ^c	40 / 117 (34,2)	0 / 2 (0,0)	0,000
Meropenem ^b	39 / 73 (53,4)	0 / 2 (0,0)	0,000
CMI 2-8 mg/L	17 / 73 (23,6)	0 / 2 (0,0)	0,000
CMI >8 mg/L	22 / 73 (31,0)	0 / 2 (0,0)	0,000
Imipenem ^b	45 / 116 (38,8)	0 / 0 (0,0)	0,000
CMI 2-4 mg/L	7 / 116 (6,0)	0 / 0 (0,0)	0,000
CMI >4 mg/L	38 / 116 (32,8)	0 / 0 (0,0)	0,000
Aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina)	19 / 117 (16,3)	11 / 117 (9,4)	0,112
Amikacina	9 / 92 (9,8)	0 / 70 (0,0)	0,000
Tobramicina	97 / 114 (84,3)	43 / 117 (36,8)	0,000
Gentamicina	66 / 115 (57,4)	38 / 117 (32,5)	0,000
Colistina ^c	25 / 51 (49,0)	0 / 1 (0,0)	1,000
Tigeciclina ^c	20 / 44 (45,5)	0 / 0 (0,0)	1,000
Ciprofloxacino	116 / 117 (99,1)	53 / 117 (45,3)	0,000
Fosfomicina	51 / 64 (79,7)	15 / 64 (23,4)	0,000
Cotrimoxazol	82 / 116 (70,7)	38 / 117 (32,5)	0,000
Nitrofurantoina	52 / 61 (85,2)	14 / 64 (21,9)	0,000

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*; CMI: concentración mínima inhibitoria; Kp-no-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* no productora de carbapenemasa tipo OXA-48; Kp-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo OXA-48.

^a P-valor se refiere a la comparación entre casos de Kp-OXA48 y controles de no Kp-OXA48.

^b Las frecuencias relativas están calculadas en base al número de muestras testadas para cada antibiótico.

^c La susceptibilidad *in vitro* a meropenem y/o imipenem se realizó únicamente de rutina en las cepas resistentes a ertapenem.

6.1.1.4. Manejo clínico de los episodios.

El manejo terapéutico realizado de manera global se resume en la **Tabla 7**. Se realizó control de foco en 108 (92,3%) episodios (mediana: 2,5 [RIQ: 1,0 – 8,8] días respecto al inicio de la infección). Noventa y tres (79,5%) pacientes recibieron tratamiento con al menos un antibiótico activo *in vitro*. Por otra parte, 34 (29,1%) pacientes recibieron dos o más agentes activos. Únicamente el 45,3% fueron sometidos a tratamiento activo *in vitro* en las primeras 72 horas desde el inicio del episodio. La frecuencia aumentó hasta el 70,9% si consideramos los primeros 5 días, con una mediana de tiempo entre el inicio del episodio y el de la antibioterapia activa *in vitro* de 2,5 (RIQ: 1,0 - 8,8) días.

Tabla 7. Variables relacionadas con el tratamiento del total de infecciones.

	Total (n = 234)	Casos (Kp-OXA-48) (n = 117)	Controles (Kp-no-OXA-48) (n = 117)	P-valor ^a
Control foco infeccioso	215 (91,9)	108 (92,3)	107 (91,5)	0,811
Tiempo desde inicio de infección, días [mediana (RIQ)]	1,0 (1,0 – 6,0)	2,5 (1,0 – 8,8)	1,0 (1,0 – 2,0)	0,000
Antibioterapia	227 (97,0)	111 (94,9)	116 (99,1)	0,119
Monoterapia	158 (67,5)	60 (51,3)	98 (83,8)	0,000
Terapia combinada (≥2 antibióticos)	69 (29,5)	51 (43,6)	18 (15,4)	0,000
Antibioterapia activa	200 (85,5)	93 (79,5)	107 (91,5)	0,009
Tiempo desde inicio de infección, días [mediana (RIQ)]	1,0 (1,0-4,0)	2,5 (1,0-8,8)	1,0 (1,0-1,0)	0,000
Terapia combinada (≥2 antibióticos)	46 (19,7)	34 (29,1)	12 (10,3)	0,000
Antibioterapia activa precoz (<72 horas)	148 (63,2)	53 (45,3)	95 (81,2)	0,000
Uso de nefrotóxicos	57 (24,4)	43 (36,8)	14 (12,0)	0,000
Eventos adversos	5 (2,1)	4 (3,4)	1 (0,9)	0,175

Todos los datos se expresan en “n (%)”, salvo que se indique lo contrario en el encabezado de la fila.

Kp-no-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* no productora de carbapenemasa OXA-48; Kp-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48; RIQ: rango intercuartílico.

^a P-valor se refiere a la comparación entre casos de Kp-OXA48 y controles de no Kp-OXA48.

El análisis de los distintos tratamientos recibidos, debido a su heterogeneidad, se muestra detalladamente en la [Tabla 8](#) y [Tabla S2](#). Noventa y cinco (81,2%) pacientes recibieron tratamiento empírico (es decir, previo a disponer los resultados microbiológicos), 27 (28,4%) de ellos en forma de tratamiento combinado. Disponimos de datos microbiológicos completos que permitieron evaluar la idoneidad del tratamiento antibiótico en 85 (89,5%) casos. Aproximadamente en la mitad (47,1% [40/85]) de los pacientes que recibieron tratamiento empírico en monoterapia, éste era activo *in vitro*, aumentando la frecuencia hasta el 75,0% (15/20) si el tratamiento empírico era combinado. La monoterapia con meropenem o imipenem fue más frecuentemente activa que con otros agentes (76,9% [20/26] vs. 10,5% [4/26]; *P*-valor = 0,001). El tratamiento empírico combinado más frecuentemente utilizado fue meropenem con aminoglucósidos (33,3% [9/27]). Un total de 106 (90,6%) pacientes recibieron tratamiento dirigido, entendido como aquel que se estableció una vez el resultado del antibiograma estuvo disponible. Dicho tratamiento fue monoterapia en 62 (58,5%) casos, con predominio de meropenem e imipenem (45,1% [28/62]), seguidos por los aminoglucósidos (14,5% [9/62]). Los regímenes en monoterapia no fueron activos *in vitro* en 12 (19,7%) casos. Recibieron tratamiento combinado 44 (41,5%) pacientes, fundamentalmente basado en meropenem o imipenem (79,5% [35/44]), y la asociación más frecuente fue con tigeciclina (27,3% [12/44]). Sólo en dos casos (4,5%) ninguno de los antimicrobianos empleados en combinación fue activo *in vitro*.

Tabla 8. *Tratamiento recibido por los casos (infecciones por Kp-OXA48).*

	Tratamiento empírico (n = 95)	Tratamiento definitivo (n = 106)
Monoterapia [n (%)]	68 (71,6)	62 (58,5)
Meropenem y/o imipenem	28 (29,5)	28 (26,4)
Tigeciclina	1 (1,1)	5 (4,7)
Aminoglucósido	1 (1,1)	9 (8,5)
Colistina	0 (0,0)	1 (0,9)
Cotrimoxazol	1 (1,1)	9 (8,5)
Ceftazidima-avibactam	0 (0,0)	2 (1,9)
Otros	38 (40,0)	10 (9,4)
Tratamiento combinado con 2 antibióticos [n (%)]	25 (26,3)	33 (31,1)
Meropenem o imipenem y tigeciclina	3 (3,2)	12 (11,3)
Meropenem o imipenem y colistina	2 (2,1)	4 (3,8)
Meropenem o imipenem y aminoglucósido	7 (7,4)	8 (7,5)
Tigeciclina y aminoglucósido	3 (3,2)	4 (3,8)
Otras combinaciones	10 (10,5)	5 (4,7)
Tratamiento combinado con 3 antibióticos [n (%)]	2 (2,1)	11 (10,4)
Meropenem, tigeciclina y colistina	0 (0,0)	3 (2,8)
Meropenem, tigeciclina y aminoglucósido	0 (0,0)	6 (5,7)
Meropenem, aminoglucósido y colistina	2 (2,1)	2 (1,8)
Tratamiento combinado [n (%)]	27 (28,4)	44 (41,5)
Incluye meropenem o imipenem	16 (16,8)	35 (33,0)
Incluye aminoglucósido	16 (16,8)	22 (20,8)
Incluye tigeciclina	7 (7,4)	25 (23,6)
Incluye colistina	5 (5,3)	9 (8,5)
≥1 antibiótico activo <i>in vitro</i> ^c	40 (42,1)	91 (85,8)
≥2 antibióticos activos <i>in vitro</i> ^c	3 (3,2)	34 (32,1)

^a Cefalosporinas (n = 12), ertapenem (n = 6), quinolonas (n = 5), beta-lactámico con inhibidor de beta-lactamasa (n = 4), y aztreonam (n = 1).

^b beta-lactámico con inhibidor de beta-lactamasa diferentes de ceftazidima-avibactam (n = 4), ertapenem (n = 2), aztreonam (n = 1), quinolonas (n = 2), y cefuroxima (n = 1).

^c Si los valores de CMI para meropenem estuvieron entre 2 y 8 mg/L o para imipenem entre 2 y 4 mg/L, ambos antibióticos se consideran activos sólo si fueron administrados en forma de perfusión extendida (por ejemplo, meropenem 2.000 mg cada 8 horas en infusión de 3 horas).

Finalmente, se documentó toxicidad por el antibiótico en 4 pacientes (3,4%). La nefrotoxicidad fue la principal reacción adversa y siempre en el seno de tratamiento combinado. Recibieron fármacos nefrotóxicos 43 pacientes (36,8% del total), de tal manera que la toxicidad de los pacientes que habían recibido algún fármaco nefrotóxico fue del 9,3%.

6.1.1.5. Aspectos pronósticos de los episodios.

Se alcanzó la curación clínica, de manera global, en 82 (70,1%) pacientes, con una tasa de curación clínica a los 14 días del 41,9% (25,6% a los 7 días y 60,7% a los 30 días). La mediana de duración de los síntomas en los pacientes con curación clínica fue 11,0 (RIQ: 6,0 - 20,5) días de manera global. Tras el control de foco este tiempo se recortó a 5,0 (RIQ: 0,5 - 14,0) días, y tras el inicio de tratamiento activo a 7,0 (RIQ: 2,0 - 14,0) días. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, únicamente se realizaron cultivos posteriores al episodio infeccioso (“cultivos de control”) en 58 pacientes, de los cuales 44 presentaron negativización de los mismos (44/58 [75,9%]): 19 (67,2%) en los primeros 14 días, y 30 (51,7%) en los primeros 30 días. La tasa de mortalidad global por cualquier causa a los 30 días fue del 28,2% (33 pacientes), con una tasa de mortalidad global del 5,1% a los 7 días, del 16,2% a los 14 días, y del 33,9% durante el ingreso. La mediana de tiempo hasta muerte por cualquier causa fue 30,5 (RIQ: 11,0 - 165,3) días. Treinta y dos pacientes fallecieron como consecuencia de la infección por Kp-OXA48 (27,4% del total): 29 (24,8%) a los 30 días, 17 (14,5%) a los 14 días y 5 (4,3%) a los 7 días. Se documentó la recidiva de la infección en los primeros 30 días tras la curación clínica en 5 pacientes (5/71 [7,0%]) y a los 90 días en 11 pacientes (11/81 [13,6%]). Finalmente, de manera

global, en 54 (46,2%) pacientes se produjo “fracaso terapéutico” a los 30 días. Estos resultados se resumen en la **Tabla 9**.

Tabla 9. *Eventos primarios y secundarios en el total de infecciones por K. pneumoniae (casos y controles).*

	Total (n = 234)	Casos (Kp-OXA-48) (n = 117)	Controles (Kp-no-OXA-48) (n = 117)	P-valor^a
Curación clínica a los 14 días	144 (61,5)	49 (41,9)	95 (81,2)	0,000
Curación microbiológica a los 14 días	56 (43,1)	27 (37,5)	29 (93,1)	0,000
Mortalidad global a los 30 días	51 (21,8)	33 (28,2)	18 (15,4)	0,018
Mortalidad atribuible a los 30 días	39 (16,7)	29 (24,8)	10 (8,5)	0,001
Recidiva a los 90 días	18 (9,5)	11 (13,4)	7 (6,5)	0,111
Fracaso terapéutico a los 30 días	80 (34,2)	54 (46,2)	26 (22,2)	0,000

Kp-no-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* no productora de carbapenemasa OXA-48; Kp-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48.

^a P-valor se refiere a la comparación entre casos de Kp-OXA48 y controles de no Kp-OXA48.

^b Fue posible evaluar la respuesta microbiológica al disponer de cultivos de control en 130 pacientes en total (72 infecciones por Kp-OXA48 y 58 no Kp-OXA48).

^c Evaluable en 189 casos con curación clínica en total (82 infecciones por Kp-OXA48 y 107 no Kp-OXA48).

6.1.2. Análisis de la curación clínica a los 14 días

En la **Tabla S3** se muestra el análisis comparativo entre los pacientes que presentaron curación clínica al día 14 y los que no la presentaron, y en la **Tabla 10** el análisis univariante y multivariante.

6.1.2.1. Análisis univariante para la curación clínica a los 14 días.

La proporción de hombres fue similar entre los pacientes con curación clínica y los que no la presentaron, así como la mediana de puntuación del índice de comorbilidad de Charlson y la proporción de pacientes con índice de McCabe con un pronóstico vital estimado menor de 5 años. También fueron similares las tasas de prevalencia de las distintas comorbilidades. La edad fue menor en los pacientes con curación clínica en el día 14 (mediana: 66,0 años [RIQ: 55,5 - 81,0] vs. 74,0 años [RIQ: 66,3 - 84,0]; HR: 0,98; IC95%: 0,97 - 1,00; *P*-valor = 0,070). Los pacientes con curación clínica presentaron una mediana de 32,0 días de ingreso hospitalario acumulados en los 90 días anteriores al episodio (RIQ: 20,0 - 61,0), superior a los 23,5 días (RIQ: 12,8 - 38,3) de los que no se curan (*P*-valor = 0,044), si bien no se alcanzó la significación en el análisis univariante (HR: 1,01; IC95%: 0,99-1,02; *P*-valor = 0,083). La proporción de pacientes con ingreso en UCI en los 90 días previos fue mayor en el grupo de curación clínica a los 14 días (19 [38,8%] vs. 13 [19,1%]; *P*-valor = 0,019), confirmándose dicha asociación en el análisis univariante (HR: 2,19; IC95%: 1,23 - 3,90; *P*-valor = 0,008).

Tabla 10. *Análisis univariante y multivariante de los casos (infecciones por Kp-OXA48) para la curación clínica a los 14 días del inicio de la infección.*

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	HR (IC 95%)	P-valor	HR (IC 95%)	P-valor
Características demográficas y basales				
Edad, años	0,98 (0,97 – 1,00)	0,070		
Sexo masculino	1,07 (0,60 – 1,91)	0,818		
Índice de comorbilidad de Charlson	0,99 (0,90 – 1,09)	0,784		
Índice de McCabe con pronóstico <5 años	0,83 (0,45 – 1,55)	0,558		
Enfermedad cardiovascular	1,74 (0,86 – 3,49)	0,122		
Diabetes mellitus	1,08 (0,54 – 2,14)	0,825		
Inmunosupresión	0,55 (0,23 – 1,32)	0,179		
Enfermedad tumoral	0,85 (0,40 – 1,84)	0,687		
Enfermedad renal crónica	1,52 (0,71 – 3,27)	0,284		
Enfermedad hepática	1,55 (0,70 – 3,44)	0,279		
Ingreso previo en UCI ^a	2,19 (1,23 – 3,90)	0,008		
Hospitalización previa, días ^b	1,01 (0,99 – 1,02)	0,083		
Características clínicas del episodio				
Sala quirúrgica	1,20 (0,68 – 2,12)	0,523		
Sala médica	0,67 (0,35 – 1,26)	0,210		
UCI	1,02 (0,51 – 2,04)	0,957		
Onco-hematología	2,60 (1,03 – 6,58)	0,043		
Manipulaciones previas ^c	1,76 (0,83 – 3,76)	0,143		
Bacteriemia	0,91 (0,45 – 1,82)	0,784		
Infección de tracto urinario	1,75 (0,98 – 3,13)	0,059	3,04 (1,39 – 6,66)	0,006
Infección del sitio quirúrgico	0,31 (0,09 – 0,99)	0,047		
Infección de tracto respiratorio	0,26 (0,06 – 1,09)	0,065		
Infección relacionada con catéter intravascular	4,01 (1,99 – 8,11)	<0,001	8,33 (3,19 – 21,72)	<0,001
Infección intraabdominal	0,17 (0,02 – 1,25)	0,082		
Sepsis o shock séptico	0,23 (0,11 – 0,52)	<0,001	0,22 (0,10 – 0,50)	<0,001
Hipotensión arterial	0,29 (0,13 – 0,64)	0,002		
Insuficiencia respiratoria aguda	0,28 (0,12 – 0,66)	0,004		
Insuficiencia renal aguda	0,21 (0,08 – 0,52)	0,001		
Insuficiencia cardíaca aguda	0,34 (0,11 – 1,10)	0,073		
Deterioro nivel de conciencia	0,40 (0,20 – 0,80)	0,010		

Características microbiológicas				
Resistencia a meropenem o imipenem	1,19 (0,66 – 2,12)	0,562		
CMI a meropenem o imipenem ≥ 8 mg/dL	1,39 (0,77 – 2,50)	0,277		
Resistencia a colistina	2,02 (0,87 – 4,67)	0,102		
Resistencia a aminoglucósidos (todos)	0,52 (0,21 – 1,32)	0,168		
Resistencia a aminoglucósidos (≥ 1)	0,86 (0,40 – 1,82)	0,686		
VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO				
Control foco infeccioso	4,88 (0,67 – 35,39)	0,117		
Control foco en la primera semana	2,60 (1,31 – 5,01)	0,006		
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 72 horas)	1,11 (0,64 – 1,95)	0,707		
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 5 días)	1,73 (0,96 – 3,13)	0,067	1,77 (0,97 – 3,22)	0,064
Tratamiento empírico con meropenem o imipenem (monoterapia o en combinación)	0,53 (0,28 – 0,99)	0,048		
Tratamiento definitivo ≥ 2 antibióticos	0,67 (0,37 – 1,24)	0,203		
Tratamiento definitivo activo (≥ 1 antibiótico)	1,20 (0,58 – 2,46)	0,628		
Tratamiento definitivo activo (≥ 2 antibióticos)	0,74 (0,39 – 1,42)	0,365		
Tratamiento definitivo con meropenem o imipenem y aminoglucósido	2,23 (0,88 – 5,63)	0,090		
Tratamiento definitivo con tigeciclina (monoterapia o en combinación)	0,47 (0,22 – 1,00)	0,051		

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

^a En los 30 días previos al episodio infeccioso.

^b En los 90 días previos al episodio infeccioso.

No hubo diferencias significativas en términos de curación clínica al día 14 para las distintas salas de hospitalización en la que se inició el episodio, incluida UCI, excepto en el caso los servicios onco-hematológicos (10,2% vs. 2,9%; HR: 2,60; IC95%: 1,03 – 6,58, P -valor = 0,043). La ITU (63,3% vs. 44,1%; HR: 1,75; IC95%: 0,98 – 3,13; P -valor = 0,059), y la infección relacionada con catéter intravascular (20,4% vs. 2,9%, HR: 4,01; IC95%: 1,99 – 8,11; P -valor $\leq 0,001$) se asociaron con la curación clínica, mientras que la asociación con la infección del sitio quirúrgico fue la contraria (6,1% vs. 20,6%; HR: 0,31; IC95%: 0,09 – 0,99; P -valor = 0,047). No se encontró asociación para los procedimientos invasivos previos sobre el foco

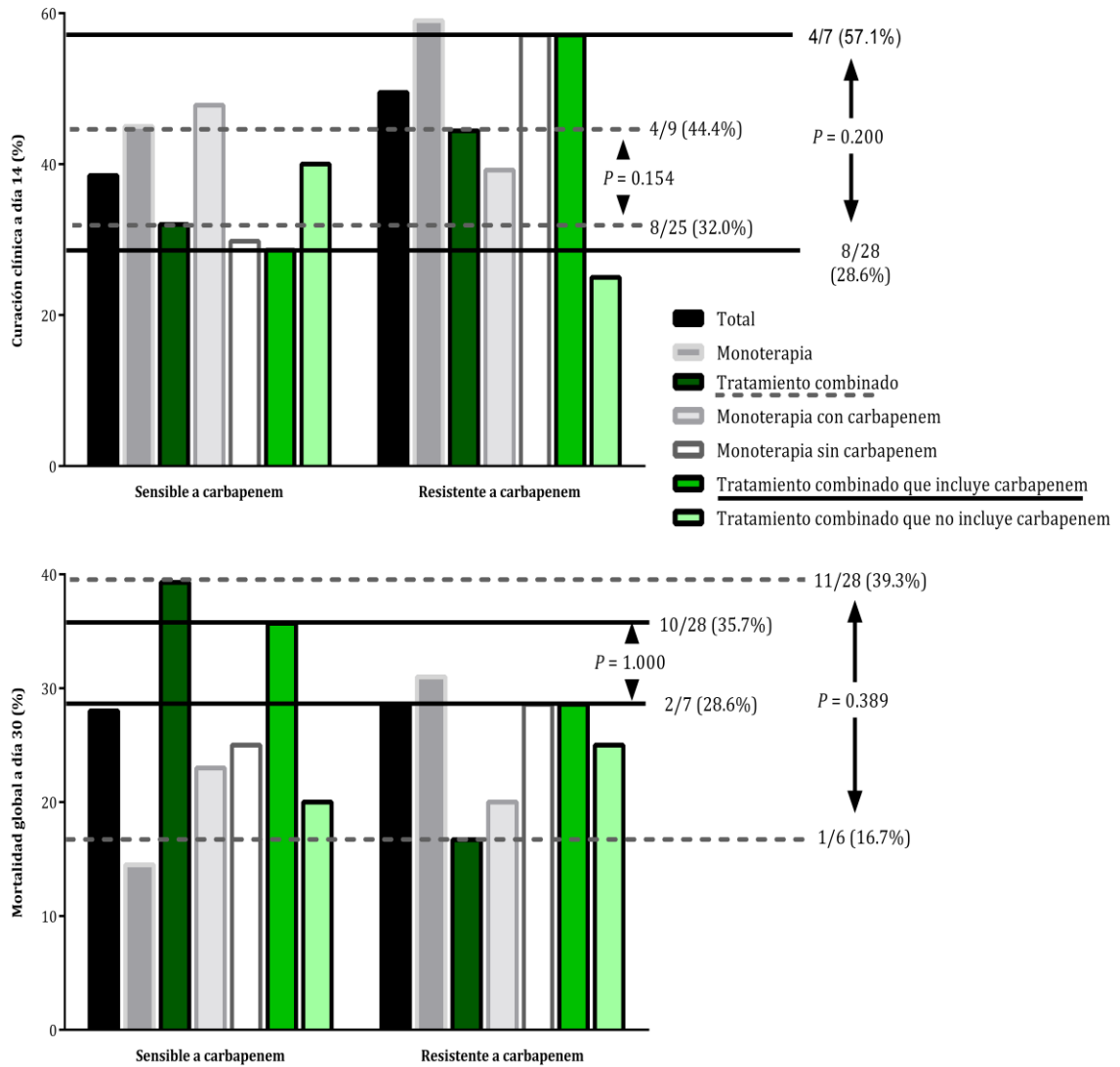
infeccioso ni con la existencia de bacteriemia. En cambio, la presencia de sepsis o shock séptico se asoció con menores tasas de curación clínica (17,3% vs. 50,0%; HR: 0,23; IC95%: 0,11 – 0,52; *P*-valor $\leq 0,001$).

No se encontró ninguna asociación significativa en el análisis de las distintas variables microbiológicas en su potencial relación con la curación clínica, incluido el análisis de los distintos puntos de corte de la CMI para imipenem y meropenem, y el análisis de las CMI unificadas para ambos antibióticos. En el caso de los aminoglucósidos, la resistencia a gentamicina actuó como un factor de riesgo para la ausencia de curación clínica en el análisis univariante (HR: 0,57; IC95%: 0,32 - 1,01; *P*-valor = 0,053). No obstante, dicha asociación no se demostró para amikacina y tobramicina, ni en el análisis conjunto de todos los aminoglucósidos.

La proporción de control del foco fue similar entre los pacientes que presentaron o no curación clínica (97,9% vs. 88,2%, respectivamente; (HR: 4,88; IC95%: 0,67 -35,39; *P*-valor = 0,117), aunque el control precoz (primera semana desde el inicio de la infección) se asoció con la curación clínica (HR: 2,60; IC95%: 1,31 - 5,01; *P*-valor = 0,006). De forma congruente, el tiempo entre el inicio de la infección y el control de foco se asoció inversamente con la probabilidad de curación (HR [por cada día]: 0,95; IC95%: 0,97 – 1,00; *P*-valor = 0,039). Se pudo evaluar la adecuación del tratamiento antibiótico en global (empírica y dirigida) en 116 pacientes. El tratamiento activo *in vitro* en los primeros 5 días se asoció con mejores tasas de curación clínica a los 14 días (65,3% vs. 48,5%; HR: 1,73; IC95%: 0,96 - 3,13; *P*-valor = 0,067), sin poder demostrar dicha asociación para el iniciado en las primeras 72 horas. No se encontró asociación para el tratamiento combinado activo *in vitro*. En el análisis de los distintos regímenes, se observó que el tratamiento empírico que incluía meropenem o imipenem (en monoterapia o en combinación)

se asociaba a una menor probabilidad de curación clínica (HR: 0,53; IC95%: 0,28 - 0,99; *P*-valor = 0,048), así como el tratamiento dirigido con tigeciclina (HR: 0,47; IC95%: 0,22 - 1,00; *P*-valor = 0,051). Por otra parte la administración de un tratamiento dirigido combinado que incluyese meropenem o imipenem junto con un aminoglucósido presentó una tendencia a la curación clínica a los 14 días (HR: 2,23; IC95%: 0,88 - 5,63; *P*-valor = 0,090). También se analizó de manera específica el papel pronóstico del tratamiento con carbapenémicos (**Figura 3**). La monoterapia con meropenem o imipenem fue superior en términos de curación clínica a la monoterapia que no incluyera este tipo de agente cuando los valores de CMI fueron ≤ 8 mg/L. Así mismo, se obtuvieron mejores resultados en términos de curación clínica a los 14 días para el tratamiento combinado que incluyese un carbapenémico respecto a otras combinaciones. No obstante, ninguna de estas asociaciones fue estadísticamente significativa. En la **Tabla S4** se muestra las tasas de curación clínica para los 63 pacientes tratados con carbapenémicos (meropenem o imipenem) como tratamiento dirigido de acuerdo a los valores de las CMI. No se identificó ninguna asociación significativa. No obstante, se observó una tendencia a favor el papel protector de la infusión extendida de meropenem para aquellos aislamientos microbiológicos con valores de CMI >4 mg/dL.

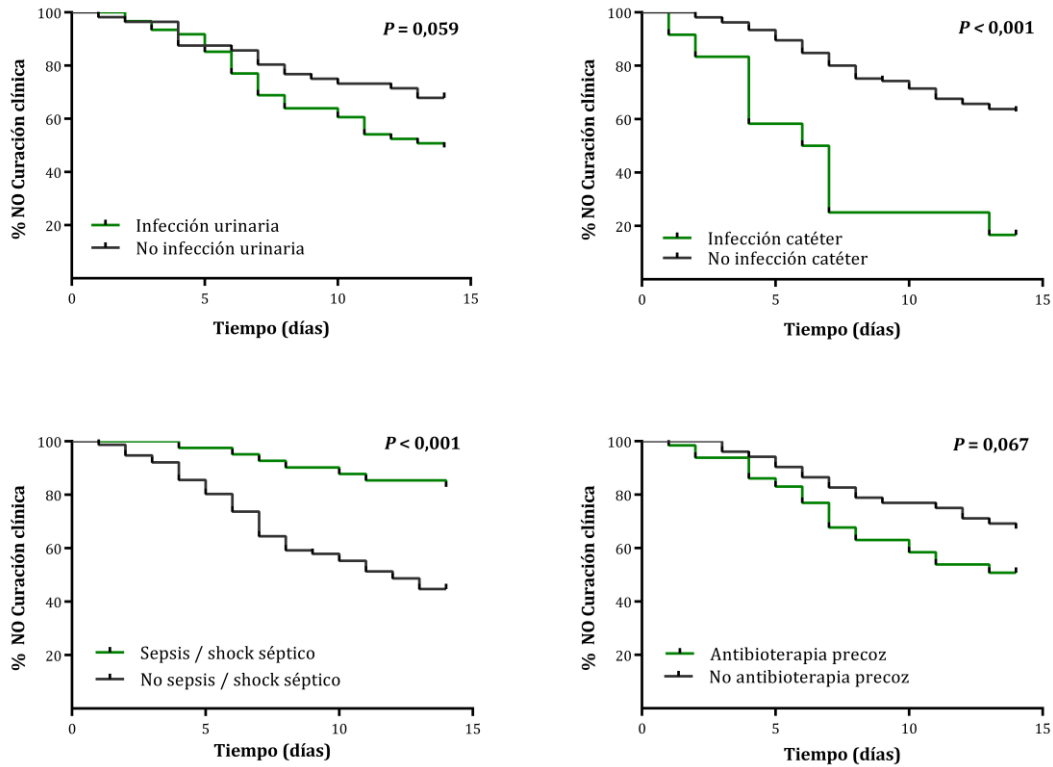
Figura 3. Resultados clínicos en términos de curación clínica a los 14 días y mortalidad global a los 30 días, de acuerdo al tratamiento recibido y a la sensibilidad a carbapenémicos (*imipenem* y *meropenem*) en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.



6.1.2.2. Análisis multivariante para curación clínica a los 14 días.

Se construyeron distintos modelos multivariantes (**Tabla S5**), representándose el modelo final en la **Tabla 10**. El modelo de regresión de Cox identificó la infección relacionada con catéter intravascular (HR ajustado [HRa]: 8,33; IC95%: 3,19 – 21,72; P -valor $\leq 0,001$), la ITU (HRa: 3,04; IC95%: 1,39 – 6,66; P -valor = 0,006) y la antibioterapia activa *in vitro* en los primeros 5 días (HRa: 1,77; IC95%: 0,97 – 3,22; P -valor = 0,064) como factores independientes asociados a la curación clínica a los 14 días. En cambio, la sepsis o shock séptico (HRa: 0,22; IC95%: 0,10 – 0,50; P -valor $< 0,001$) se asoció con la ausencia de curación. Ninguna de las variables relacionadas con el tratamiento que habían sido identificadas en el análisis univariante mantuvo la significación estadística en el modelo. Tampoco se mantuvo la asociación para los distintos valores de CMI frente a meropenem y/o imipenem. En la **Figura 4** se muestran las curvas Kaplan-Meier para las variables que componen el modelo multivariante final.

Figura 4. Curvas Kaplan-Meier de cada variable que compone el modelo multivariante final para la NO curación clínica a los 14 días en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.



6.1.3. Análisis de la mortalidad global a los 30 días

De los 117 pacientes, 33 (28,2%) habían fallecido a los 30 días. En la [Tabla S6](#) se muestra el análisis comparativo entre los pacientes que fallecieron por cualquier causa (mortalidad global) al día 30 y los que sobrevivieron, y en la [Tabla 11](#) los resultados de los análisis univariante y multivariante.

6.1.3.1. Análisis univariante de la mortalidad global a los 30 días.

No hubo asociación entre la mortalidad por cualquier causa a los 30 días y las características del paciente, incluyendo la edad, los índices de Charlson y McCabe, las distintas comorbilidades, el ingreso previo en UCI o la duración de ingreso previo.

La proporción de infecciones en UCI fue mayor en los pacientes que fallecieron a los 30 días (33,3% vs. 15,5%, respectivamente; HR: 2,06; IC95%: 0,99 - 4,26; P -valor = 0,050), de manera similar a lo sucedido para los servicios médicos (48,5% vs. 28,6%; HR: 2,31; IC95%: 1,17 - 4,58; P -valor = 0,017). Existió asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad al día 30 y la infección de tracto respiratorio (HR: 4,12; IC95%: 1,95 - 8,69; P -valor \leq 0,001) y del sitio quirúrgico (HR: 0,15; IC95%: 0,02 - 1,12; P -valor = 0,065). La proporción de pacientes con bacteriemia fue mayor entre los fallecidos a los 30 días respecto a los supervivientes (33,3% vs. 17,0%, respectivamente), si bien no se confirmó dicha asociación en la regresión de Cox (HR: 1,90; IC95%: 0,92 - 3,92; P -valor = 0,082). La presencia de sepsis o shock séptico se asoció a una mayor mortalidad (HR: 7,86; IC95%: 3,53 - 17,51; P -valor $<$ 0,001). Dicha asociación se confirmó igualmente para la presencia de hipotensión arterial, insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardiaca y alteración del nivel de conciencia. En el análisis univariante para las variables analíticas, observamos una asociación con el recuento de

leucocitos al día 14 (HR [por cada 10^9 células/L]: 1,00; IC95%: 1,00 - 1,00; *P*-valor = 0,023) y los niveles de PCR en los días 7 (HR [por cada mg/dL]: 1,05; IC95%: 1,00 - 1,09; *P*-valor = 0,041) y 14 (HR [por cada mg/dL]: 1,06; IC95%: 1,00 - 1,12; *P*-valor = 0,050).

No se observó asociación alguna entre la mortalidad global a los 30 días y las distintas variables microbiológicas, si bien se advirtió cierta tendencia hacia una menor mortalidad con menores valores de CMI para imipenem y meropenem. En el análisis estratificado del papel de los carbapenémicos (**Figura 3**), para valores de CMI ≤ 8 mg/L los regímenes en monoterapia con estos agentes presentaron menor mortalidad. Dicha tendencia también se observó con valores de CMI > 8 mg/L. De igual manera, no se encontraron relaciones significativas para el tratamiento dirigido con meropenem o imipenem (**Tabla S4**), identificándose únicamente una tendencia hacia el papel protector de la infusión extendida para valores de CMI > 4 mg/dL. Similares resultados se encontraron para los aminoglucósidos (sin poder confirmar dicha asociación en el análisis univariante), colistina, tigeciclina, nitrofurantoína y fosfomicina.

El control del foco ejerció un efecto protector (HR: 0,35; IC95%: 0,13 - 0,90; *P*-valor = 0,029), así el tratamiento dirigido con al menos un antibiótico activo (HR: 0,48; IC95%: 0,23 - 1,01; *P*-valor = 0,053), y un menor tiempo en el inicio del mismo (HR [por cada día]: 0,83; IC95%: 0,70 - 0,97; *P*-valor = 0,020). Dicha asociación no alcanzó la significación para el tratamiento activo *in vitro* precoz (primeras 72 horas) ni en los primeros 5 días de la infección. De igual manera, el tratamiento combinado activo no se asoció en el análisis univariante con la mortalidad a los 30 días, ni ninguno de los distintos regímenes analizados.

Tabla 11. Análisis univariante y multivariante de los casos (infecciones por Kp-OXA-48) para la mortalidad global a los 30 días desde el inicio de la infección.

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	HR (IC 95%)	P-valor	HR (IC 95%)	P-valor
Características demográficas y basales				
Edad, años	1,02 (0,99 – 1,04)	0,160		
Sexo masculino	1,03 (0,51-2,10)	0,932		
Índice de comorbilidad de Charlson	1,05 (0,94 – 1,18)	0,369		
Índice de McCabe < 5 años	2,06 (0,80-5,34)	0,136		
Enfermedad cardiovascular	1,74 (0,86-3,49)	0,122		
Diabetes mellitus	1,08 (0,54-2,14)	0,825		
Inmunosupresión	0,55 (0,23-1,32)	0,179		
Enfermedad tumoral	0,85 (0,40-1,84)	0,687		
Enfermedad renal crónica	1,52 (0,71-3,27)	0,284		
Enfermedad hepática	1,55 (0,70-3,44)	0,279		
Ingreso previo UCI ^a	0,66 (0,29 – 1,51)	0,324		
Hospitalización previa, días ^b	1,00 (0,98 – 1,01)	0,539		
Características clínicas del episodio				
Sala quirúrgica	0,18 (0,06 – 0,52)	0,001		
Sala médica	2,31 (1,17 – 4,58)	0,017		
UCI	2,06 (0,99 – 4,26)	0,050		
Onco-hematología	0,95 (0,23-3,96)	0,941		
Manipulaciones previas ^c	0,97 (0,44-2,15)	0,938		
Bacteriemia	1,90 (0,92 – 3,92)	0,082	2,33 (1,05 – 5,15)	0,037
Infección de tracto urinario	0,67 (0,34-1,33)	0,251		
Infección del sitio quirúrgico	0,15 (0,02 – 1,12)	0,065		
Infección del tracto respiratorio	4,12 (1,95 – 8,69)	<0,001	6,58 (2,83 – 15,29)	<0,001
Infección relacionada con catéter intravascular	0,82 (0,25-2,70)	0,750		
Infección intraabdominal	2,30 (0,89 – 5,97)	0,086		
Sepsis o shock séptico	7,86 (3,53 – 17,51)	<0,001		
Hipotensión arterial	6,87 (3,26-14,50)	<0,001		
Insuficiencia respiratoria aguda	7,72 (3,72-16,04)	<0,001		
Insuficiencia renal aguda	6,54 (3,15-13,55)	<0,001		
Insuficiencia cardíaca	4,22 (2,00-8,90)	<0,001		

Deterioro nivel de conciencia	6,63 (2,96-14,87)	<0,001		
Características microbiológicas				
Resistencia a meropenem o imipenem	1,32 (0,66 – 2,66)	0,432		
CMI ≥8 mg/dL a meropenem o imipenem	1,05 (0,50 – 2,20)	0,378		
Resistencia a colistina	2,08 (0,77 – 5,61)	0,151		
Resistencia a aminoglucósidos (todos)	0,69 (0,24-1,97)	0,492		
Resistencia a aminoglucósidos (≥1)	1,86 (0,57-6,08)	0,308		
Variables relacionadas con el tratamiento				
Control foco infeccioso	0,35 (0,13 – 0,89)	0,029	0,34 (0,12 – 0,94)	0,037
Control foco en la primera semana	1,17 (0,57-2,42)	0,663		
Antibioterapia adecuada precoz (≤72 horas)	1,24 (0,63-2,45)	0,541		
Antibioterapia adecuada precoz (≤5 días)	1,34 (0,66 – 2,72)	0,421		
Tratamiento empírico que incluya meropenem o imipenem (monoterapia o en combinación)	1,40 (0,71-2,78)	0,337		
Tratamiento definitivo combinado (≥2 antibióticos)	1,16 (0,58-2,32)	0,671		
Tratamiento definitivo activo (≥1 antibiótico)	0,48 (0,23 – 1,01)	0,053	0,26 (0,11 – 0,63)	0,003
Tratamiento definitivo activo (≥2 antibióticos)	1,36 (0,67 – 2,76)	0,398		
Tratamiento definitivo con meropenem o imipenem y aminoglucósido	0,39 (0,05-2,85)	0,354		
Tratamiento definitivo con tigeciclina (monoterapia o en combinación)	1,35 (0,65-2,78)	0,418		

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%

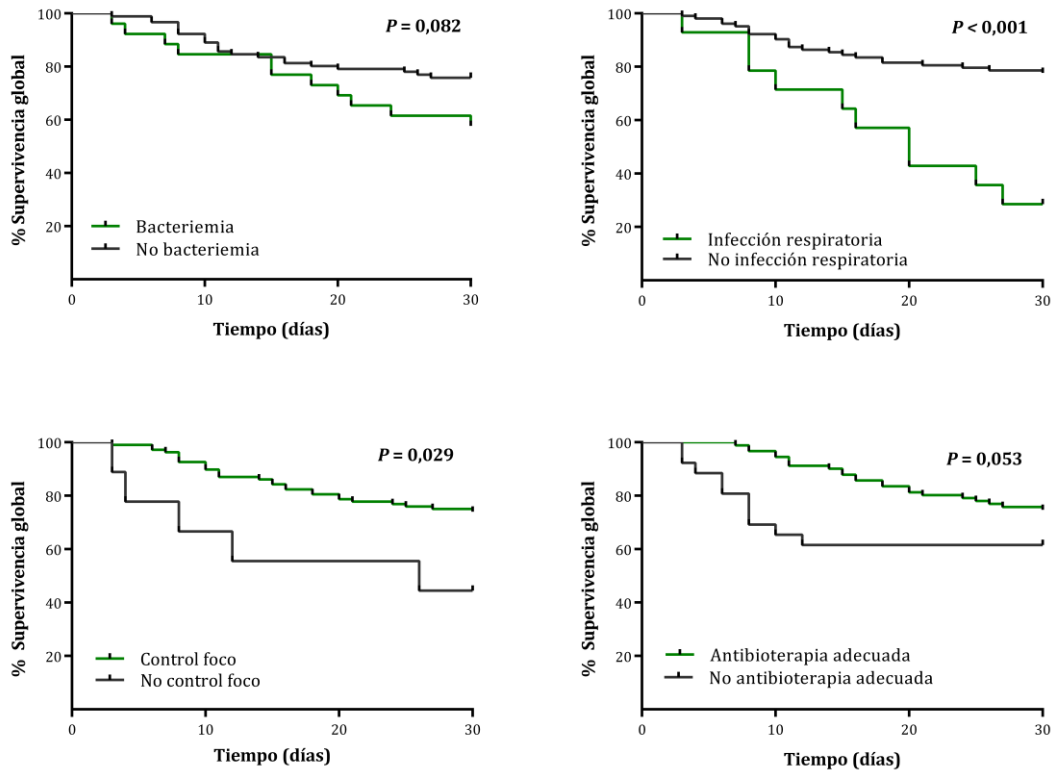
^a En los 30 días previos al episodio infeccioso.

^b En los 90 días previos al episodio infeccioso.

6.1.3.2. Análisis multivariante de la mortalidad global a los 30 días.

En la **Tabla 11** se muestra el modelo multivariante final para la mortalidad global a los 30 días de la cohorte de infecciones por Kp-OXA48, mientras que la **Tabla S7** refleja el proceso de construcción de dicho modelo. El modelo de regresión de Cox identificó como factores de riesgo independientes la infección respiratoria (HRa (174): 6,58; IC95%: 2,83 – 15,29; P -valor $\leq 0,001$) y la presencia de bacteriemia (HRa: 2,33; IC95%: 1,05 – 5,15; P -valor = 0,037). El control de foco (HRa: 0,34; IC95%: 0,12 – 0,94; P -valor = 0,037) y el tratamiento dirigido con al menos 1 antibiótico activo *in vitro* (HRa: 0,26; IC95%: 0,11 – 0,63; P -valor = 0,003) fueron factores protectores independientes. No se encontró asociación en el análisis multivariante entre la mortalidad global y el tratamiento combinado con dos o más agentes activos *in vitro*. Así mismo, no hubo asociación entre los valores de la CMI a meropenem y/o imipenem y la mortalidad. En la **Figura 5** se muestran las curvas Kaplan-Meier para las variables que componen el modelo multivariante final y la mortalidad global a los 30 días.

Figura 5. Curvas Kaplan-Meier de cada variable que compone el modelo multivariante final para la supervivencia global a los 30 días en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.



6.1.4. Análisis de eventos secundarios

El análisis de los objetivos secundarios se muestra en la [Tabla S8](#). Los análisis univariante y multivariante se muestran en la [Tabla 12](#) y la [Tabla 13](#). A continuación, se exponen los resultados más relevantes.

Tabla 12. Análisis univariante de las infecciones por *Kp-OXA-48* (casos) para los eventos secundarios (fracaso terapéutico a los 30 días, mortalidad atribuible a los 30 días y recidiva a los 90 días).

	Fracaso terapéutico al día 30		Mortalidad atribuible al día 30		Recidiva al día 90	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Características demográficas y basales						
Edad, años	1,01 (0,99-1,04)	0,287	1,02 (0,99-1,05)	0,149	0,99 (0,95-1,03)	0,636
Sexo masculino	0,78 (0,37-1,65)	0,517	0,98 (0,41-2,33)	0,967	1,14 (0,31-4,26)	0,846
Índice comorbilidad Charlson	1,13 (0,99-1,29)	0,081	1,01 (0,87-1,17)	0,933	1,13 (0,90-1,41)	0,290
Índice McCabe < 5 años	1,90 (0,79-4,55)	0,149	1,80 (0,62-5,26)	0,282	2,02 (0,40-10,13)	0,393
Enfermedad cardiovascular	1,03 (0,50-2,14)	0,932	1,62 (0,70-3,80)	0,263	0,66 (0,18-2,45)	0,532
Diabetes mellitus	0,93 (0,45-1,93)	0,840	0,89 (0,38-2,08)	0,782	0,12 (0,01-0,95)	0,044
Inmunosupresión	0,95 (0,42-2,16)	0,897	0,66 (0,24-1,81)	0,416	1,82 (0,47-6,96)	0,385
Enfermedad tumoral	1,60 (0,72-3,54)	0,251	0,86 (0,40-2,19)	0,752	5,15 (1,35-19,70)	0,016
Enfermedad renal crónica	2,04 (0,83-5,02)	0,121	1,24 (0,46-3,35)	0,675	3,49 (0,86-14,12)	0,080
Enfermedad hepática	1,51 (0,60-3,85)	0,383	1,17 (0,41-3,35)	0,765	1,84 (0,43-7,98)	0,413
Ingreso previo en UCI ^a	0,73 (0,32-1,67)	0,462	0,62 (0,23-1,71)	0,356	0,78 (0,19-3,23)	0,735
Hospitalización previa, días ^b	1,00 (0,98-1,01)	0,791	1,00 (0,98-1,01)	0,570	0,99 (0,96-1,02)	0,485
Características clínicas del episodio						
Sala quirúrgica	0,28 (1,12-0,62)	0,002	0,13 (0,04-0,47)	0,002	2,02 (0,54-7,50)	0,296
Sala médica	2,76 (1,25-6,07)	0,012	2,23 (0,94-5,26)	0,068	-	-
UCI	1,86 (0,75-4,61)	0,183	2,78 (1,07-7,23)	0,036	1,09 (0,21-5,71)	0,916
Onco-hematología	0,87 (0,19-4,06)	0,857	1,23 (0,23-6,71)	0,811	5,04 (0,74-34,34)	0,099
Manipulaciones previas ^a	1,19 (0,51-2,81)	0,688	0,77 (0,30-2,01)	0,595	2,91 (0,35-24,47)	0,326
Bacteriemia	1,82 (0,75-4,39)	0,184	2,37 (0,93-6,05)	0,072	2,05 (0,47-8,94)	0,341
Infección de tracto urinario	0,37 (0,17-0,78)	0,009	0,56 (0,24-1,32)	0,184	0,78 (0,22-2,81)	0,705
Infección de sitio quirúrgico	1,38 (0,49-3,85)	0,545	0,16 (0,02-1,27)	0,083	0,45 (0,05-3,80)	0,460
Infección de tracto respiratorio	5,12 (1,35-19,45)	0,017	11,05 (3,13-39,040)	0,000	-	-

Infección relacionada con catéter	0,82 (0,24-2,74)	0,742	0,58 (0,12-2,81)	0,496	3,43 (0,74-15,98)	0,117
Infección intraabdominal	2,98 (0,73-12,14)	0,128	2,19 (0,57-8,37)	0,253	2,27 (0,21-23,97)	0,496
Sepsis o shock séptico	5,91 (2,54-13,73)	0,000	28,13 (8,59-92,11)	0,000	0,49 (0,06-4,21)	0,517
Hipotensión arterial	5,30 (2,24-12,54)	0,000	20,26 (6,99-58,76)	0,000	4,50 (1,08-18,84)	0,040
Insuficiencia respiratoria aguda	5,93 (2,38-14,79)	0,000	22,00 (7,63-63,47)	0,000	0,69 (0,08-6,04)	0,737
Insuficiencia renal aguda	5,57 (2,30-13,50)	0,000	18,13 (6,44-51,02)	0,000	0,61 (0,07-5,30)	0,654
Insuficiencia cardiaca aguda	4,21 (1,27-13,98)	0,019	7,19 (2,33-22,23)	0,001	1,32 (0,14-12,50)	0,809
Deterioro nivel de conciencia	4,40 (1,93-10,05)	0,000	15,05 (5,02-45,10)	0,000	0,32 (0,04-2,69)	0,293
Características microbiológicas						
Resistencia a meropenem o imipenem	0,80 (0,37-1,73)	0,568	1,24 (0,52-2,97)	0,624	1,19 (0,32-4,49)	0,795
CMI ≥ 8 mg/dL a meropenem o imipenem	0,83 (0,37-1,84)	0,640	0,86 (0,34-1,19)	0,752	0,46 (0,09-2,32)	0,350
Resistencia a colistina	1,73 (0,57-5,28)	0,333	1,88 (0,55-6,38)	0,314	0,27 (0,03-2,66)	0,260
Resistencia a aminoglucósidos (todos)	0,81 (0,30-2,18)	0,671	0,77 (0,23-2,53)	0,665	0,40 (0,05-3,39)	0,401
Resistencia a aminoglucósidos (≥ 1)	1,88 (0,66-5,41)	0,241	1,78 (0,48-6,65)	0,391	-	-
Variables relacionadas con el tratamiento						
Control foco infeccioso	0,09 (0,01-0,77)	0,027	0,38 (0,09-1,51)	0,168	0,29 (0,02-3,50)	0,330
Control foco en la primera semana	0,54 (0,25-1,15)	0,112	1,14 (0,47-2,75)	0,770	0,37 (0,10-1,36)	0,135
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 72 horas)	1,64 (0,79-3,41)	0,189	2,05 (0,87-4,80)	0,100	1,21 (0,34-4,33)	0,773
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 5 días)	1,52 (0,73-3,18)	0,264	1,74 (0,73-4,15)	0,216	1,61 (0,43-5,98)	0,478
Tratamiento empírico con meropenem o imipenem (monoterapia o en combinación)	2,32 (1,08-4,98)	0,031	2,18 (0,93-5,12)	0,073	3,06 (0,84-11,17)	0,090
Tratamiento definitivo combinado	2,32 (1,08-4,98)	0,031	1,80 (0,77-4,23)	0,174	1,74 (0,48-6,30)	0,399
Tratamiento definitivo activo (≥ 1 antibiótico)	0,76 (0,31-1,84)	0,538	0,50 (0,19-1,30)	0,156	2,28 (0,27-19,43)	0,451
Tratamiento definitivo activo (≥ 2 antibióticos)	2,45 (1,08-5,56)	0,032	2,12 (0,88-5,12)	0,096	1,96 (0,51-7,57)	0,327
Tratamiento definitivo con meropenem o imipenem y aminoglucósido	0,68 (0,16-3,00)	0,613	0,41 (0,05-3,51)	0,418	1,08 (0,12-9,97)	0,944
Tratamiento definitivo con tigeciclina (monoterapia o en combinación)	1,47 (0,64-3,39)	0,362	2,22 (0,90-5,49)	0,085	0,83 (0,16-4,25)	0,823

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

^a En los 30 días previos al episodio infeccioso.

^b En los 90 días previos al episodio infeccioso.

6.1.4.1. Análisis del fracaso terapéutico al día 30.

Los pacientes con fracaso terapéutico presentaron una puntuación mayor en el índice de comorbilidad de Charlson que los pacientes sin fracaso terapéutico (mediana: 5,0 [RIQ: 2,0 - 7,0] vs. 3,0 [RIQ: 2,0 - 6,0]); dicha asociación estuvo próxima a la significación (OR: 1,13; IC95%: 0,99 - 1,29; *P*-valor = 0,081). El fracaso terapéutico se asoció con el diagnóstico en un servicio médico (OR: 2,76; IC95%: 1,25 - 6,07; *P*-valor = 0,012). Así mismo, la infección de tracto respiratorio inferior se asoció de manera significativa con el fracaso terapéutico (OR: 5,12; IC95%: 1,35 - 19,45; *P*-valor = 0,017), así como la sepsis o shock séptico (OR: 5,91; IC95%: 2,54 - 13,73; *P*-valor \leq 0,001). La presencia de ITU ejerció un papel protector (OR: 0,37; IC95% 0,17 - 0,78; *P*-valor = 0,009). De manera similar al análisis previo de los eventos primarios, no se encontró asociación en el análisis de las distintas variables microbiológicas y su relación con el fracaso terapéutico. El control de foco fue factor protector (OR: 0,09; IC95%: 0,01 - 0,77; *P*-valor = 0,027), sin poder demostrar dicha asociación para el tratamiento dirigido activo (\geq 1 agente activo *in vitro*). Por otro lado, el tratamiento empírico con meropenem y/o imipenem, en monoterapia o de manera combinada, actuó como un factor de riesgo (OR: 2,32; IC95%: 1,08 - 4,98; *P*-valor = 0,031), al igual que el tratamiento dirigido con dos o más antibióticos (OR: 2,32; IC95%: 1,08 - 4,98; *P*-valor = 0,031), incluso cuando ambos agentes presentaron actividad *in vitro* (OR: 2,45; IC95%: 1,08 - 5,56; *P*-valor = 0,032).

En el análisis multivariante, los factores independientes identificados fueron el índice de comorbilidad de Charlson (OR ajustado [ORa] [por incremento unitario]: 1,22; IC95%: 1,04 - 1,44; *P*-valor = 0,017), la infección de tracto respiratorio (ORa: 3,96; IC95%: 0,88 - 17,79; *P*-valor = 0,072), la sepsis o shock séptico (ORa: 5,24; IC95%: 2,02 - 13,59; *P*-valor \leq 0,001) y el tratamiento empírico

que incluyera meropenem o imipenem (ORa: 2,34; IC95%: 0,95 - 5,77]; *P*-valor = 0,065). El control de foco (ORa: 0,09; IC95%: 0,01 - 0,82; *P*-valor = 0,033) fue el único factor protector identificado.

6.1.4.2. Análisis de mortalidad atribuible al día 30

No se encontró asociación entre ninguna de las variables relacionadas con las características basales de los pacientes y la mortalidad atribuible a los 30 días, como tampoco se pudo demostrar para las variables microbiológicas. El ingreso en UCI (OR: 2,78; IC95%: 1,07 - 7,23; *P*-valor = 0,036) fue identificado como factor de riesgo en el análisis univariante, mientras que el diagnóstico de la infección en un servicio quirúrgico actuó como factor protector (OR: 0,13; IC95%: 0,04 - 0,47; *P*-valor = 0,002). La infección de tracto respiratorio se confirmó como un factor asociado a una mayor mortalidad atribuible (OR: 11,05; IC95%: 3,13 - 39,04; *P*-valor $\leq 0,001$), al igual que la sepsis o shock séptico (OR: 28,13; IC95%: 8,59 - 92,11; *P*-valor $\leq 0,001$). La bacteriemia fue más frecuente en el grupo con mortalidad atribuible al día 30 (OR: 2,37; IC95%: 0,93 - 6,0; *P*-valor = 0,072). No se observaron diferencias significativas en la tasa de control del foco ni en el uso de antibioterapia precoz o de antibioterapia activa. De forma análoga a lo observado para el fracaso terapéutico, la proporción de pacientes con tratamiento empírico que incluyera meropenem o imipenem fue mayor en el grupo con mortalidad atribuible a los 30 días, aunque sin alcanzar la significancia estadística (OR: 2,18; IC95%: 0,93 - 5,12; *P*-valor = 0,073), al igual que el tratamiento combinado con 2 o más agentes activos *in vitro* (OR: 2,12; IC95%: 0,88 - 5,12; *P*-valor = 0,096) y el tratamiento dirigido que incluyera tigeciclina (OR: 2,22; IC95%: 0,90 - 5,49; *P*-valor = 0,085).

Los factores de riesgo independientes relacionados con la mortalidad atribuible a los 30 días en el análisis multivariante fueron la infección de tracto respiratorio (ORa: 11,94; IC95%: 2,10 - 67,88; P -valor = 0,005) y la sepsis y shock séptico (ORa: 50,31; IC95%: 9,86 - 256,73; P -valor \leq 0,001). El tratamiento dirigido con al menos un agente activo (ORa: 0,94; [IC95%: 0,02 - 0,51]; P -valor =0,006) se reveló como un factor protector.

6.1.4.3. Análisis de recidiva al día 90.

En el análisis univariante la enfermedad tumoral fue el principal factor de riesgo (OR: 5,15; IC95%: 1,35 - 19,70; P -valor = 0,016), en tanto que la enfermedad renal crónica estuvo cercana a la significación estadística (OR: 3,49; IC95%: 0,86 - 14,12; P -valor = 0,080). No se pudo establecer asociación para los distintos síndromes infecciosos, ni con la manipulación previa, la presencia de bacteriemia, o la sepsis o shock séptico. Entre las variables relacionadas con la gravedad, únicamente la hipotensión arterial al diagnóstico implicó un mayor riesgo de recidiva al día 90 (OR: 4,50; IC95%: 1,08 - 18,84; P -valor = 0,040). Tampoco se encontró asociación para ninguna de las variables microbiológicas ni aquellas relacionadas con el tratamiento.

Finalmente, la enfermedad renal crónica (ORa: 10,01; IC95%: 1,52 - 65,99; P -valor = 0,017) y la enfermedad tumoral (ORa: 5,98; IC95%: 1,24 - 28,84; P -valor = 0,026) se asociaron de manera independiente con la recidiva a los 90 días.

Tabla 13. *Análisis multivariante de las infecciones por Kp-OXA48 (casos) para los eventos secundarios de fracaso terapéutico a los 30 días y mortalidad atribuible a los 30 días.*

	OR (IC 95%)	P-valor
<i>Fracaso terapéutico al día 30</i>		
Índice de comorbilidad de Charlson	1,22 (1,04 - 1,44)	0,017
Infección de tracto respiratoria inferior	3,96 (0,88 - 17,79)	0,072
Sepsis o shock séptico	5,24 (2,02 - 13,59)	0,001
Control del foco de infección	0,09 (0,01 - 0,82)	0,033
Tratamiento empírico con meropenem o imipenem (monoterapia o en combinación)	2,34 (0,95 - 5,77)	0,065
<i>Mortalidad atribuible al día 30</i>		
Infección de tracto respiratoria inferior	11,94 (2,10 - 67,88)	0,005
Sepsis o shock séptico	50,31 (9,86 - 256,73)	0,000
Tratamiento definitivo activo (≥ 1 antibiótico)	0,94 (0,02 - 0,51)	0,006
<i>Recidiva al día 90</i>		
Enfermedad renal crónica	10,01 (1,52 - 65,99)	0,017
Enfermedad tumoral	5,98 (1,24 - 28,84)	0,026
Diabetes mellitus	0,08 (0,01 - 0,87)	0,038

OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

6.2. Análisis del papel de OXA-48 como factor de mal pronóstico en las infecciones por *K. pneumoniae*: análisis comparativo de los casos (infecciones por Kp-OXA-48) frente a los controles (infecciones por Kp-no-OXA-48): estudio de caso-cohorte

Se incluyeron 234 episodios de infección monomicrobiana o polimicrobiana intraabdominal por *K. pneumoniae*: 117 episodios por Kp-OXA48 (casos) y 117 episodios por Kp-no-OXA48 (controles). Los controles fueron seleccionados mediante el emparejamiento con los casos por el tipo de síndrome clínico, la presencia o ausencia de bacteriemia asociada, la relación del síndrome clínico con manipulaciones o procedimientos invasivos previos, y la sala de hospitalización en el momento de inicio de los signos y/o síntomas. La distribución de las distintas características asociadas al emparejamiento estuvo bien balanceada. La mayoría de los episodios (116 [99,1%]) estuvieron asociados al entorno hospitalario o a los cuidados sanitarios. Los dos episodios restantes fueron ITU adquiridas en la comunidad (un episodio en cada grupo). El origen más frecuente fue el tracto urinario (61 episodios en cada grupo [52,1%]), seguido del sitio quirúrgico (17 episodios en cada grupo [14,5%]). Hasta tres cuartas partes de los episodios estuvieron asociados con procedimientos invasivos o manipulaciones en los 30 días previos. Un total de 48 (20,5%) episodios tuvo lugar en la UCI (24 en cada grupo). Hasta 26 episodios en cada grupo (22,2%) presentaron bacteriemia. Se incluyeron 17 infecciones intraabdominales polimicrobianas (7 [6,0%] y 9 [7,7%] en casos y controles, respectivamente; *P*-valor = 0,664).

6.2.1. Análisis descriptivo comparativo entre casos y controles.

El análisis comparativo de los casos (Kp-OXA48) y los controles (Kp-no-OXA48) se detallan en la [Tabla 3](#), [Tabla 4](#), [Tabla 5](#), [Tabla 7](#) y [Tabla 9](#). El grupo de casos tenían una mayor edad (mediana: 72,0 [RIQ: 57,5– 83,5] vs. 69,0 [RIQ: 56,0 – 80,0] años; P -valor = 0,087) y con mayor frecuencia eran varones (73 [62,4%] vs. 58 [49,6%]; P -valor = 0,048). No se observaron diferencias en la puntuación de McCabe, el índice de comorbilidad de Charlson y la prevalencia de comorbilidades, si bien la mayor parte (enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, inmunosupresión y enfermedad tumoral) fueron más frecuentes en el grupo de Kp-OXA48. La mediana de tiempo de hospitalización antes del episodio fue mayor para los casos de Kp-OXA48 (27,0 [RIQ: 15,5 – 49,0] vs. 12,5 [RIQ: 7,0-30,8]; P -valor \leq 0,001), sin diferencias para el ingreso previo en UCI.

La sepsis o shock séptico estuvieron presentes al inicio de la infección en 58 (24,8%) episodios. Este modo de presentación fue más común en los casos de Kp-OXA48 que en los controles (41 [35,0%] vs. 17 [14,5%], respectivamente; P -valor \leq 0,001), así como los distintos componentes de dichas variables, si bien sólo se pudo detectar diferencias estadísticamente significativas para el deterioro del nivel de conciencia (54 [23,1%] vs. 41 [36,9%]; P -valor \leq 0,001). No hubo diferencias entre ambos grupos en el recuento de leucocitos en los días 1 y 7. La mediana de los niveles de PCR al inicio de la infección fue menor en los casos (7,5 [RIQ: 3,6 – 15,0] vs. 11,1 [RIQ: 4,0 – 22,9] mg/dL; P -valor = 0,033), aunque esta diferencia se invirtió al día 7 (mediana 8,0 [RIQ: 3,0 – 15,2] vs. 4,6 [RIQ: 1,9 – 11,4] mg/dL; P -valor = 0,057). No se detectaron diferencias en los niveles séricos de PCT, si bien este parámetro fue determinado en tan sólo 40 episodios.

La mayoría de los aislamientos de Kp-OXA48 mostraron un perfil compatible con la expresión fenotípica de BLEE, con diferencias significativas en comparación con sus homólogos sensibles (116 [99,1%] vs. 48 [41,0%] %); P -valor $\leq 0,001$). La resistencia a otros agentes también fue más común en los casos de Kp-OXA48.

El control de foco se realizó en 108 (92,3%) episodios de Kp-OXA48 y 107 (91,5%) controles de Kp-no-OXA48 (P -valor = 0,811), aunque la mediana de tiempo desde al inicio de los síntomas hasta el control fue mayor en el primer grupo (2,5 [RIQ: 1,0 – 8,8] vs. 1,0 [RIQ: 1,0 – 2,0] días; P -valor $\leq 0,001$). La terapia activa *in vitro* se administró con menos frecuencia en el grupo de Kp-OXA48 (93 [79,5 %] vs. 107 [91,5 %]; P -valor = 0,009), al igual que la terapia activa precoz en las primeras 72 horas (53 [45,3 %] vs. 95 [81,2%]; P -valor $\leq 0,001$), siendo mayor la mediana de tiempo entre el inicio de la infección y el de tratamiento activo *in vitro* en el caso de las infecciones por Kp-OXA48 (2,5 [RIQ: 1,0 – 8,8] vs. 1,0 [RIQ: 1,0 – 1,0] días; P -valor $\leq 0,001$). Los casos de Kp-OXA48 presentaron más probabilidades de recibir terapia combinada (51 [43,6%] vs. 18 [15,4%]; P -valor $\leq 0,0001$) y agentes con potencial nefrotoxicidad (aminoglucósidos y polimixinas) (43 [36,8%] vs. 14 [12,0%]; P -valor $\leq 0,001$). Aunque la aparición de eventos adversos durante el curso de tratamiento fue, en general, poco frecuente, su prevalencia fue numéricamente mayor entre los casos (cuatro y un evento para las infecciones por Kp-OXA48 y Kp-no-OXA48, respectivamente).

La curación clínica a los 14 días fue menos frecuente en las infecciones por Kp-OXA48 respecto a las producidas por Kp-no-OXA48 (49 [41,9%] vs. 95 [81,2%], respectivamente; P -valor $\leq 0,001$), así como la tasa de curación microbiológica a los 14 días (27 [37,5%] vs. 29 [93,1%]; P -valor $\leq 0,001$) en los pacientes evaluables (72

y 58 episodios, respectivamente). De igual manera, tanto la mortalidad global (33 [28,2%] vs. 18 [15,4%]; P -valor $\leq 0,001$) como la atribuible a los 30 días fue mayor en las infecciones por Kp-OXA48 (29 [24,8%] vs. 10 [8,5%]; $P \leq 0,001$), así como el fracaso terapéutico al día 30 (54 [46,2%] vs. 26 [22,2%]; $P \leq 0,001$). Finalmente, la tasa de recidiva a los 90 días fue también mayor para las infecciones por Kp-OXA48, si bien dicha diferencia no alcanzó la significancia estadística (11 [13,4%] vs. 7 [6,5%]; $P = 0,111$).

6.2.2. Análisis del papel de la carbapenemasa OXA-48 en la curación clínica a los 14 días

El análisis univariante identificó como factores asociados a la curación clínica el ingreso previo en UCI (HR: 1,48; IC95%: 1,05 - 2,10; P -valor = 0,027), la ITU (HR: 1,86; IC95%: 1,33 - 2,60; P -valor $\leq 0,001$) y la infección asociada al catéter (HR: 2,53; IC95%: 1,59 - 4,04; $P \leq 0,001$). Se asociaron a una menor probabilidad de curación la edad (HR [por cada año]: 0,99; IC95%: 0,98 - 1,00; P -valor = 0,025), la infección del sitio quirúrgico (HR: 0,30; IC95%: 0,16 - 0,56; P -valor $\leq 0,001$), la infección del tracto respiratorio (HR: 0,53; IC95%: 0,30 - 0,97; P -valor = 0,038) y la sepsis o shock séptico (HR: 0,21; IC95%: 0,12 - 0,36; P -valor $\leq 0,001$) (**Tabla 14** y **Tabla S9**). Así mismo, tanto la expresión fenotípica de BLEE (HR: 0,37; IC95%: 0,27 - 0,52; P -valor $\leq 0,001$) como la producción de carbapenemasa OXA-48 (HR: 0,36; IC95%: 0,25 - 0,50; P -valor $\leq 0,001$) se asociaron a una menor probabilidad de curación clínica a los 14 días, así como la resistencia a imipenem y/o meropenem (además de a ertapenem) (HR: 0,59; IC95%: 0,39 - 0,98; P -valor = 0,041), a al menos un aminoglucósido (HR: 0,45; IC95%: 0,32 - 0,62; P -valor $\leq 0,001$), a ciprofloxacino (HR: 0,39; IC95%: 0,28 - 0,54; P -valor $\leq 0,001$) y a fosfomicina (HR: 0,49; IC95%: 0,32 - 0,76; P -valor $\leq 0,001$). El control del foco (HR: 3,19; IC95%: 1,68 - 6,08; P -valor

$\leq 0,001$) y el tratamiento activo *in vitro* en las primeras 72 horas (HR: 1,81; IC95%: 1,25 - 2,60; P -valor $\leq 0,001$) se asociaron a la curación clínica, mientras que el tratamiento con 2 o más antibióticos activos *in vitro* presentó un efecto negativo (HR: 0,49; IC95%: 0,31 - 0,80; P -valor = 0,004).

En el análisis multivariante, tras realizar el ajuste por potenciales confusoras, la producción de carbapenemasa OXA-48 (casos de Kp-OXA48) mantuvo su asociación con la ausencia de curación clínica a los 14 días (HRa: 0,45; IC95%: 0,29 - 0,70; P -valor $\leq 0,001$). Otros factores independientes identificados fueron la insuficiencia renal aguda en la presentación (HRa: 0,33; IC95%: 0,20 - 0,54; P -valor $\leq 0,001$) y la expresión fenotípica de BLEE (HRa: 0,69; IC95%: 0,45 - 1,04; P -valor = 0,078). Por el otro lado, los factores predictores de curación fueron el ingreso previo en UCI (HRa: 1,42; IC95%: 0,98 - 2,06; P -valor = 0,062), la ITU (HRa: 3,07; IC95%: 2,03 - 4,65; P -valor $\leq 0,001$), la infección relacionada con catéter intravascular (HRa: 5,34; IC95%: 3,05 - 9,33; P -valor $\leq 0,001$), el control del foco (HR: 1,86; IC95%: 0,94 - 3,67; P -valor = 0,075), el tratamiento con al menos un antibiótico activo *in vitro* (HRa: 2,27; IC95%: 1,17 - 4,39; P -valor = 0,015) y el tratamiento activo administrado de manera precoz (en las primeras 72 horas desde el inicio de los síntomas) (HRa: 1,75; IC95%: 1,08 - 2,81; P -valor = 0,022) (**Tabla 14**). La construcción del modelo multivariante final se resume en la **Tabla S10**. En la **Figura 6** se muestran las curvas Kaplan-Meier para las variables que componen el modelo multivariante final.

Tabla 14. *Análisis univariante y multivariante del total de infecciones por K. pneumoniae para la curación clínica a los 14 días del inicio de la infección.*

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	HR (IC 95%)	P-valor	HR (IC 95%)	P-valor
Características demográficas y basales				
Edad, años ^a	0,99 (0,98 - 0,99)	0,025		
Sexo masculino	0,77 (0,56 - 1,08)	0,130		
Índice de comorbilidad de Charlson ^a	0,98 (0,93 - 1,04)	0,489		
Índice de McCabe < 5 años	0,73 (0,51 - 1,03)	0,072		
Enfermedad cardiovascular	0,95 (0,69 - 1,33)	0,776		
Diabetes mellitus	1,12 (0,81 - 1,56)	0,487		
Inmunosupresión	0,88 (0,59 - 1,32)	0,539		
Enfermedad tumoral	0,76 (0,52 - 1,11)	0,155		
Enfermedad renal crónica	0,95 (0,64 - 1,40)	0,778		
Enfermedad hepática	1,08 (0,72 - 1,62)	0,709		
Ingreso previo en UCI ^b	1,48 (1,05 - 2,10)	0,027	1,42 (0,98 - 2,06)	0,062
Hospitalización previa, días ^{a,c}	1,00 (0,99 - 1,01)	0,781		
Características clínicas del episodio				
Sala quirúrgica	1,03 (0,74- 1,44)	0,847		
Sala médica	0,99 (0,70 - 1,41)	0,984		
UCI	0,87 (0,57 - 1,31)	0,500		
Onco-hematología	1,77 (0,95 - 3,27)	0,071		
Manipulaciones previas ^c	1,14 (0,76 - 1,69)	0,526		
Bacteriemia	0,94 (0,63 - 1,39)	0,748		
Infección de tracto urinario	1,86 (1,33 - 2,60)	0,000	3,07 (2,03 - 4,65)	0,000
Infección del sitio quirúrgico	0,30 (0,16 - 0,56)	0,000		
Infección de tracto respiratorio	0,53 (0,29 - 0,97)	0,038		
Infección relacionada con catéter	2,53 (1,59 - 4,04)	0,000	5,34 (3,05 - 9,33)	0,000
Infección intraabdominal	0,57 (0,29 - 1,12)	0,103		
Sepsis o shock séptico	0,21 (0,12 - 0,36)	0,000		
Hipotensión arterial	0,45 (0,31 - 0,68)	0,000		
Insuficiencia respiratoria aguda	0,33 (0,20 - 0,53)	0,000		
Insuficiencia renal aguda	0,33 (0,21 - 0,53)	0,000	0,33 (0,20 - 0,54)	0,000

Insuficiencia cardiaca aguda	0,36 (0,18 - 0,71)	0,003
Deterioro nivel de conciencia	0,31 (0,18 - 0,51)	0,000

Características microbiológicas

Co-expresión de BLEE	0,37 (0,27 - 0,52)	0,000	0,69 (0,45 - 1,04)	0,078
Producción de carbapenemasa OXA-48	0,36 (0,25 - 0,50)	0,000	0,45 (0,29 - 0,70)	0,000
Resistencia a imipenem o meropenem	0,59 (0,39 - 0,98)	0,041		
Resistencia a aminoglucósidos (≥ 1)	0,45 (0,32 - 0,62)	0,000		
Resistencia a fosfomicina	0,49 (0,32 - 0,76)	0,001		
Resistencia a ciprofloxacino	0,39 (0,28 - 0,54)	0,000		

Variables relacionadas con el tratamiento

Control foco infeccioso	3,19 (1,68 - 6,08)	0,000	1,86 (0,94 - 3,67)	0,075
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 72 horas)	1,81 (1,25-2,60)	0,001	1,75 (1,08 - 2,81)	0,022
Tratamiento activo (≥ 1 antibiótico)	1,43 (0,85 - 2,41)	0,175	2,27 (1,17 - 4,39)	0,015
Tratamiento activo (≥ 2 antibióticos)	0,49 (0,31 - 0,80)	0,004		
Tratamiento potencialmente nefrotóxico	0,71 (0,47-1,06)	0,096		

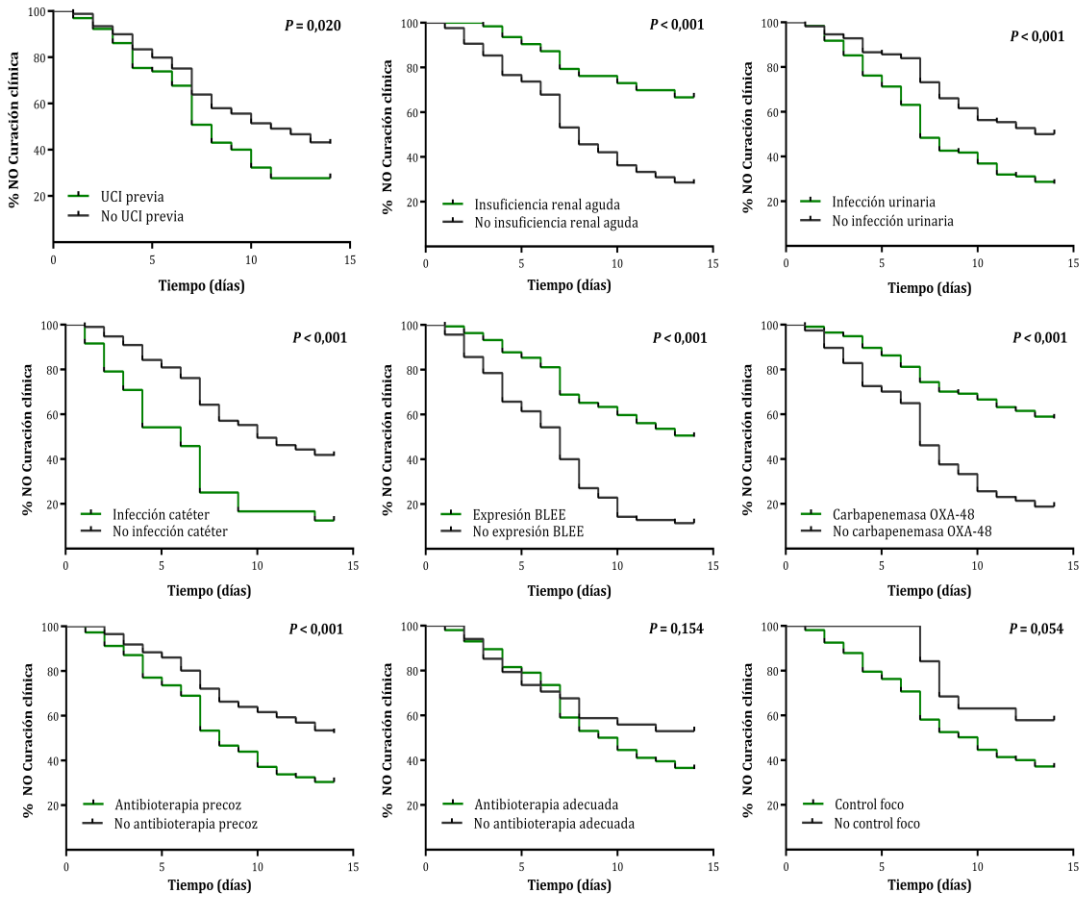
BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; UCI: unidad de cuidados intensivos.

^a Incremento de HR por unidad.

^b En los 30 días previos al episodio infeccioso.

^c En los 90 días previos al episodio infeccioso.

Figura 6. Curvas Kaplan-Meier para cada una de las variables contenidas en el modelo multivariante final para la NO curación clínica a los 14 días en infecciones por *K. pneumoniae*.



UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; BLEE: β -lactamasas de espectro extendido.

6.2.3. Análisis del papel de la carbapenemasa OXA-48 en la mortalidad global a los 30 días.

En la **Tabla 15** se muestra el análisis univariante y multivariante de la mortalidad global a los 30 días en la totalidad de los episodios. En la **Tabla S11** se describe el análisis descriptivo para la mortalidad y supervivencia a los 30 días de los casos y los controles.

Se identificaron como factores de riesgo para la mortalidad a los 30 días en el análisis univariante la edad (HR: 1,02; IC95%: 1,00 - 1,04; *P*-valor = 0,029), el índice de Charlson (HR [por cada punto]: 1,11; IC95%: 1,02 - 1,21; *P*-valor = 0,013), un pronóstico vital estimado por el índice McCabe menor de 5 años (HR: 2,56; IC95%: 1,44 - 4,55; *P*-valor \leq 0,001), la enfermedad cardiovascular (HR: 1,83; IC95%: 1,05 - 3,18; *P*-valor = 0,033), la enfermedad hepática (HR: 2,07; IC95%: 1,14 - 3,73; *P*-valor = 0,016), el ingreso en UCI (HR: 2,08; IC95%: 1,16 - 3,72; *P*-valor = 0,014), la infección de tracto respiratorio (HR: 2,95; IC95%: 1,57 - 5,54; *P*-valor \leq 0,001), la infección intra-abdominal (HR: 2,56; IC95%: 1,25 - 5,26; *P*-valor = 0,011) y la presentación como sepsis o shock séptico (HR: 8,25; IC95%: 4,60 - 14,81; *P*-valor $<$ 0,001). De igual manera, tanto la presencia de carbapenemasa OXA-48 (HR: 1,97; IC95%: 1,11 - 3,51; *P*-valor = 0,020) como la expresión de BLEE (HR: 3,03; IC95%: 1,37 - 6,73; *P*-valor = 0,006), la resistencia a al menos un aminoglucósido (HR: 3,03; IC95%: 1,48 - 6,23; *P*-valor = 0,003), a ciprofloxacino (HR: 3,13; IC95%: 1,37 - 7,43; *P*-valor = 0,008) y a fosfomicina (HR: 2,75; IC95%: 1,09 - 6,99; *P*-valor = 0,033) se asociaron a una mayor mortalidad. El tratamiento combinado con dos o más antibióticos activos también se asoció con una mayor mortalidad (HR: 2,07; IC95%: 1,16 - 3,71; *P*-valor = 0,014). Como factores protectores actuaron el ingreso en una sala quirúrgica (HR: 0,31; IC95%: 0,15 - 0,63; *P*-valor \leq 0,001), el control del foco

(HR: 0,44; IC95%: 0,21 - 0,89; *P*-valor = 0,024) y el tratamiento con al menos un antibiótico activo (HR: 0,44; IC95%: 0,23 - 0,84; *P*-valor = 0,013). La ITU (HR: 0,58; IC95%: 0,33 - 1,01; *P*-valor = 0,055) y la infección del sitio quirúrgico (HR: 0,33; IC95%: 0,10 - 1,05; *P*-valor = 0,061) estuvieron cerca de la significancia estadística.

En el análisis multivariante la edad (HRa [por casa año]: 1,02; IC95%: 1,00 - 1,04; *P*-valor = 0,023), un pronóstico vital estimado menor de 5 años en el índice McCabe (HRa: 3,69; IC95%: 1,55 - 8,76; *P*-valor = 0,003), la necesidad de drogas vasoactivas (HRa: 3,58; IC95%: 1,77 - 7,22; *P*-valor \leq 0,001) y la insuficiencia respiratoria (HRa: 5,05; IC95%: 2,47 - 10,35; *P*-valor \leq 0,001) se asociaron de manera independiente con la mortalidad global a los 30 días. La presencia de carbapenemasa OXA-48 también se asoció con este desenlace (HRa: 1,65; IC95%: 0,92 - 2,94; *P*-valor = 0,093), si bien al límite de la significación estadística. El tratamiento con al menos un antibiótico activo *in vitro* fue el único factor protector (HRa: 0,31; IC95%: 0,15 - 0,63; *P*-valor \leq 0,001). En la **Figura 7** se muestran las curvas Kaplan-Meier para las variables mantenidas en el modelo multivariante (**Tabla 15**). La construcción del modelo multivariante final se resume en la **Tabla S12**.

Tabla 15. *Análisis univariante y multivariante del total de infecciones por K. pneumoniae para la mortalidad global a los 30 días del inicio de la infección.*

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	HR (IC 95%)	P-valor	HR (IC 95%)	P-valor
<i>Características demográficas y basales</i>				
Edad, años ^a	1,02 (1,0 - 1,04)	0,029	1,02 (1,00 - 1,04)	0,023
Sexo masculino	1,36 (0,77 - 2,40)	0,286		
Índice de comorbilidad de Charlson ^a	1,11 (1,02 - 1,21)	0,013		
Índice de McCabe < 5 años	2,56 (1,44 - 4,55)	0,001	3,69 (1,55 - 8,76)	0,003
Enfermedad cardiovascular	1,83 (1,05 - 3,18)	0,033		
Diabetes mellitus	1,21 (0,69 - 2,09)	0,504		
Inmunosupresión	0,69 (0,34 - 1,43)	0,323		
Enfermedad tumoral	1,04 (0,57 - 1,91)	0,890		
Enfermedad renal crónica	1,52 (0,83 - 2,77)	0,175		
Enfermedad hepática	2,07 (1,14 - 3,73)	0,016		
Ingreso previo en UCI ^b	0,89 (0,47 - 1,67)	0,716		
Hospitalización previa, días ^{a,c}	1,00 (0,99 - 1,01)	0,935		
<i>Características clínicas del episodio</i>				
Sala quirúrgica	0,31 (0,15 - 0,63)	0,001		
Sala médica	1,64 (0,94 - 2,86)	0,079		
UCI	2,08 (1,16 - 3,72)	0,014		
Onco-hematología	0,98 (0,30 - 3,13)	0,966		
Manipulaciones previas ^c	1,32 (0,66 - 2,64)	0,428		
Bacteriemia	1,35 (0,73 - 2,49)	0,345		
Infección del tracto urinario	0,58 (0,33 - 1,01)	0,055		
Infección del lecho quirúrgico	0,33 (0,10 - 1,05)	0,061		
Infección del tracto respiratorio	2,95 (1,57 - 5,54)	0,001		
Infección relacionada con catéter	0,93 (0,37 - 2,34)	0,873		
Infección intraabdominal	2,56 (1,25 - 5,26)	0,011		
Sepsis o shock séptico	8,25 (4,60 - 14,81)	0,000		
Hipotensión arterial	4,99 (2,81 - 8,88)	0,000	3,58 (1,77 - 7,22)	0,000
Insuficiencia respiratoria aguda	7,30 (4,12 - 12,90)	0,000	5,05 (2,47 - 10,35)	0,000
Insuficiencia renal aguda	5,43 (3,09 - 9,54)	0,000		

Insuficiencia cardiaca	4,97 (2,75 - 8,99)	0,000		
Deterioro del nivel de conciencia	8,66 (4,58 - 16,37)	0,000		
Características microbiológicas				
Co-expresión de BLEE	3,03 (1,37 - 6,73)	0,006		
Producción de carbapenemasa OXA-48	1,97 (1,11 - 3,51)	0,020	1,65 (0,92 - 2,94)	0,093
Resistencia a imipenem o meropenem	1,82 (0,97 - 3,41)	0,064		
Resistencia a aminoglucósidos (≥ 1)	3,03 (1,48 - 6,23)	0,003		
Resistencia a fosfomicina	2,75 (1,09 - 6,99)	0,033		
Resistencia a ciprofloxacino	3,13 (1,37 - 7,34)	0,008		
Variables relacionadas con el tratamiento				
Control del foco infeccioso	0,44 (0,21 - 0,89)	0,024		
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 72 horas)	0,85 (0,48 - 1,48)	0,559		
Tratamiento activo (≥ 1 antibiótico)	0,44 (0,23 - 0,84)	0,013	0,31 (0,15 - 0,63)	0,000
Tratamiento activo (≥ 2 antibióticos)	2,07 (1,16 - 3,71)	0,014		
Tratamiento con nefrotóxicos	1,72 (0,97 - 3,06)	0,063		

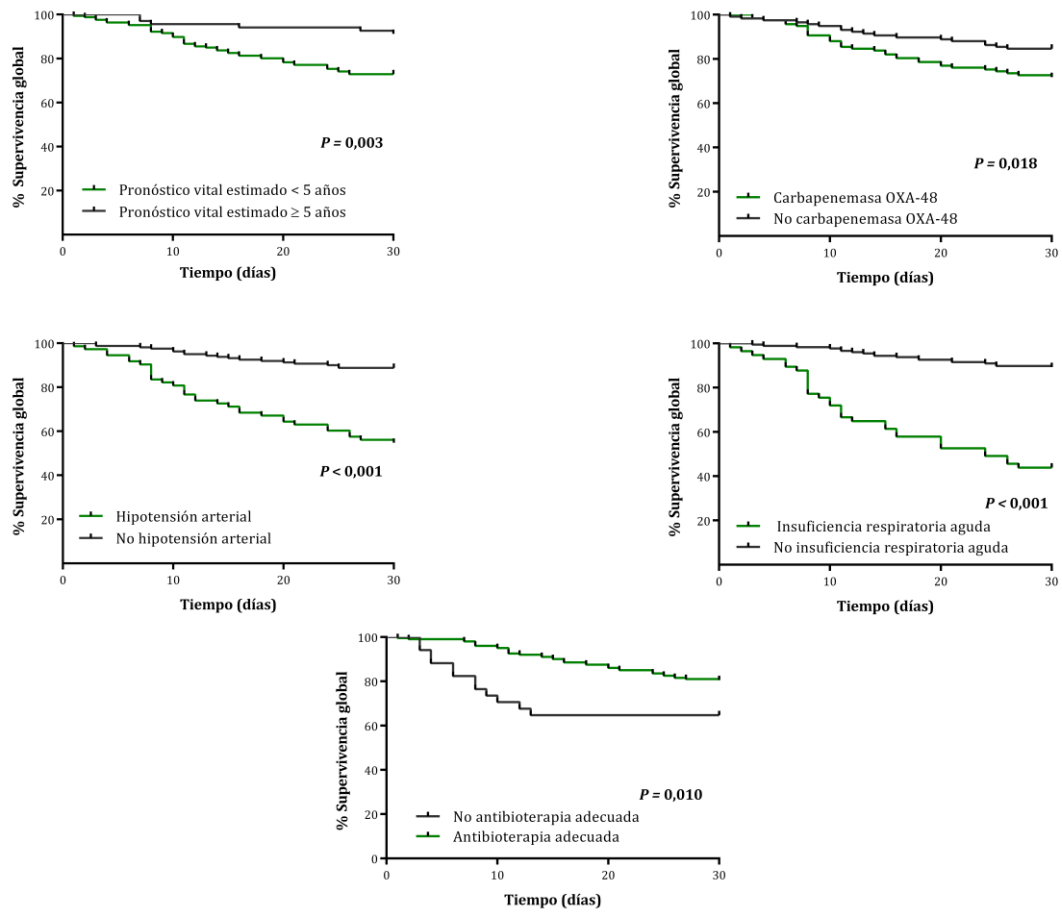
BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; UCI: unidad de cuidados intensivos.

^a Incremento de HR por unidad.

^b En los 30 días previos al episodio infeccioso.

^c En los 90 días previos al episodio infeccioso.

Figura 7. Curvas Kaplan-Meier de cada una de las variables contenidas en el modelo multivariante final para la supervivencia global a los 30 días en las infecciones por *K. pneumoniae*.



6.2.4. Análisis de eventos secundarios.

En la **Tabla 16** y **Tabla 17** se muestra el análisis univariante y multivariante de los eventos secundarios, y en la **Tabla S13** el análisis descriptivo detallado para ellos. A continuación, se indican los resultados más relevantes.

6.2.4.1. Análisis de fracaso terapéutico a los 30 días.

Los factores de riesgo asociados con el fracaso terapéutico identificados en el análisis univariante fueron la edad (OR [por cada año]: 1,02; IC95%: 1,00 – 1,04; *P*-valor = 0,022), el índice de comorbilidad de Charlson (OR [por cada punto]: 1,15; IC95%: 1,05 – 1,26; *P*-valor = 0,003), una expectativa vital inferior a 5 años en el índice de McCabe (OR: 2,55; IC95%: 1,31 – 4,95; *P*-valor = 0,006), la infección intraabdominal (OR: 2,57; IC95%: 1,02 – 6,49; *P*-valor = 0,046) y la presencia de sepsis o shock séptico (OR: 7,56; IC95%: 3,91 – 14,60; *P*-valor ≤0,001). Actuaron como factores protectores la hospitalización en una sala quirúrgica (OR: 0,42; IC95%: 0,23 – 0,77; *P*-valor = 0,005) y la ITU (OR: 0,40; IC95%: 0,23 – 0,71; *P*-valor ≤0,001). La enfermedad renal crónica, el ingreso en UCI y la infección de tracto respiratorio se situaron en el límite de la significación estadística. En cuanto a las variables microbiológicas, tanto la expresión fenotípica de BLEE (OR: 7,22; IC95%: 3,12 – 16,71; *P*-valor ≤0,001) como la presencia de carbapenemasa OXA-48 (OR: 3,00; IC95%: 1,70 – 5,29; *P*-valor ≤0,001) se asociaron a mayores tasas de fracaso terapéutico, así como la resistencia a uno o más aminoglucósidos (OR: 4,89; IC95%: 2,50 – 9,59; *P*-valor ≤0,001), a fosfomicina (OR: 2,48; IC95%: 1,09 – 5,66; *P*-valor = 0,031) y a ciprofloxacino (OR: 5,29; IC95%: 2,38 – 11,77; *P*-valor ≤0,001). Finalmente, el tratamiento combinado con al menos 2 antibióticos activos (OR: 3,62; IC95%: 1,86 – 7,06; *P*-valor ≤0,001) y el tratamiento con fármacos potencialmente nefrotóxicos (OR: 2,11; IC95%: 1,14 – 3,88; *P*-valor = 0,017) fueron factores de

riesgo, mientras que el control de foco (OR: 0,27; IC95%: 0,10 - 0,72; P -valor = 0,008) fue protector.

En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados de manera independiente con el fracaso terapéutico a los 30 días fueron la edad (ORa [por cada año]: 1,04; IC95%: 1,02 - 1,07; P -valor = 0,002), un pronóstico vital inferior a 5 años (ORa: 3,29; IC95%: 1,43 - 7,54; P -valor = 0,005), la hipotensión arterial en el momento del diagnóstico (ORa: 4,90; IC95%: 2,45 - 9,81; P -valor \leq 0,001), la presencia de carbapenemasa OXA-48 (ORa: 2,03; IC95%: 1,01 - 4,08; P -valor = 0,047) y la resistencia a aminoglucósidos (ORa: 3,93; IC95%: 1,75 - 8,84; P -valor \leq 0,001). La ITU (ORa: 0,23; IC95%: 0,11 - 0,48; P -valor \leq 0,001) fue el único factor protector.

6.2.4.2. Análisis de Mortalidad atribuible a los 30 días.

El análisis de regresión logística binaria identificó como factores de riesgo asociados a la mortalidad atribuible a los 30 días la edad (OR: 1,03; IC95%: 1,00 - 1,05; P -valor = 0,035), un pronóstico vital inferior a 5 años (OR: 3,25; IC95%: 1,21 - 8,70; P -valor = 0,019), la infección en UCI (OR: 3,07; IC95%: 1,46 - 6,47; P -valor = 0,003), la infección de tracto respiratorio (OR: 6,00; IC95%: 2,57 - 14,02; P -valor \leq 0,001), y la sepsis o shock séptico (OR: 48,45; IC95%: 17,27 - 135,90; P -valor \leq 0,001). La expresión de BLEE (OR: 9,91; IC95%: 2,32 - 42,36; P -valor = 0,002), la presencia de carbapenemasa OXA-48 (OR: 3,53; IC95%: 1,63 - 7,63; P -valor \leq 0,001), y la resistencia a imipenem y/o meropenem (OR: 2,25; IC95%: 1,01 - 5,01; P -valor = 0,047), a uno o más aminoglucósidos (OR: 3,99; IC95%: 1,60 - 9,97; P -valor = 0,003) y a ciprofloxacino (OR: 5,59; IC95%: 1,66 - 18,87; P -valor = 0,006) se asociaron a una mayor mortalidad atribuible. El tratamiento con al menos dos

antibióticos activos (OR: 3,83; IC95%: 1,81 – 8,08; *P*-valor $\leq 0,001$) y el tratamiento con nefrotóxicos (OR: 2,28; IC95%: 1,10 – 4,72; *P*-valor = 0,027) fueron factores de riesgo. Fueron factores protectores los siguientes: infección en sala quirúrgica (OR: 0,25; IC95%: 0,10 - 0,63; *P*-valor = 0,003), ITU (OR: 0,45; IC95%: 0,22 - 0,92; *P*-valor = 0,029), control del foco (OR: 0,30; IC95%: 0,11 - 0,82; *P*-valor = 0,019) y tratamiento activo con al menos un antibiótico activo *in vitro* (OR: 0,41; IC95%: 0,18 - 0,94; *P*-valor = 0,035).

La regresión de Cox identificó los siguientes factores de riesgo independientes asociados a la mortalidad atribuible a los 30 días: pronóstico vital inferior a 5 años estimado por el índice McCabe (ORa: 8,27; IC95%: 1,79 – 38,20; *P*-valor = 0,007), la infección de tracto respiratorio (ORa: 26,76; IC95%: 6,03 – 118,73; *P*-valor $\leq 0,001$), la hipotensión arterial al diagnóstico (ORa: 26,41; IC95%: 5,56 – 125,51; *P*-valor $\leq 0,001$), la insuficiencia renal aguda (ORa: 7,61; IC95%: 2,22 – 26,06; *P*-valor $\leq 0,001$) y la presencia de carbapenemasa OXA-48 (ORa: 6,01; IC95%: 1,90 – 18,97; *P*-valor = 0,002). El tratamiento con al menos un antibiótico activo (ORa: 0,13; IC95%: 0,03 - 0,63; *P*-valor $\leq 0,001$) fue el único factor protector independiente.

6.2.4.3. *Análisis de recidiva a los 90 días.*

La presencia de enfermedad tumoral previa (OR: 2,98; IC95%: 1,11 – 7,98; *P*-valor = 0,030), la bacteriemia (OR: 2,87; IC95%: 1,03 – 8,01; *P*-valor = 0,043), la infección relacionada con catéter intravascular (OR: 3,48; IC95%: 1,11 – 10,97; *P*-valor = 0,033), la hipotensión arterial (OR: 4,70; IC95%: 1,72 – 12,83; *P*-valor = 0,003), la expresión fenotípica de BLEE (OR: 5,03; IC95%: 1,12 – 22,58; *P*-valor = 0,035) y la resistencia a aminoglucósidos (OR: 6,87; IC95%: 1,53 – 30,80; *P*-valor =

0,012) actuaron como factores de riesgo para la recidiva a los 90 días en el análisis univariante.

Los factores asociados de manera independiente a recidiva en el análisis multivariante fueron la enfermedad tumoral (ORa: 2,72; IC95%: 0,94 – 7,86; *P*-valor = 0,065), la hipotensión arterial (ORa: 4,96; IC95%: 1,70 – 14,50; *P*-valor = 0,003) y la resistencia a aminoglucósidos (ORa: 7,16; IC95%: 1,54 – 33,18; *P*-valor = 0,012) (**Tabla 17**).

Tabla 16. Análisis univariante de las infecciones por *K. pneumoniae* para los eventos secundarios fracaso terapéutico a los 30 días, mortalidad atribuible a los 30 días y recidiva a los 90 días.

	Fracaso terapéutico		Mortalidad atribuible		Recidiva	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Características demográficas y basales						
Edad, años ^a	1,02 (1,00-1,04)	0,022	1,03 (1,00-1,05)	0,035	1,00 (0,97-1,03)	0,978
Sexo masculino	1,10 (0,64-1,90)	0,736	1,50 (0,74-3,06)	0,265	1,84 (0,66-5,14)	0,242
Índice de comorbilidad de Charlson ^a	1,15 (1,05-1,26)	0,003	1,08 (0,97-1,21)	0,162	1,07 (0,91-1,26)	0,387
Índice de McCabe < 5 años	2,55 (1,31-4,95)	0,006	3,25 (1,21-8,70)	0,019	1,00 (0,36-2,80)	1,000
Enfermedad cardiovascular	1,24 (0,72-2,13)	0,439	1,82 (0,91-3,65)	0,090	0,70 (0,25-1,97)	0,503
Diabetes mellitus	1,24 (0,72-2,14)	0,434	1,04 (0,52-2,09)	0,906	0,52 (1,18-1,51)	0,228
Inmunosupresión	1,27 (0,67-2,41)	0,462	0,73 (0,30-1,76)	0,483	1,44 (0,48-4,31)	0,512
Enfermedad tumoral	1,64 (0,91-2,96)	0,097	1,16 (0,55-2,45)	0,697	2,98 (1,11-7,98)	0,030
Enfermedad renal crónica	1,85 (0,99-3,46)	0,055	1,03 (0,46-2,33)	0,944	1,50 (0,50-4,47)	0,473
Enfermedad hepática	1,64 (0,85-3,17)	0,141	0,15 (1,80-3,95)	0,145	1,34 (0,41-4,37)	0,624
Ingreso previo en UCI ^b	0,98 (0,54-1,79)	0,945	1,03 (0,48-2,20)	0,948	1,68 (0,61-4,59)	0,312
Hospitalización previa, días ^{a,c}	1,01 (0,99-1,02)	0,150	1,00 (0,99-1,02)	0,717	1,01 (0,99-1,03)	0,290
Características clínicas del episodio						
Sala quirúrgica	0,42 (0,23-0,77)	0,005	0,25 (0,10-0,63)	0,003	2,27 (0,84-6,14)	0,107
Sala médica	1,60 (0,91-2,80)	0,102	1,42 (0,70-2,88)	0,326	0,00 (0,00 - .)	0,997
UCI	1,87 (0,98-3,57)	0,059	3,07 (1,46-6,47)	0,003	1,96 (0,65-5,95)	0,232
Onco-hematología	1,07 (0,35-3,32)	0,901	0,82 (0,18-3,84)	0,806	2,01 (0,41-10,00)	0,392
Manipulaciones previas ^c	1,57 (0,81-3,06)	0,183	1,06 (0,47-2,39)	0,891	2,61 (0,58-11,80)	0,214
Bacteriemia	1,57 (0,83-2,95)	0,163	1,72 (0,80-3,70)	0,163	2,87 (1,03-8,01)	0,043
Infección de tracto urinario	0,40 (0,23-0,71)	0,001	0,45 (0,22-0,92)	0,029	0,93 (0,35-2,48)	0,886
Infección del sitio quirúrgico	1,23 (0,58-2,61)	0,591	0,44 (0,13-1,52)	0,195	0,30 (0,04-2,35)	0,252
Infección del tracto respiratorio	2,12 (0,96-4,70)	0,064	6,00 (2,57-14,02)	0,000	0,72 (0,09-5,81)	0,754
Infección relacionada con catéter	1,43 (0,60-3,38)	0,417	0,43 (0,10-1,89)	0,261	3,48 (1,11-10,97)	0,033
Infección intraabdominal	2,57 (1,02-6,49)	0,046	2,35 (0,84-6,56)	0,102	0,86 (0,10-7,04)	0,885
Sepsis o shock séptico	7,56 (3,91-14,60)	0,000	48,45 (17,27-135,90)	0,000	1,00 (0,21-4,69)	1,000

Hipotensión arterial	4,01 (2,23-7,20)	0,000	17,17 (7,07-41,70)	0,000	4,70 (1,72-12,83)	0,003
Insuficiencia respiratoria aguda	4,67 (2,48-8,78)	0,000	31,09 (12,40-77,95)	0,000	0,85 (0,18-3,94)	0,832
Insuficiencia renal aguda	5,70 (3,06-10,62)	0,000	19,74 (8,31-46,87)	0,000	1,59 (0,49-5,22)	0,442
Insuficiencia cardiaca aguda	4,18 (1,83-9,57)	0,001	10,61 (4,47-25,20)	0,000	2,01 (0,41-10,00)	0,392
Deterioro del nivel de conciencia	6,24 (3,19-12,21)	0,000	32,96 (11,67-93,09)	0,000	0,39 (0,05-3,08)	0,371

Características microbiológicas

Co-expresión de BLEE	7,22 (3,12-16,71)	0,000	9,91 (2,32-42,36)	0,002	5,03 (1,12-22,58)	0,035
Producción de carbapenemasa OXA-48	3,00 (1,70-5,29)	0,000	3,53 (1,63-7,63)	0,001	2,21 (0,82-5,99)	0,118
Resistencia a imipenem o meropenem	1,54 (0,77-3,08)	0,226	2,25 (1,01-5,01)	0,047	1,84 (0,58-6,07)	0,318
Resistencia a aminoglucósidos (≥ 1)	4,89 (2,50-9,59)	0,000	3,99 (1,60-9,97)	0,003	6,87 (1,53-30,80)	0,012
Resistencia a fosfomicina	2,48 (1,09-5,66)	0,031	2,80 (0,93-8,38)	0,066	1,08 (0,30-3,98)	0,904
Resistencia a ciprofloxacino	5,29 (2,38-11,77)	0,000	5,59 (1,66-18,87)	0,006	4,32 (0,96-19,44)	0,056

Variables relacionadas con el tratamiento

Control de foco infeccioso	0,27 (0,10-0,72)	0,008	0,30 (0,11-0,82)	0,019	0,94 (0,11-7,91)	0,958
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 72 horas)	0,81 (0,46-1,41)	0,458	0,92 (0,45-1,86)	0,808	0,85 (0,31-2,31)	0,749
Tratamiento activo (≥ 1 antibiótico)	0,53 (0,25-1,11)	0,090	0,41 (0,18-0,94)	0,035	2,38 (0,30-18,82)	0,411
Tratamiento activo (≥ 2 antibióticos)	3,62 (1,86-7,06)	0,000	3,83 (1,81-8,08)	0,000	2,48 (0,81-7,59)	0,113
Tratamiento con nefrotóxicos	2,11 (1,14-3,88)	0,017	2,28 (1,10-4,72)	0,027	1,50 (0,50-4,47)	0,473

BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

^a Incremento de OR por unidad.

^b En los 30 días previos al episodio infeccioso.

^c En los 90 días previos al episodio infeccioso.

Tabla 17. *Análisis multivariante de las infecciones por K. pneumoniae para los eventos secundarios fracaso terapéutico a los 30 días, mortalidad atribuible a los 30 días y recidiva a los 90 días.*

	OR (IC 95%)	P-valor
<i>Fracaso terapéutico al día 30</i>		
Edad, años ^a	1,04 (1,02-1,07)	0,002
Índice de McCabe <5 años	3,29 (1,43-7,54)	0,005
Infección de tracto urinario	0,23 (0,11-0,48)	0,000
Hipotensión arterial	4,90 (2,45-9,81)	0,000
Producción de carbapenemasa OXA-48	2,03 (1,01-4,08)	0,047
Resistencia a aminoglucósidos	3,93 (1,75-8,84)	0,001
<i>Mortalidad atribuible al día 30</i>		
Índice de McCabe <5 años	8,27 (1,79-38,20)	0,007
Infección respiratoria	26,76 (6,03-118,73)	0,000
Hipotensión arterial	26,41 (5,56-125,51)	0,000
Insuficiencia renal aguda	7,61 (2,22-26,06)	0,000
Producción de carbapenemasa OXA-48	6,01 (1,90-18,97)	0,002
Tratamiento definitivo activo (≥ 1 antibiótico)	0,13 (0,03-0,63)	0,012
<i>Recidiva al día 90</i>		
Enfermedad tumoral	2,72 (0,94-7,86)	0,065
Hipotensión arterial	4,96 (1,70-14,50)	0,003
Resistencia a aminoglucósidos	7,16 (1,54-33,18)	0,012

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

^a Incremento de OR por unidad.

6.3. Validación de la escala pronóstica INCREMENT y del índice de Pitt en las infecciones por *K. pneumoniae*.

6.3.1. Validación de la escala pronóstica INCREMENT

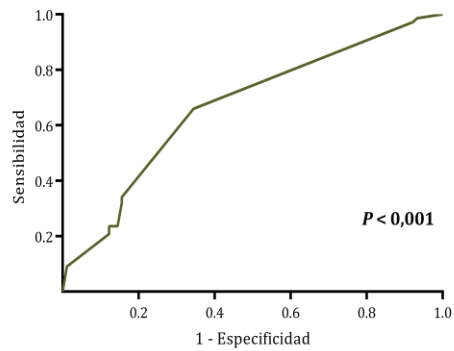
6.3.1.1. Validación para la curación clínica a los 14 días

En el conjunto de casos y controles, la puntuación en la escala pronóstica INCREMENT fue menor en los pacientes que presentaron curación clínica a los 14 días respecto a los que no obtuvieron este desenlace (3,0 [RIQ: 3,0 - 5,0] vs. 8,0 (RIQ: 5,0 - 12,0) puntos, respectivamente; P -valor $\leq 0,001$). El ABC que se obtuvo para la predicción de “no curación clínica a los 14 días” fue de 0,75 (IC95%: 0,68 - 0,82; P -valor $\leq 0,001$), como se muestra en la [figura 8](#) (ABC: 0), con un punto de corte óptimo de 7,5 puntos ($S = 0,51$; $E = 0,90$).

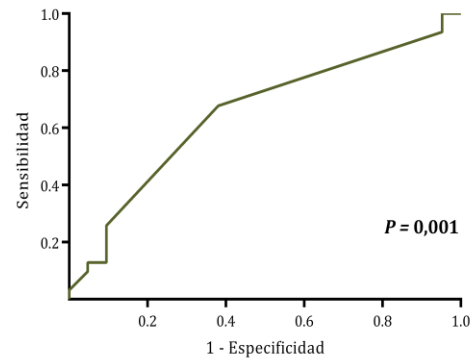
Sesenta (25,6%) infecciones por *K. pneumoniae* presentaron una puntuación ≥ 8 puntos. La curva Kaplan-Meier resultante se muestra en la [figura 9](#) (P -valor $\leq 0,001$). Hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de episodios que alcanzaron la curación clínica al día 14 entre los episodios con una puntuación en la escala pronóstica INCREMENT < 8 o ≥ 8 puntos (74,7% vs. 23,3%, respectivamente; P -valor $\leq 0,001$).

Figura 8. ABC para la escala INCREMENT para la predicción de la ausencia de curación clínica a los 14 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.

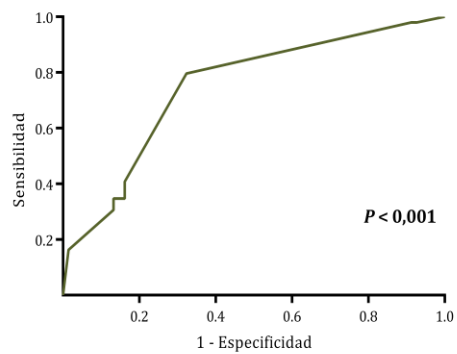
a) Infecciones por *K. pneumoniae*



b) Bacteriemias por *K. pneumoniae*



c) Infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48



d) Bacteriemias por *K. pneumoniae* productora de OXA-48

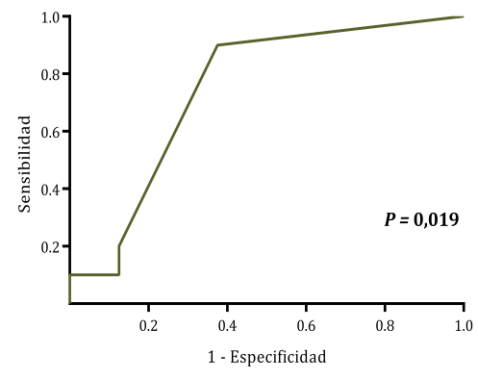
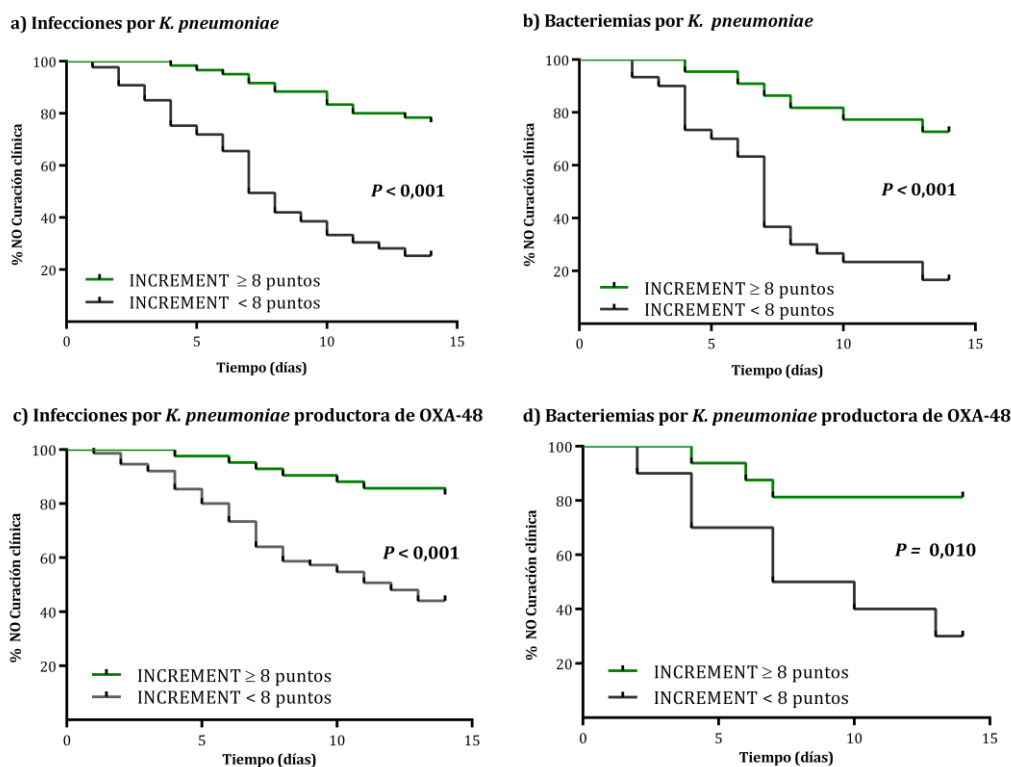


Figura 9. Curvas Kaplan-Meier para puntuaciones en la escala pronóstica INCREMENT <8 y ≥ 8 puntos para la NO curación clínica los 14 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae* y en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos).



Al analizar el subgrupo de pacientes con bacteriemia, las diferencias se mantuvieron (mediana: 3,0 [RIQ: 3,0 - 7,0] vs. 8,0 [RIQ: 6,5 - 12,0] entre los pacientes con y sin curación clínica al día 14; P -valor $\leq 0,001$). El ABC fue de 0,76 (IC95%: 0,62 - 0,91; P -valor $\leq 0,001$), tal y como se muestra en la [figura 8](#). El punto de corte óptimo para el total de infecciones por *K. pneumoniae* fue de 7,5 puntos ($S = 0,76$, $E = 0,81$). Las curvas de supervivencia Kaplan-Meier se muestran en la [figura 9](#) (P -valor $\leq 0,001$). Así, de 52 pacientes con bacteriemia, 22 (42,3%) tuvieron una puntuación ≥ 8 y presentaron una tasa de curación clínica inferior a la de aquellos con una puntuación < 8 (27,3% vs. 83,3%; P -valor $\leq 0,001$).

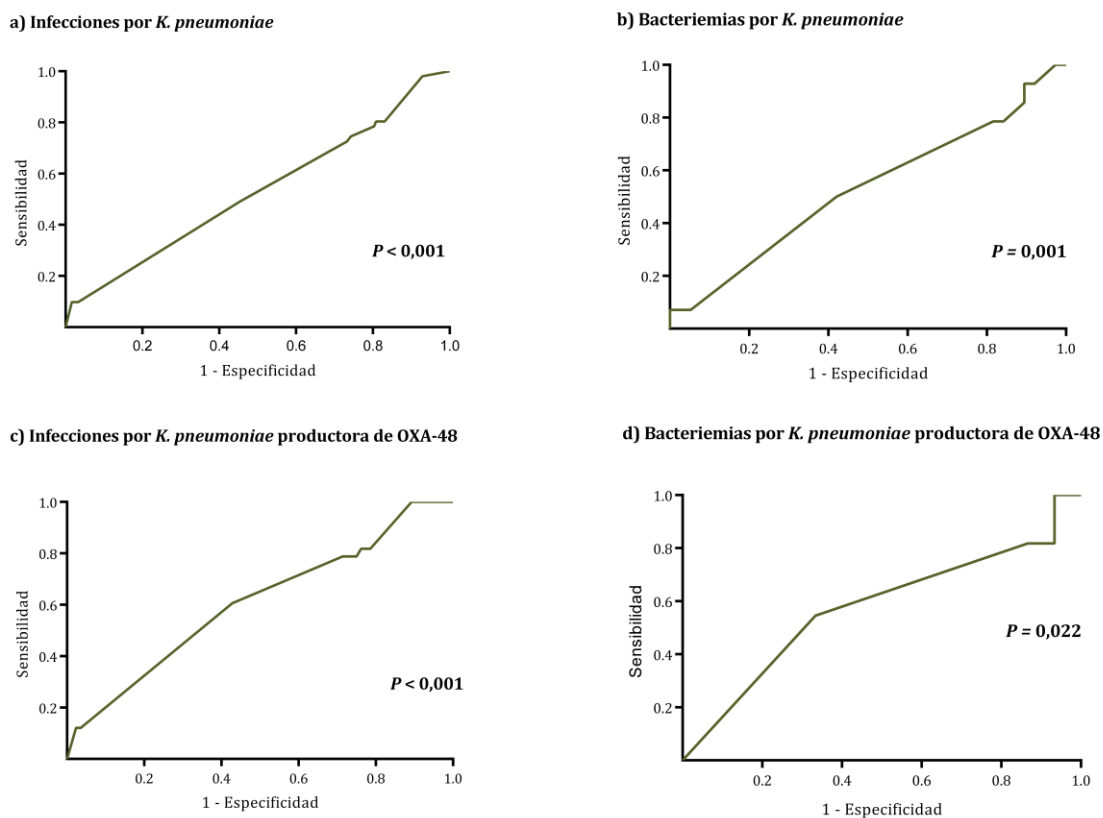
La mediana de puntos de la escala INCREMENT fue mayor para las infecciones por Kp-OXA48 que para las producidas por Kp-no-OXA48 (5,0 [RIQ: 5,0 - 10,0] vs. 3,0 [RIQ: 3,0 - 5,0] puntos; P -valor $\leq 0,001$). En el subgrupo de infecciones por Kp-OXA48, las puntuaciones fueron menores en los episodios con curación clínica al día 14 respecto a aquellos que no alcanzaron este desenlace (mediana: 5,0 [RIQ: 3,0 - 5,0] vs. 8,0 [RIQ: 5,0 - 12,0] puntos; P -valor $\leq 0,001$). Los resultados en función de la presencia o ausencia de bacteriemia asociada fueron similares (mediana: 8,0 [RIQ: 3,0 - 12,0] vs. 5,0 [RIQ: 5,0 - 8,0]) aunque sin alcanzar la significancia estadística (P -valor = 0,095). Las ABC obtenidas para el total de las las infecciones por Kp-OXA48 y para el subgrupo con bacteriemia se muestran en la **figura 8** (ABC: 0,70; IC95%: 0,60 - 0,79; P -valor $\leq 0,001$; ABC: 0,78; IC95%: 0,59 - 0,97; P -valor = 0,019; respectivamente), con un punto de corte óptimo de 7,5 ($S = 0,52$ y $E = 0,86$ para el total de infecciones por Kp-OXA48; $S = 0,81$ y $E = 0,70$ para el subgrupo con bacteriemia). Las curvas Kaplan-Meier se muestran en la **figura 9** (P -valor $\leq 0,001$ para ambos grupos). Así, la tasa de curación clínica fue menor en los episodios con una puntuación ≥ 8 respecto a los que presentaban una puntuación < 8 (16,7% vs. 56,0%; P -valor $\leq 0,001$). Los resultados en el subgrupo con bacteriemia fueron similares (18,8% vs. 70,0%; P -valor $\leq 0,001$).

6.3.1.2. Validación para la mortalidad global a los 30 días.

La mediana de puntos de la escala pronóstica INCREMENT en el total de infecciones por *K. pneumoniae* que fallecieron por cualquier causa a los 30 días fue 12,0 (RIQ: 5,0 - 12,0), puntos frente a 3,0 (RIQ: 3,0 - 5,0) puntos en los que sobrevivieron ($P \leq 0,001$). El ABC obtenida se muestra en la **figura 10** (ABC: 0,81; IC95%: 0,73 - 0,89; P -valor $\leq 0,001$). El punto de corte óptimo para la predicción de

mortalidad global a los 30 días fue de 7,5 puntos ($S = 0,71$; $E = 0,87$). La curva Kaplan-Meier resultante se muestra en la [figura 11](#) (P -valor $\leq 0,001$). Entre los pacientes con una puntuación en la escala INCREMENT <8 la mortalidad a los 15 días fue significativamente menor respecto a los que tuvieron puntuaciones mayores (8,62% vs. 60,0%; P -valor $\leq 0,001$). Al analizar el subgrupo de pacientes con bacteriemia se mantuvieron las diferencias en la puntuación de la escala entre fallecidos y supervivientes (mediana: 10,0 [RIQ: 8,0 - 12,0] vs. 3,0 [RIQ: 3,0 - 8,0] puntos; P -valor $\leq 0,001$). El ABC se muestra en la [figura 10](#) (ABC: 0,81; IC95%: 0,68 - 0,93; P -valor $\leq 0,001$) y la puntuación de 7,5 se mantuvo como punto de corte óptimo ($S = 0,86$, $E = 0,74$). La mortalidad global a los 30 días en este subgrupo de pacientes con puntuación ≥ 8 fue del 54,5%, frente al 6,7% de aquellos con una puntuación <8 (P -valor $\leq 0,001$). Las correspondientes curvas Kaplan-Meier se muestran en la [figura 11](#) (P -valor $\leq 0,001$).

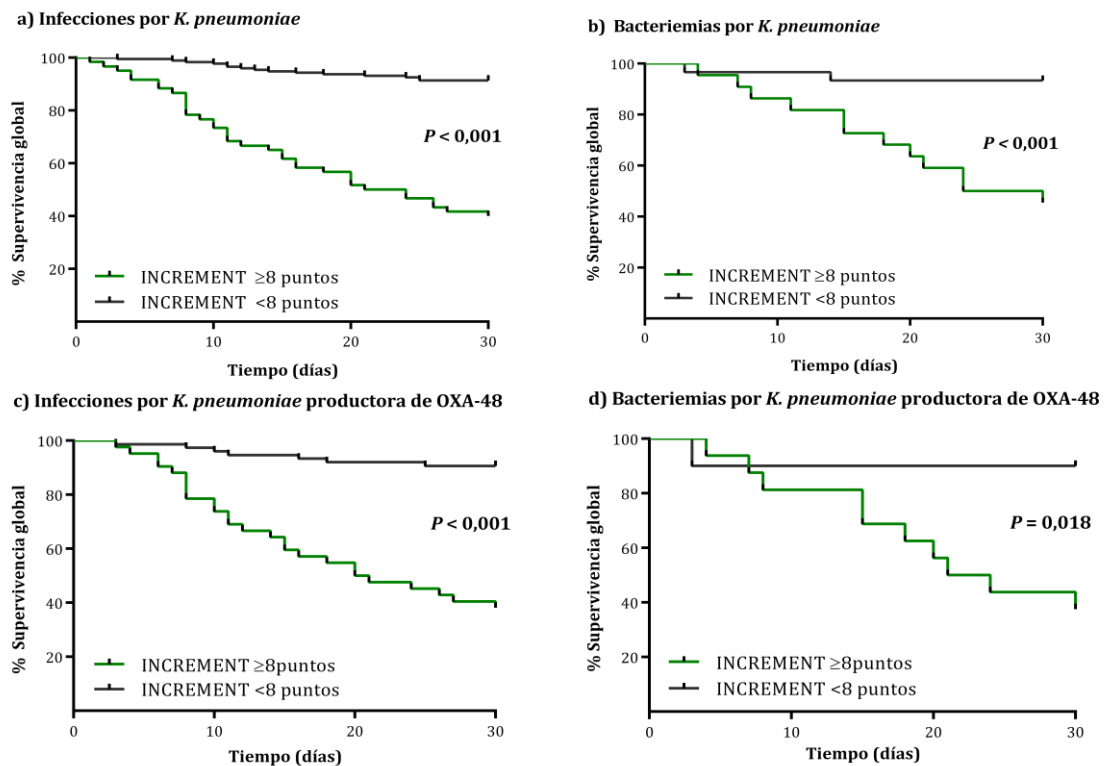
Figura 10. ABC para la escala INCREMENT para la predicción de mortalidad global a los 30 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.



Finalmente, en dentro del subgrupo de pacientes con infecciones por Kp-OXA48, las puntuaciones obtenidas también fueron superiores en aquellos con bacteriemia (mediana: 8,0 [RIQ: 3,0 - 12,0] vs. 5,0 [RIQ: 5,0 - 8,0] puntos; P -valor $\leq 0,001$) y en los que habían fallecido a los 30 días (mediana: 12,0 [RIQ: 8,0 - 14,0] vs. 3,0 [RIQ: 3,0 - 5,0]; P -valor $\leq 0,001$). Las ABC obtenidas para el total de pacientes con infección por Kp-OXA48 (0,83; IC95%: 0,745 - 0,92; P -valor $\leq 0,001$) y para los pacientes con bacteriemia (0,77; IC95%: 0,58 - 0,95; P -valor = 0,022) se muestran en la [figura 10](#). Para ambos grupos, nuevamente, también se estableció en 7,5 puntos el corte el óptimo ($S = 0,79$ y $E = 0,81$; $S = 0,91$ y $E = 0,60$; respectivamente). La tasa de mortalidad global a los 30 días en pacientes con infección por Kp-OXA48 y una

puntuación ≥ 8 fue mayor que la observada en aquellos con una puntuación < 8 (61,9% vs. 9,3%; P -valor $\leq 0,001$). Se obtuvieron resultados similares en el subgrupo con bacteriemia (62,5% vs. 10,0%; P -valor = 0,014). Las curvas Kaplan-Meier se muestran en la **figura 11** (P -valores $\leq 0,001$ y 0,018, respectivamente).

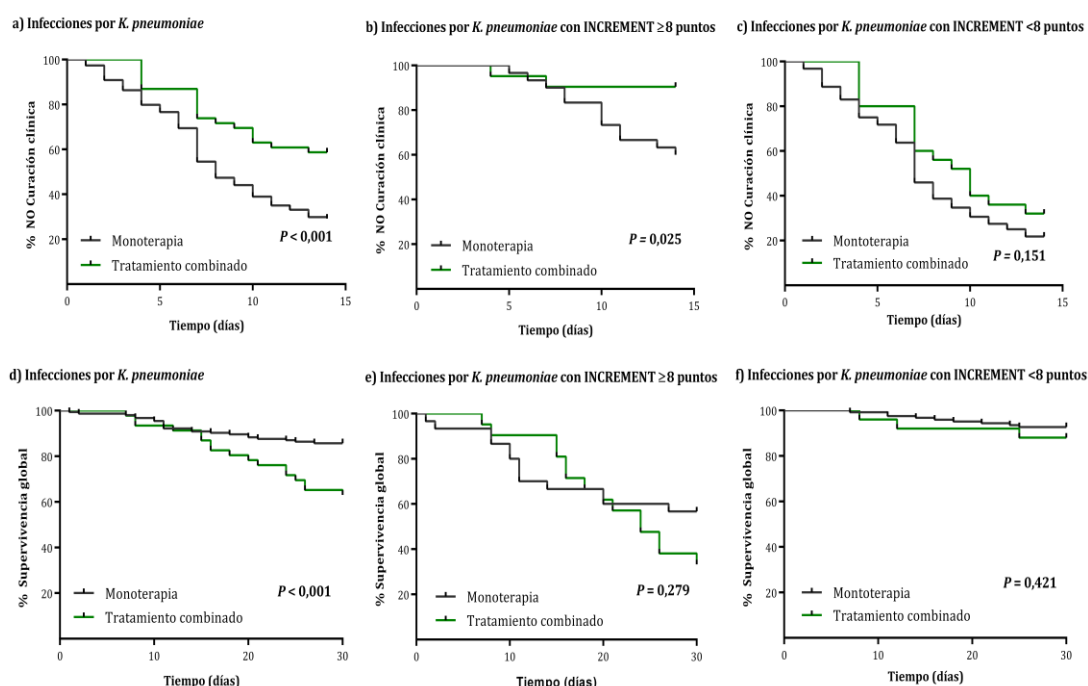
Figura 11. Curvas Kaplan-Meier para puntuaciones en la escala pronóstica INCREMENT < 8 y ≥ 8 puntos para la supervivencia global a los 30 días en las infecciones por *K. pneumoniae* y por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), tanto en el total de episodios como en el subgrupo con bacteriemia.



6.3.1.3. *Análisis del papel del tratamiento combinado en función del riesgo estimado por la escala pronóstica INCREMENT en la mortalidad global a los 30 días y la curación clínica a los 14 días.*

Doscientos pacientes recibieron tratamiento antibiótico activo *in vitro* (85,5%): 46 (23,0%) tratamiento combinado y 154 (77,7%) monoterapia. La mortalidad global a los 30 días fue mayor en el grupo de tratamiento combinado (17 [37,0%] vs. 22 [14,3%]; HR: 2,78; IC95%: 1,48 - 5,24; *P*-valor $\leq 0,001$). En el subgrupo de pacientes con riesgo elevado (≥ 8 puntos), la mortalidad también fue mayor para los pacientes que recibieron tratamiento combinado (14 [66,7%] vs. 13 [43,3%]; HR: 1,51; IC95%: 0,71 - 3,22; *P*-valor = 0,289), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se observaron resultados similares para el grupo de pacientes con menor riesgo (< 8 puntos) (3 [12,0%] vs. 9 (7,3%); HR: 1,70; IC95%: 0,46 - 6,27; *P*-valor = 0,427). De manera análoga, las tasas de curación clínica a los 14 días fueron menores para los pacientes que recibieron tratamiento combinado (19 [41,3%] vs. 109 [70,8%]; HR: 0,45; IC95%: 0,28 - 0,73; *P*-valor $\leq 0,001$). También se confirmó esta asociación en el subgrupo de riesgo elevado (≥ 8 puntos) (2 [9,5%] vs. 12 [40,0%]; HR: 0,22; IC95%: 0,05 - 0,97; *P*-valor = 0,045), pero no en el de riesgo bajo (< 8 puntos) (17 [69,0%] vs. 97 [78,2%]; HR: 0,70; IC95%: 0,42 - 1,18; *P*-valor = 0,182). Las correspondientes curvas de supervivencia se muestran en la **Figura 12**.

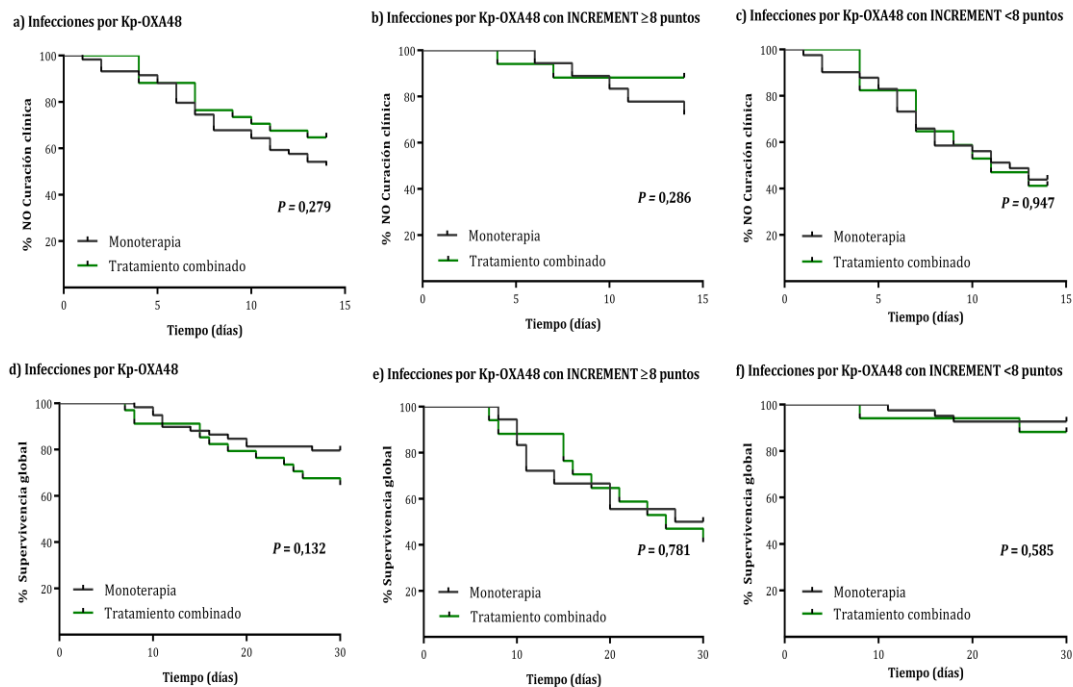
Figura 12. Curvas Kaplan-Meier para puntuaciones en la escala pronóstica INCREMENT <8 y ≥ 8 puntos para la NO curación clínica a los 14 días y para la supervivencia global a los 30 días en infecciones por *K. pneumoniae* sometidas a tratamiento combinado o monoterapia.



Al restringir el análisis a los episodios de infección por Kp-OXA48, 59 (63,4%) recibieron monoterapia y 34 (36,6%) tratamiento combinado. Hubo una tendencia hacia una mayor mortalidad global en el grupo de tratamiento combinado (12 [35,3%] vs. 12 [20,3%]; HR: 1,83; IC95%: 0,82 - 4,07; P -valor = 0,140). En el análisis por grupos de riesgo los resultados fueron similares, sin confirmar la asociación para valores de la escala INCREMENT ≥ 8 puntos (10 [58,8%] vs. 9 [50,0%]; HR: 1,14; IC95%: 0,46 - 2,80; P -valor = 0,783) o <8 puntos (2 [11,8%] vs. 3 [7,3%]; HR: 1,64; IC95%: 0,27 - 9,80; P -valor = 0,589). De igual manera, las tasas de curación clínica a los 14 días fueron menores en el grupo que recibió tratamiento combinado (12 [35,3%] vs. 28 [47,5%]), sin que dicha asociación pudiera ser confirmada en el

análisis univariante para el total de pacientes (HR: 0,70; IC95%: 0,35 - 1,37; P -valor = 0,292) o en los subgrupos de alto (2 [11,8%] vs. 5 [27,8%]; HR: 0,42; IC95%: 0,08 - 2,17; P -valor = 0,301) y bajo riesgo (10 [58,8] vs. 23 [56,1%]; HR: 1,03; IC95%: 0,49 - 2,15; P -valor = 0,949). Las respectivas curvas Kaplan-Meier de supervivencia se muestran en la **Figura 13**.

Figura 13. Curvas Kaplan-Meier para puntuaciones en la escala INCREMENT <8 y ≥ 8 puntos para la NO curación clínica a los 14 días y para la supervivencia global a los 30 días en infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48 sometidas a tratamiento combinado o monoterapia.



Kp-OXA48: *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48.

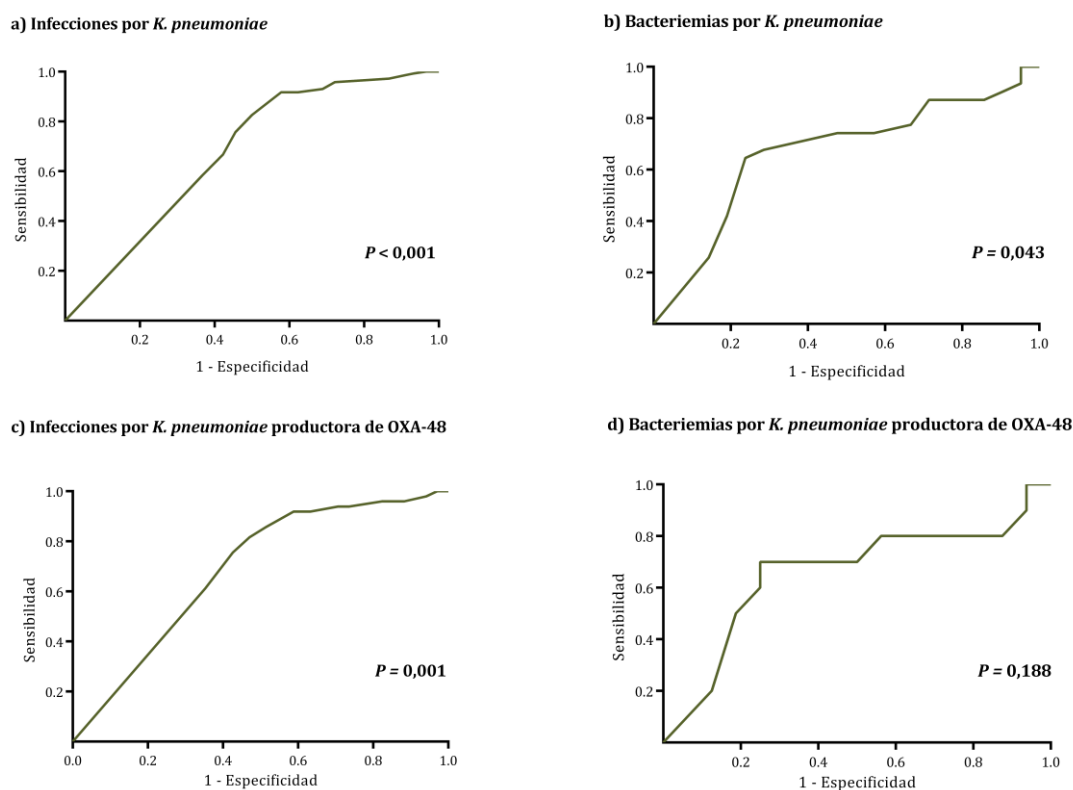
6.3.2. Validación del índice de Pitt

6.3.2.1. Validación para la curación clínica a los 14 días.

La puntuación en el índice de Pitt fue significativamente menor en las infecciones por *K. pneumoniae* que alcanzaron la curación clínica a los 14 días respecto a los que no la presentaron (mediana: 0,0 [RIQ: 0,0 - 2,0] vs. 3,5 [RIQ: 0,0 - 8,0] puntos, respectivamente; P -valor $\leq 0,001$). La correspondiente ABC se muestra en la [figura 14](#) (0,67; IC95%: 0,60 - 0,75; P -valor $\leq 0,001$). La puntuación óptima para la predicción de no curación clínica fue de 4,5 ($S = 0,42$; $E = 0,92$). Así, un total de 50 (21,4%) episodios presentaron una puntuación ≥ 5 y experimentaron una tasa de curación clínica a los 14 días significativamente menor respecto a los episodios con < 5 puntos (24,0% vs. 71,7%; P -valor $\leq 0,001$). La curva Kaplan-Meier obtenida se muestra en la [figura 15](#) (P -valor $\leq 0,001$).

Al analizar el subgrupo de pacientes con bacteriemia, los resultados fueron similares (mediana: 2,0 [RIQ: 0,0 - 6,0] vs. 5,0 [RIQ: 2,5 - 8,0] puntos; P -valor = 0,041). El ABC se muestra en la [figura 14](#) (0,67; IC95%: 0,51 - 0,82; P -valor = 0,043). La puntuación óptima para la predicción de no curación clínica en las bacteriemias fue menor respecto a la establecida para el total de infecciones (2,5 puntos; $S = 0,76$, $E = 0,65$). Veintisiete (51,9%) episodios tuvieron una puntuación ≥ 3 , y la tasa observada de curación clínica fue significativamente inferior (40,7% vs. 80,0%; P -valor = 0,005). La curva Kaplan-Meier se muestra en la [figura 15](#) (P -valor = 0,002).

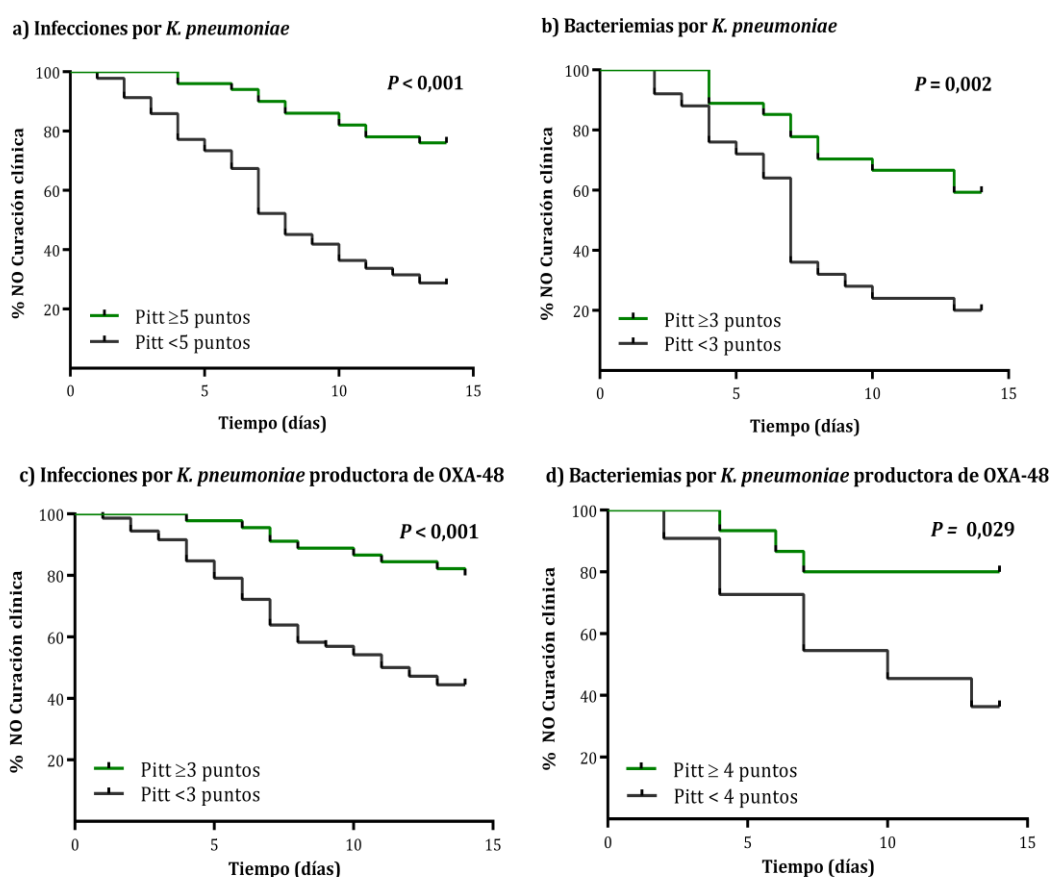
Figura 14. ABC para el índice de Pitt para la curación clínica a los 14 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.



De forma análoga a los resultados obtenidos para la escala INCREMENT, las infecciones por Kp-OXA48 presentaron mayores puntuaciones en el índice de Pitt respecto a las infecciones por Kp-no-OXA48 (mediana: 1,0 [RIQ: 0,0 - 5,5] vs. 0,0 [RIQ: 0,0 - 4,0] puntos; P -valor = 0,161). En el subgrupo de Kp-OXA48, las puntuaciones fueron mayores para los episodios con bacteriemia (mediana: 4,0 [RIQ: 1,0 - 8,0] vs. 0,0 [RIQ: 0,0 - 4,0] puntos; P -valor $\leq 0,001$) y menores para aquellos que alcanzaron la curación clínica a los 14 días (mediana: 0,0 [RIQ: 0,0 - 1,5] vs. 3,0 [RIQ: 0,0 - 8,0] puntos; P -valor $\leq 0,001$). Las ABC que se obtuvieron para ambos grupos (0,69; IC95%: 0,59 - 0,78; P -valor $\leq 0,001$; 0,66; IC95%: 0,42 - 0,89; P -valor = 0,188; respectivamente) se muestran en la [figura 14](#). Los puntos de corte

óptimos fueron de 2,5 (S = 0,53 y E= 0,83) y 3,5 puntos (S = 0,75 y E = 0,70), respectivamente. Las curvas Kaplan-Meier se muestran en la **figura 15** (P -valores $\leq 0,001$ y $0,029$; respectivamente).

Figura 15. Curvas Kaplan-Meier para diferentes puntuaciones en el índice de Pitt para la NO curación clínica los 14 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.

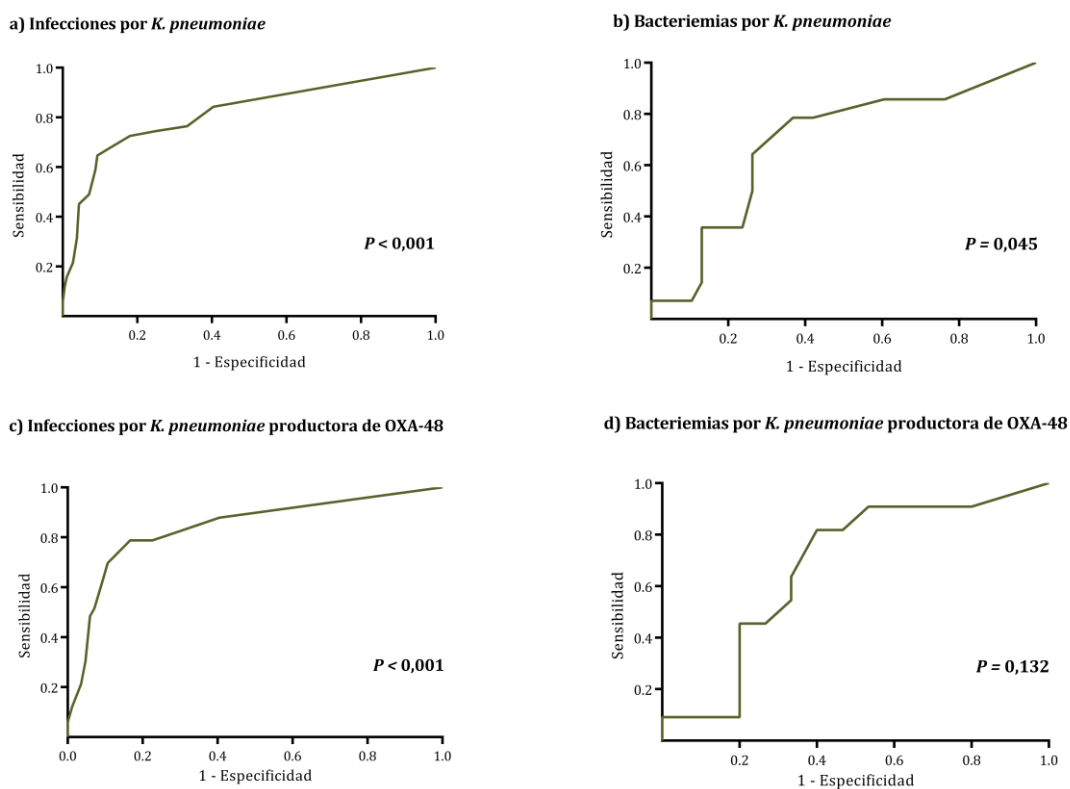


6.3.2.2. Validación para la mortalidad global a los 30 días.

La puntuación en el índice de Pitt fue mayor en los pacientes que habían fallecido por cualquier causa al día 30 respecto a los que sobrevivieron (mediana: 6,0 [RIQ: 2,0 - 9,0] vs. 0,0 [RIQ: 0,0 - 3,0] puntos; P -valor $< 0,001$). El ABC obtenida se

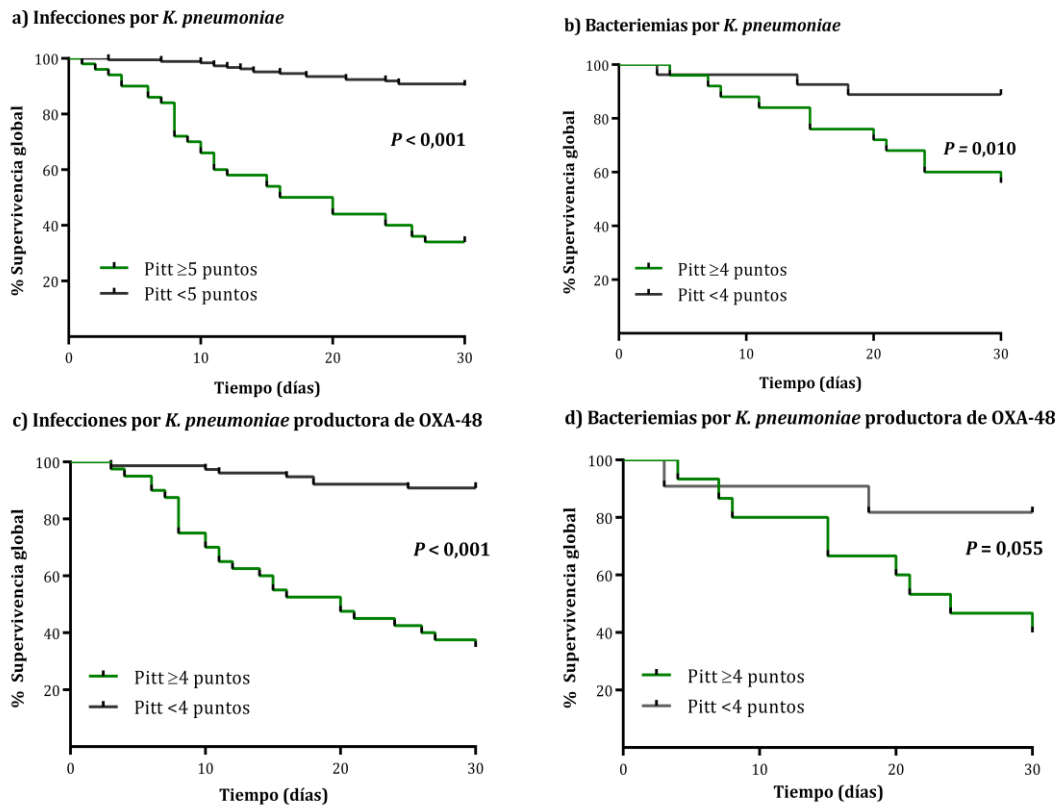
muestra en la **figura 16** (0,814; IC95%: 0,74 - 0,89; P -valor $\leq 0,001$), con un punto de corte óptimo de 4,5 puntos ($S = 0,65$; $E = 0,91$). La tasa de mortalidad fue menor para las puntuaciones < 5 (9,8% vs. 66,0%; P -valor $\leq 0,001$). La curva Kaplan-Meier se muestra en la **figura 17** (P -valor $\leq 0,001$). El análisis del subgrupo de pacientes con bacteriemia arrojó resultados similares (mediana: 5,5 [RIQ: 3,5 - 8,0] vs. 2,0 [RIQ: 0,8 - 6,3] puntos; P -valor = 0,044). El ABC se muestra en la **figura 16** (0,68; IC95%: 0,52 - 0,85; P -valor = 0,045), con un punto de corte óptimo de 3,5 puntos ($S = 0,79$, $E = 0,63$). La mortalidad a los 30 días fue mayor en las infecciones con una puntuación ≥ 4 (44,0% vs. 11,1%; P -valor = 0,012). La curva Kaplan-Meier para la mortalidad global a los 30 días se muestra en la **figura 17** (P -valor = 0,010).

Figura 16. ABC para el índice de Pitt para la mortalidad global a los 30 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.



En el subgrupo de Kp-OXA48 los resultados fueron similares para los pacientes con y sin bacteriemia (mediana: 4,0 [RIQ: 1,0 - 8,0] vs. 0,0 [RIQ: 0,0 - 4,0] puntos; P -valor $\leq 0,001$) y para los que fallecieron o sobrevivieron a los 30 días (mediana: 7,0 [RIQ: 4,0 - 9,0] vs. 0,0 [RIQ: 0,0 - 2,0] puntos; P -valor $\leq 0,001$). Las ABC para ambos subgrupos se muestran en la [figura 16](#) (0,84; IC95%: 0,75 - 0,93; P -valor $\leq 0,001$; 0,68; IC95%: 0,46 - 0,89; P -valor = 0,132; respectivamente), con un punto de corte óptimo establecido en 3,5 puntos ($S = 0,79$ y $E = 0,83$; $S = 0,82$ y $E = 0,60$). Las curvas Kaplan-Meier resultantes se muestran en la [figura 17](#) (P -valores $\leq 0,001$ y 0,055; respectivamente). De un total de 117 infecciones por Kp-OXA48, 40 (34,2%) presentaron una puntuación ≥ 4 ; su tasa de mortalidad global a los 30 días fue mayor respecto a los episodios con una puntuación < 4 (65,0% vs. 9,1%; P -valor $\leq 0,001$). Estos resultados fueron similares en los pacientes con bacteriemia (60,0% vs. 18,2%; P -valor = 0,051).

Figura 17. Curvas Kaplan-Meier para diferentes puntuaciones en el índice de Pitt para la supervivencia global a los 30 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*, en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (casos), y en el subgrupo con bacteriemia.



7- DISCUSIÓN



La presente tesis doctoral se compone de tres partes. En la primera parte se expone el análisis de una cohorte de infecciones por Kp-OXA48 en un hospital de tercer nivel con transmisión sostenida y en la que se analizaron los distintos factores pronósticos, incluido el tipo de tratamiento. En segundo lugar, se aborda el análisis del papel de la producción de carbapenemasa OXA-48 como factor pronóstico en las infecciones por *K. pneumoniae*, lo cual constituye la hipótesis y objetivo principal de la tesis. En tercer lugar, se describe el análisis del rendimiento de la escala pronóstica INCREMENT y del índice de Pitt, tanto en infecciones por Kp-OXA48 como en el total de las infecciones por *K. pneumoniae*.

La mayoría de estudios previos publicados hasta el momento se centraron fundamentalmente en infecciones por EPC tipo KPC, o bien incluyeron pacientes con cepas con mecanismos de resistencia heterogéneos (31, 39, 77, 83, 85, 102, 111, 115). De esta manera, los estudios focalizados en infecciones por Kp-OXA48 son escasos, incluyen un bajo número de pacientes (57, 107, 142-144), y en su mayor parte se centran en infecciones bacteriémicas. Por lo tanto, el presente estudio incluye una de las mayores cohortes de infecciones por Kp-OXA48 publicadas hasta la fecha (202) ([Anexo 2](#)). En este sentido, si bien las EPC más frecuentes en Europa y Estados Unidos son productoras de KPC (9, 40, 41, 43, 48), se ha constatado la expansión de *K. pneumoniae* productora de OXA-48 (35, 48, 49, 51, 52, 54), de manera que ya es la carbapenemasa más frecuente en algunos países europeos (48), y, en concreto, en España (61-63). En nuestro centro, desde 2013 el tipo clonal más frecuente entre los aislamientos de EPC es la secuencia coproductora de *bla*_{OXA-48} y *bla*_{CTX-M-15} tipo 11 (ST11) (176). Estos datos son similares a los descritos por otros autores en España (62, 66, 203), si bien las experiencias en otros países muestran menores proporciones del clon ST11 y de OXA-48 (204, 205). Estos datos avalan la

capacidad de diseminación de la Kp-OXA48 (25), así como la elevada transmisibilidad del clon ST11 (62, 67, 68).

Un primer dato relevante en el análisis de la cohorte Kp-OXA48 es el curso grave de estas infecciones, de manera que en más de un tercio de los casos se presentaron como sepsis o shock séptico, y asociaron una mortalidad global a los 30 días cercana al 30%. En estudios previos que incluían de forma exclusiva o mayoritaria infecciones por Kp-OXA48, las tasas de mortalidad oscilaron entre el 20-25% (60) y el 40-45% (57, 143). Tal variabilidad puede explicarse por la diferente prevalencia de bacteriemia (desde 10,3% hasta 37,1%) y de sepsis o shock séptico entre los distintos estudios. En nuestra cohorte, hasta el 22,2% de todas las infecciones por Kp-OXA48 fueron bacteriémicas, con una mortalidad a los 30 días del 42,3% que resulta concordante con lo descrito en otros trabajos (57, 101, 142, 144). En este sentido, la bacteriemia y la presencia de sepsis al inicio del síndrome infeccioso se mantuvieron asociados en el análisis multivariante a peores resultados clínicos, tanto en términos de mortalidad global como atribuible, así como de fracaso terapéutico. Dichos resultados son similares a los publicados para infecciones por ERC y EPC predominantemente productoras de KPC (98, 100, 102, 120). En nuestra cohorte, las infecciones de tracto respiratorio inferior se asociaron con peores resultados, mientras que la bacteriemia relacionada con catéter intravascular y la ITU presentaron mayores tasas de curación clínica. Dichos resultados son igualmente similares a los comunicados en otros estudios centrados en infecciones por Kp-OXA48 (107, 144), así como ERC y EPC no OXA-48 (100, 103, 104). Por otro lado, la tasa de recurrencia a los 90 días en la cohorte de Kp-OXA48 es inferior a las comunicadas por otros autores (206). Aunque sólo se detectaron como factores de riesgo independientes asociados a la recidiva la enfermedad renal crónica y la

enfermedad tumoral, y como factor protector la diabetes mellitus, es probable que el control adecuado de foco desempeñe un papel muy relevante en este desenlace.

Con respecto al manejo terapéutico, el control del foco se asoció con una mayor supervivencia en infecciones por Kp-OXA48, lo que es comparable a experiencias previas en infecciones bacteriémicas por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos (83, 98, 99, 101, 104, 207). De la misma manera, el control de foco se identificó en nuestro estudio como factor protector para el fracaso terapéutico. La administración precoz de un régimen antimicrobiano adecuado se asocia a un mejor resultado clínico, en particular en pacientes con infecciones graves por EPC (31, 39, 77, 83, 102, 111, 115). Así, el uso de tratamiento empírico combinado aumenta las probabilidades de administrar al menos un agente activo *in vitro* (116), logrando un efecto sinérgico y previniéndose la inducción de resistencias (117-119). En el caso de las infecciones por Kp-OXA48, los resultados aportados por otros estudios confirman que el retraso en el tratamiento, de manera similar a las producidas por EPC tipo KPC, se asocia con menor mortalidad (142, 144). La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento precoz con al menos un antibiótico activo, principalmente carbapenémicos, lo que se tradujo a un beneficio clínico en términos de curación clínica y supervivencia a los 30 días. A este respecto, el tratamiento empírico óptimo no estaba bien definido antes de la irrupción de los nuevos antimicrobianos. Nuestros resultados confirman que el tratamiento combinado empírico aumenta las opciones de recibir tratamiento adecuado desde el punto de vista de su actividad *in vitro*, de tal manera que la administración de tratamiento activo *in vitro* dentro de los primeros 5 días del inicio del síndrome infeccioso se asocia a una mejor tasa de supervivencia. Las guías actuales recomiendan que las decisiones de tratamiento empírico deben guiarse por el riesgo

de determinados microorganismos (especialmente multirresistentes), el origen de la infección, la gravedad, y determinadas condiciones específicas del paciente, como son la alergia a medicamentos, la presencia de insuficiencia renal o los factores que afecten a la farmacodinámica de los antimicrobianos (141, 154). Existe una vasta literatura en los últimos años que avala la eficacia de CAZ-AVI en el tratamiento de las infecciones por Kp-OXA48 (39, 208, 209). No obstante, la emergencia de resistencia a este agente (160, 210-213) implica la necesidad de realizar un uso juicioso en el contexto del tratamiento empírico, y obliga a considerar otros esquemas clásicos como opciones en el caso de infecciones menos graves (141, 154). Así mismo, la circulación de distintos tipos de carbapenemasas en un mismo lugar geográfico y la coproducción de carbapenemasas por la misma enterobacteria (44-47, 214, 215) exigen la individualización de las pautas de tratamiento empírico.

Cabe reseñar que a lo largo del periodo de reclutamiento del presente estudio el tipo de tratamiento empírico no estaba bien definido y que los nuevos antimicrobianos, entre los que se incluye CAZ-AVI, no estaban disponibles en la práctica clínica habitual. Por ellos, únicamente dos pacientes recibieron este tratamiento, lo que constituye una limitación importante. A este respecto, se ha descrito la emergencia de resistencia a CAZ-AVI (160, 210-213), tanto durante el tratamiento (148, 151, 213, 216) como *de novo* (150, 160, 210-212), e incluso de manera concreta en el caso de infecciones por Kp-OXA48 (217, 218). Los resultados de nuestro estudio en cuanto a la eficacia de los distintos regímenes son una información relevante, ya que en determinadas circunstancias es posible que sea necesario recurrir a esquemas alternativos a CAZ-AVI (141, 154).

En el caso del tratamiento dirigido, una vez confirmada la sensibilidad *in vitro*, CAZ-AVI es el tratamiento de elección para los pacientes con infecciones por

Kp-OXA48 (9, 39, 141, 145, 150-152, 154, 155, 208, 209, 219), si bien su empleo dentro de esquemas terapéuticos combinados no muestra ventajas respecto a su empleo en monoterapia (150, 151, 155, 208, 219). En los estudios previos a la introducción de CAZ-AVI, la terapia combinada basada en carbapenémicos demostró ser eficaz en el tratamiento de las infecciones por EPC (99, 102, 104, 120, 143, 220), especialmente en los pacientes más graves (98, 106, 110), y de manera concreta en las infecciones respiratorias y las bacteriemias (128), aunque algunos otros estudios describen resultados contradictorios (28). Este papel protector del tratamiento combinado basado en carbapenémicos es mayor si se emplean dosis elevadas (106) y en caso de CMI bajas (<8 mg/dL) a meropenem (95, 98, 120, 125), aunque algunos estudios han sugerido que el tratamiento con dosis elevadas de meropenem puede ser eficaz incluso en infecciones por ERC con valores de CMI elevados (97, 106, 126, 127). Así, y tras los estudios clínicos publicados a raíz de la comercialización de los nuevos fármacos, las guías únicamente recomiendan la terapia de combinación basada en carbapenémicos si se utiliza meropenem en infusión prolongada a dosis elevadas y el valor de CMI es ≤ 8 mg/L (141, 154). No obstante, los escasos estudios publicados específicamente en Kp-OXA48 no han podido confirmar la ventaja de dicho régimen (142-144). En el presente estudio, tampoco hemos observado un beneficio clínico para agregar un segundo agente en un régimen de combinación dirigido. Nuestros datos sugieren, aunque no alcanzaron la significación estadística, que el tratamiento en monoterapia con carbapenémicos podría ser una alternativa, incluso con valores de CMI a meropenem >4 mg/L. En este caso, los datos son mejores para la utilización de meropenem en perfusión extendida. Por otro lado, en nuestra cohorte, más de la mitad de los aislamientos de Kp-OXA48 fueron resistentes a colistina, similar a las

tasas comunicadas en otros estudios (39). Si bien existen datos publicados que avalan su uso en el seno del tratamiento combinado en este tipo de infecciones (99, 104, 105, 120, 129, 142), dado que su utilización en monoterapia se asocia a mayor mortalidad (39, 128), no hemos podido detectar un beneficio en los pacientes que recibieron este tipo de tratamiento. Tampoco hemos podido demostrar un papel beneficioso para la tigeciclina. En este último caso, existen estudios que proponen el uso de tigeciclina a dosis elevadas dentro del tratamiento combinado con carbapenémicos, especialmente en neumonía asociada a la ventilación mecánica (131, 221, 222), aunque otros autores han publicado resultados contradictorios a este respecto (132, 223, 224). Finalmente, existen numerosos estudios *in vitro* que avalan el papel sinérgico de los aminoglucósidos en el tratamiento combinado (133, 134, 225). Además, algunos estudios clínicos han señalado que estos agentes pueden ser efectivos en el tratamiento de las infecciones por EPC (28, 98, 119, 133, 134), especialmente en el caso de la infección urinaria, y que su uso combinado con meropenem es superior a la combinación con tigeciclina (226, 227), incluso en infecciones por Kp-OXA48 resistente a colistina (107). En la presente cohorte, y según los valores de CMI disponibles, amikacina fue el agente que más frecuentemente pudo ser considerado como activo *in vitro*, seguido de meropenem o imipenem. Sin embargo, y al igual que lo mencionado previamente para los regímenes que incluían colistina y tigeciclina, en virtud de la heterogenicidad de los tratamientos empleados y el bajo número de episodios con cada tipo de tratamiento, no hemos podido demostrar una asociación entre los resultados y el uso de aminoglucósidos. Finalmente, cabe mencionar que si bien algunos estudios han sugerido un papel beneficioso del uso de terapias dobles de carbapenémicos en el tratamiento de infecciones por ERC (135-138, 228), sus resultados, dado el bajo

número de pacientes incluidos, deben ser interpretados con cautela. En nuestra cohorte, ningún paciente recibió tratamiento basado en un régimen de doble carbapenémico.

En resumen, en el momento actual la monoterapia con CAZ-AVI es el tratamiento de elección para las infecciones graves por Kp-OXA48 (145-153, 155), si bien los regímenes basados en carbapenémicos y los aminoglucósidos pueden ser una alternativa terapéutica (141, 154). En cuanto a los otros nuevos antimicrobianos, meropenem-vaborbactam no es activo frente a carbapenemasas tipo D (229-231), en tanto que imipenem-relebactam presenta escasa actividad frente a la carbapenemasa OXA-48 (232-235). Existen muy pocos datos clínicos, por el momento, que avalen su uso en infecciones por ERC (149). Por otro lado, cefiderocol mantiene una elevada actividad frente a carbapenemasa OXA-48 y metalo- β -lactamasas (49, 236, 237). Aunque los datos publicados referentes a su eficacia clínica son contradictorios (238), las guías americanas y europeas lo consideran como una opción en caso de resistencia a otras alternativas, especialmente para infecciones por EPC tipo metalo- β -lactamasas (141, 154). La combinación entre CAZ-AVI y aztreonam presenta actividad *in vitro* frente a algunos productores de metalo- β -lactamasas (156, 157), y ya hay datos clínicos publicados que apoyan el uso de ambos fármacos en combinación (158, 159). Finalmente, plazomicina, puede ser una alternativa a los aminoglucósidos en casos de ITU por ERC, especialmente en el caso de resistencia a amikacina (239).

Por otro lado, y en línea con la hipótesis de la presente tesis doctoral, la mayor parte de la literatura publicada confirma la mayor mortalidad asociada a las ERC respecto a los Enterobacterales sensibles a carbapenémicos (79, 80, 82, 101, 104, 120). Estos estudios se han centrado fundamentalmente en EPC tipo KPC. En el

caso de las infecciones por Kp-OXA48, las tasas de mortalidad comunicadas por algunos estudios son similares a las de otras ERC (142-144), mientras que en otros estudios éstas son superiores a las atribuidas a EPC tipo KPC (39, 108), especialmente en el caso de infecciones por el clon ST101 (240). Estos resultados deben interpretarse con cautela debido al escaso número infecciones por Kp-OXA48 incluidos. Además, no se analizó de forma específica el impacto pronóstico de la carbapenemasa OXA-48. En este sentido, el presente estudio incluyó un amplio número de pacientes con infecciones por Kp-OXA48 y los resultados han confirmado el papel de esta enzima como factor pronóstico independiente para las infecciones por *K. pneumoniae*, fundamentalmente en términos de curación clínica, pero también de mortalidad por todas las causas. Dicha asociación, de una manera secundaria, no pudo ser confirmada para la recidiva a los 90 días ([Anexo 1](#)). A este respecto, cabe destacar que incluimos tanto infecciones bacteriémicas (22,2% de los episodios) como no bacteriémicas, lo que refleja un escenario similar al de la práctica clínica habitual.

Por otro lado, todos los estudios sobre infecciones por ERC o EPC deben ser interpretados de manera adecuada, en virtud del contexto clínico y epidemiológico. Las infecciones por ERC conllevan una mayor mortalidad (27, 31, 37, 114, 165). De igual forma, los pacientes presentan un índice de comorbilidad más alto que aquellos infectados con bacterias sensibles, lo que conlleva un peor pronóstico. Sin embargo, la gravedad de las enfermedades subyacentes no ha sido considerada en muchos estudios de manera consistente (112), y en los casos en los que se analiza específicamente el impacto de esta comorbilidad, los resultados han sido contradictorios. Así, en algunos estudios, tras el ajuste multivariante, la resistencia a carbapenémicos se mantiene como factor independiente (98, 120), mientras que,

en otros, en los que existe un mejor ajuste y emparejamiento por la comorbilidad basal de los pacientes, no se identificó esta asociación (27, 82, 88, 167, 168). De esta manera, algunos estudios especialmente bien diseñados gradúan el peso de la comorbilidad por encima de la resistencia carbapenémicos como factor pronóstico en estas infecciones (27, 37), aunque la mayoría incluyen infecciones con mecanismos de resistencia heterogéneos o bien exclusivamente en EPC tipo KPC o metalo- β -lactamasas. Estos datos nos indican que, a la hora de evaluar a la carbapenemasa como factor pronóstico o de virulencia, deben ser evaluados con cautela ya desde la fase de diseño del estudio los potenciales factores confusores vinculados a la comorbilidad y a la gravedad de los procesos intercurrentes. Por ello, en el diseño del proyecto de la presente tesis doctoral se determinó el emparejamiento de una cohorte de casos (infecciones por Kp-OXA48) con los controles (infecciones por Kp-no-OXA48) a partir de una serie de factores clínicos relevantes asociados tanto a la gravedad del episodio (como son el tipo de foco o la existencia de bacteriemia asociada) como a las potenciales comorbilidades del paciente (sala de hospitalización y la manipulación previa). Como resultado, ambos grupos fueron esencialmente comparables en términos de comorbilidades evaluadas por los índices de Charlson y de McCabe. La mediana del número de días de hospitalización previa fue mayor para los casos de Kp-OXA48, si bien no pudo confirmarse dicha asociación en el análisis. Así mismo, un pronóstico vital menor de 5 años estimado por el índice McCabe se mantuvo en el análisis tanto univariante como multivariante para la curación clínica y la mortalidad, así como la edad para la mortalidad global y atribuible a los 30 días. Tras el ajuste por estas variables en el análisis multivariante, la producción de OXA-48 permaneció asociada de manera independiente en el modelo final con la ausencia de curación clínica el día 14, y

estuvo cerca de la significación estadística para la mortalidad por todas las causas el día 30, así como para el fracaso terapéutico y la mortalidad atribuible a los 30 días. Por otro lado, la sepsis y el shock séptico fueron más frecuentes en las infecciones por Kp-OXA48, como también se ha observado en otros estudios (170). En conjunto, estos hallazgos sugieren una mayor virulencia asociada con la producción de carbapenemasa de tipo OXA-48 en las infecciones por *K. pneumoniae* incluso después del ajuste por los desequilibrios clínicos iniciales.

Si bien el presente estudio sugiere una mayor virulencia asociada a la carbapenemasa OXA-48, las experiencias publicadas hasta el momento ofrecen resultados contradictorios. Algunos trabajos en modelos murinos han mostrado que la adquisición del gen *bla_{OXA-48}* se acompaña de la acumulación de factores de virulencia (241, 242), aunque otros autores también han comunicado resultados contrarios en los modelos *in vitro* (169, 243). De la misma manera, algunos autores relacionan la elevada transmisibilidad clonal con una pérdida de virulencia (243). Algunos estudios sugieren un incremento de mortalidad acorde al incremento en la CMI a carbapenémicos (107, 171, 172), pero ninguno de ellos desglosa este papel de la CMI de manera independiente de la expresión de carbapenemasa, y ninguno de ellos se centra en infecciones por Kp-OXA48. Otros autores han sugerido una mayor mortalidad para las infecciones por EPC que albergan el gen *bla_{KPC}* en comparación con los aislamientos de EPC en los que la resistencia a los carbapenémicos está mediada por la producción de BLEE y/o cefalosporinasas de tipo AmpC, combinadas con permeabilidad de membrana alterada (173). De igual manera, otros autores demuestran mayor mortalidad para las infecciones por EPC tipo KPC frente a productoras de BLEE (170)(114, 174, 175). A este respecto, cabe mencionar que en la presente experiencia la mayoría de los aislados de Kp-OXA48 mostraron un perfil

fenotípico compatible con la expresión de BLEE. Se ha demostrado que la mayoría de los aislados productores de OXA-48 también producen CTX-M-15 independientemente de su relación clonal, lo que contribuye a reducir aún más las opciones terapéuticas (56, 57, 142, 144) y, finalmente, a empeorar los resultados clínicos (37, 244). Dado que expresión fenotípica de BLEE puede servir como un factor de confusión potencial, hemos intentado ajustar por esta variable en el análisis multivariante. De hecho, la presencia de un fenotipo compatible con la producción de BLEE se identificó como un factor independiente de ausencia de curación clínica en el día 14. Si bien la expresión fenotípica de BLEE se ha mostrado asociado al análisis univariante tanto de mortalidad global como atribuible a la infección a los 30 días y al fracaso terapéutico, esta asociación no se mantuvo en los modelos finales derivados del análisis multivariante.

Otro factor que puede actuar como potencial confusor es el tratamiento adecuado. Es bien conocido que los pacientes con infecciones por EPC tienen menos probabilidades de recibir un tratamiento adecuado, circunstancia que se ha asociado consistentemente en la literatura con un peor pronóstico (27, 31, 80, 107, 115, 165). Aunque algunos autores han sugerido que la inadecuación de la terapia y la virulencia intrínseca atribuible a los aislamientos de EPC pueden actuar como factores sinérgicos que contribuyen a aumentar las tasas de mortalidad (31, 166), la elección del tratamiento antibiótico se considera comúnmente como el determinante clave (31, 112, 114, 166). Además, el abordaje terapéutico clásico de las infecciones por EPC a menudo se basa en agentes potencialmente nefrotóxicos como los aminoglucósidos o la colistina (171). Nuestro estudio confirma que tanto la terapia antimicrobiana no activa como la producción de carbapenemasas OXA-48 ejercen un impacto deletéreo independiente sobre el resultado de las infecciones

por *K. pneumoniae*. El tratamiento con dos agentes activos *in vitro* se asoció a peores resultados en el análisis univariante, si bien dicha asociación no se pudo confirmar en el análisis multivariante. Estos resultados pueden resultar contradictorios con algunos de los publicados previamente (referencias a tratamientos combinados), aunque existen algunas experiencias similares (110). De esta manera, no podemos obtener conclusiones relevantes a este respecto dado que los datos obtenidos sugieren la existencia de potenciales confusores que dificultan la interpretación del papel de la terapia combinada, como pueden ser la mayor frecuencia en el uso de agentes nefrotóxicos y la mayor gravedad basal. Así mismo, dado que actualmente el tratamiento de elección es CAZ-AVI, o cefiderocol como alternativa en caso de resistencia (141, 154), los resultados del presente estudio deben ser interpretados con cautela.

La escala pronóstica INCREMENT ha demostrado ser una herramienta útil en la estratificación del riesgo de mortalidad global a los 14 días en las infecciones por EPC (108). Ha sido validada externamente, fundamentalmente en cohortes de infección por EPC KPC, tanto de manera global (97) como en infecciones bacteriémicas, e incluso en infecciones resistentes también a colistina (109). También ha sido validada en pacientes de UCI (207) y en aquellos con infecciones por ERC tratadas con CAZ-AVI (245). El punto de corte para clasificar a los pacientes como de bajo o alto riesgo ha sido establecido en la mayoría de los estudios en 8 puntos (97, 108, 109). En el caso de las infecciones por ERC no productoras de carbapenemasas algunos autores han elevado este punto de corte hasta 11 puntos (245), lo que se justifica por la menor mortalidad y mayor heterogenicidad en las infecciones por ERC respecto a las EPC (173). En el caso de las infecciones por EPC OXA-48, los datos disponibles en la literatura son más limitados. Un estudio reciente

en infecciones por *K. pneumoniae* (que incluyó 44 casos de bacteriemia por Kp-OXA48) estableció en 7 puntos el corte óptimo para la predicción de mortalidad a los 14 días. Sin embargo, no se analizó de manera concreta el rendimiento de la escala pronóstica INCREMENT en las bacteriemias por Kp-OXA48 ni logró confirmar que la resistencia a carbapenémicos o el tratamiento inadecuado actuaran como factores de riesgo de mortalidad (246). De la misma manera, otros autores han confirmado que la puntuación en la escala pronóstica INCREMENT se asocia de manera independiente con peores resultados en infecciones por Kp-OXA48, pero no analizan específicamente su rendimiento en este contexto (247), e incluso se ha propuesto como punto de corte el de 8 puntos (248). En el presente estudio, el número de pacientes incluidos fue elevado, y se confirmó que la puntuación de 8 presenta una combinación óptima de sensibilidad y especificidad, tanto para las infecciones por *K. pneumoniae* de manera global como para las causadas por Kp-OXA48 o las bacteriemias. En el análisis se desprende un mejor rendimiento de la escala pronóstica INCREMENT como herramienta de estratificación de riesgo de mortalidad respecto a la curación clínica, en términos de mayor sensibilidad y especificidad, especialmente si existe bacteriemia asociada, tanto en las infecciones por *K. pneumoniae* como por Kp-OXA48. De igual manera, los resultados del ABC fueron comparables a los comunicados en estudios previos centrados en infecciones por EPC tipo KPC (97, 107, 108). De igual manera, estudios similares muestran buena capacidad predictiva para el índice de Pitt en infecciones por ERC, incluso comparables a la obtenida con la escala INCREMENT (245), e infecciones no bacteriémicas (249). También en el presente estudio el rendimiento del índice de Pitt se reveló como adecuado, y el punto de corte óptimo fue similar al establecido por otros autores (245, 249). En este sentido, tanto la escala pronóstica INCREMENT

como el índice de Pitt podrían ser útiles en la evaluación del riesgo y gravedad en infecciones producidas por *K. pneumoniae* en general y Kp-OXA48 en particular.

Para finalizar, algunos estudios proponen el tratamiento combinado en aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad (puntuaciones en la escala INCREMENT ≥ 8) (97, 109, 110, 250), si bien subyace cierta polémica al respecto (248). En nuestro estudio, el tratamiento combinado se asoció con peores resultados clínicos en términos de mortalidad global a los 30 días y curación clínica a los 14 días en infecciones por *K. pneumoniae*, tanto en el total (casos y controles) como en las infecciones por Kp-OXA48, si bien en el análisis específico no se alcanzó la significación estadística. Estos resultados fueron incluso más evidentes para el grupo con una puntuación de INCREMENT ≥ 8 . Estos resultados aparentemente contraintuitivos podrían explicarse, como se ha mencionado, por el potencial papel confusor tanto de la gravedad asociada al síndrome clínico como de la comorbilidad, de tal manera que los pacientes más graves reciben más frecuentemente tratamiento combinado con varios fármacos y en mayor medida antibióticos nefrotóxicos (confusión por indicación). En este contexto, no podemos establecer conclusiones a favor ni en contra del tratamiento combinado, máxime cuando existen numerosos datos en la literatura previa que avalan su uso en el grupo de pacientes de mayor riesgo (110). Una vez más, la información en este sentido debe ser reevaluada tras la irrupción de CAZ-AVI como el tratamiento de elección de estas infecciones, particularmente si se tiene en cuenta que los datos disponibles hasta el momento no avalan su uso de rutina en forma de tratamiento combinado (150, 151, 154, 155, 208, 219).

La presente tesis presenta algunas limitaciones, algunas de las cuales ya se han ido mencionando. Se debe destacar que, debido a la naturaleza observacional,

no se puede descartar el efecto de las variables potencialmente confusoras no identificadas en la fase de diseño del estudio. La evaluación precisa de algunas variables, como del papel de la duración de la hospitalización, no es sencilla debido a su estrecha asociación con el riesgo de colonización e infección por microorganismos multirresistentes (251). Aunque se ha realizado un gran esfuerzo para minimizar a través del proceso de emparejamiento el efecto de la posible confusión derivada de las diferencias iniciales en los síndromes clínicos y la carga de comorbilidad, algunas variables relevantes (como la edad o la adecuación de la terapia) no estaban equilibradas entre los grupos. Sin embargo, el ajuste multivariante confirmó el impacto independiente de la carbapenemasa OXA-48 sobre las probabilidades de curación clínica, si bien su contribución relativa a la mortalidad por todas las causas a 30 días fue menos evidente. Es probable que el peso pronóstico de las variables que reflejan la carga de comorbilidad y la fragilidad del paciente haya atenuado el derivado de la virulencia intrínseca de los aislamientos productores de carbapenemasas, o bien que el papel pronóstico de la propia carbapenemasa sea más relevante al inicio de la infección y su efecto se diluya progresivamente por la acción de otros factores. Por lo tanto, es posible que el papel de OXA-48 hubiera sido más discernible en términos de mortalidad temprana atribuible a la infección. Por otro lado, nuestro estudio ejemplifica cómo, a pesar del esfuerzo realizado en el diseño del estudio, que ha conllevado un emparejamiento riguroso, la confusión residual en los estudios clínicos sobre infecciones multirresistentes es muy difícil de eliminar. Así mismo, se incluyeron los casos de infecciones por Kp-OXA48 diagnosticados hasta diciembre de 2016, por lo que sólo un muy reducido número de pacientes fueron tratados con CAZ-AVI como terapia de rescate. Por lo tanto, la cohorte presenta un tratamiento considerado

como subóptimo respecto a lo recomendado actualmente. Se debe además mencionar que los pacientes que recibieron monoterapia pudieron haber sido seleccionados sobre la base de presentación clínica menos grave o la presencia de focos de infección de menor riesgo (como ITU o la bacteriemia relacionada con catéter). La heterogeneidad en los regímenes terapéuticos empleados puede haber contribuido a diluir la ventaja potencial (si la hubiera habido) de algunos regímenes, como aquellos basados en carbapenémicos o los que incluyen un aminoglucósido. Por otro lado, dado que el presente estudio se ha centrado en los determinantes clínicos y terapéuticos, no se han incluido datos sobre la epidemiología molecular de las infecciones por Kp-OXA48. Sin embargo, no deben esperarse grandes diferencias en la prevalencia de genes *bla* entre los aislamientos incluidos (de junio de 2013 a diciembre de 2016) y lo reportado previamente en nuestra institución entre enero de 2009 y febrero de 2014 (176). Finalmente, el diseño unicéntrico de nuestro estudio limita su generalización a otros entornos con epidemiología similar y transmisión sostenida de OXA-48.

8. CONCLUSIONES



1. Nuestro estudio sugiere un papel pronóstico independiente para la producción de carbapenemasas OXA-48 en infecciones por *K. pneumoniae*, lo que confirma la hipótesis en la que se fundamentó el presente estudio. Las infecciones por Kp-OXA48 se asocian a una mayor gravedad y peores resultados en comparación a las producidas por cepas de *K. pneumoniae* no productoras de OXA-48, independientemente del tipo de infección, de la carga de comorbilidad, de la complejidad del paciente y de la elección de la terapia.
2. El análisis de una amplia cohorte de pacientes con infección por Kp-OXA48 nos permite determinar los siguientes factores pronósticos: la presentación como sepsis o shock séptico reduce las probabilidades de curación clínica en el día 14, mientras que la infección del tracto respiratorio inferior, la bacteriemia y la ausencia de tratamiento adecuado se asocian con una mayor mortalidad global a los 30 días. Por el contrario, la adecuación del tratamiento temprano, el foco urinario y la bacteriemia relacionada con catéter son predictivos de la curación clínica, en tanto que el control de foco desempeña un papel análogo para la mortalidad global a los 30 días.
3. Aunque aún no se ha podido determinar cuál es el abordaje óptimo en la infección por Kp-OXA48, no se ha observado un beneficio aparente derivado del uso de la terapia antimicrobiana combinada como tratamiento dirigido. Dadas las limitaciones del presente estudio observacional, cualquier conclusión sobre este punto debe tomarse con cautela.
4. La escala pronóstica INCREMENT presenta una buena correlación tanto con la curación clínica al día 14 como con la mortalidad global a los 30 días en la infección por *K. pneumoniae*, especialmente por Kp-OXA48 y las que cursan con bacteriemia. No hemos podido confirmar los resultados previos que

avalan la utilización de tratamiento combinado activo, en ausencia de CAZ-AVI, para los pacientes de alto riesgo de acuerdo a la presencia de puntuaciones elevadas en la escala pronóstica INCREMENT.

5. El índice de Pitt constituye una herramienta útil en la estimación inicial del riesgo de muerte en la infección por *K. pneumoniae*.

9. COROLARIO



Las infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48 (Kp-OXA48) conllevan un peor pronóstico respecto a las producidas por cepas de *K. pneumoniae* no productora de carbapenemasa OXA-48 (Kp-no-OXA48), incluso tras ajustar por el foco de la infección y otros factores con potencial impacto pronóstico.

10.REFERENCIAS



1. Prevention CfDca. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE): November 2015 update - CRE toolkit, 2015. 2015 [Available from: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/creguidance-508.pdf>].
2. Shropshire WC, Aitken SL, Pifer R, Kim J, Bhatti MM, Li X, et al. IS26-mediated amplification of blaOXA-1 and blaCTX-M-15 with concurrent outer membrane porin disruption associated with de novo carbapenem resistance in a recurrent bacteraemia cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(2):385-95.
3. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980;289(1036):321-31.
4. Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, Park KS, Karim AM, Lee CR, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):9654-92.
5. Lee JH, LaSH. Carbapenem Resistance in Gram-negative Pathogens: Emerging Non-metallo-carbapenemases. *Research Journal of Microbiology.* 2006;1(1):1-22.
6. Thomson KS. Extended-spectrum-beta-lactamase, AmpC, and Carbapenemase issues. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1019-25.
7. Henriques I, Moura A, Alves A, Saavedra MJ, Correia A. Molecular characterization of a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, SFC-1, from *Serratia fonticola* UTAD54. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):2321-4.
8. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front Microbiol.* 2016;7:895.
9. de Jonge BL, Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Sahm DF, Nichols WW. In Vitro Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam of Carbapenem-Nonsusceptible Enterobacteriaceae Isolates Collected during the INFORM Global Surveillance Study (2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3163-9.
10. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):785-96.
11. Palzkill T. Metallo-beta-lactamase structure and function. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1277:91-104.
12. Kazi M, Drego L, Nikam C, Ajbani K, Soman R, Shetty A, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at a tertiary care laboratory in Mumbai. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(3):467-72.
13. Dash N, Panigrahi D, Zarouni MA, Darwish D, Ghazawi A, Sonnevend A, et al. High incidence of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Sharjah, United Arab Emirates. *Microb Drug Resist.* 2014;20(1):52-6.

14. Mammeri H, Guillon H, Eb F, Nordmann P. Phenotypic and biochemical comparison of the carbapenem-hydrolyzing activities of five plasmid-borne AmpC beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4556-60.
15. Lee CH, Hsieh CC, Hong MY, Hung YP, Ko WC, Lee CC. Comparing the therapeutic efficacies of third-generation cephalosporins and broader-spectrum beta-lactams as appropriate empirical therapy in adults with community-onset monomicrobial Enterobacteriaceae bacteraemia: a propensity score matched analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(5):617-23.
16. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(3):563-9.
17. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(1):1-11.
18. Lee H, Ko KS. Effect of multiple, compatible plasmids on the fitness of the bacterial host by inducing transcriptional changes. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(10):2528-37.
19. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):15-21.
20. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(6):1211-33.
21. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(5):432-8.
22. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):15-22.
23. Zowawi HM, Forde BM, Alfaresi M, Alzarouni A, Farahat Y, Chong TM, et al. Stepwise evolution of pandrug-resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep.* 2015;5:15082.
24. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27.
25. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-55.
26. Organization SECfDPaCaWH. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. 2023 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>].
27. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1170-5.

-
28. Gomez-Simmonds A, Nelson B, Eiras DP, Loo A, Jenkins SG, Whittier S, et al. Combination Regimens for Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(6):3601-7.
29. 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.
30. Viale P, Giannella M, Lewis R, Treccarichi EM, Petrosillo N, Tumbarello M. Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(10):1053-63.
31. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(6):596.
32. Cassini A, Hogberg 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.
33. Cai B, Echols R, Magee G, Arjona Ferreira JC, Morgan G, Ariyasu M, et al. Prevalence of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections in the United States Predominated by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(3):ofx176.
34. Hsu LY, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwantararat N, Ghafur A, Tambyah PA. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):1-22.
35. Kostyanev T, Vilken T, Lammens C, Timbermont L, Van't Veen A, Goossens H. Detection and prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among European laboratories in the COMBACTE network: a COMBACTE LAB-Net survey. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(3):268-74.
36. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis.* 2019;69(Suppl 7):S521-S8.
37. Vardakas KZ, Rafailidis PI, Konstantelias AA, Falagas ME. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? *J Infect.* 2013;66(5):401-14.
38. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae working g. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45).
39. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, et al. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2).
-

40. Aitken SL, Tarrand JJ, Deshpande LM, Tverdek FP, Jones AL, Shelburne SA, et al. High Rates of Nonsusceptibility to Ceftazidime-avibactam and Identification of New Delhi Metallo-beta-lactamase Production in Enterobacteriaceae Bloodstream Infections at a Major Cancer Center. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):954-8.
41. Senchyna F, Gaur RL, Sandlund J, Truong C, Tremintin G, Kultz D, et al. Diversity of resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at a health care system in Northern California, from 2013 to 2016. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(3):250-7.
42. Sabour S, Huang JY, Bhatnagar A, Gilbert SE, Karlsson M, Lonsway D, et al. Detection and Characterization of Targeted Carbapenem-Resistant Health Care-Associated Threats: Findings from the Antibiotic Resistance Laboratory Network, 2017 to 2019. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(12):e0110521.
43. van Duin D, Arias CA, Komarow L, Chen L, Hanson BM, Weston G, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):731-41.
44. Giakkoupi P, Pappa O, Polemis M, Vatopoulos AC, Miriagou V, Zioga A, et al. Emerging *Klebsiella pneumoniae* isolates coproducing KPC-2 and VIM-1 carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(9):4048-50.
45. Pereira RS, Dias VC, Ferreira-Machado AB, Resende JA, Bastos AN, Andrade Bastos LQ, et al. Physiological and molecular characteristics of carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter aerogenes*. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(6):592-9.
46. Perilli M, Bottoni C, Grimaldi A, Segatore B, Celenza G, Mariani M, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* harbouring blaKPC-3 and blaVIM-2 from central Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(2):218-21.
47. Richter SN, Frasson I, Franchin E, Bergo C, Lavezzo E, Barzon L, et al. KPC-mediated resistance in *Klebsiella pneumoniae* in two hospitals in Padua, Italy, June 2009-December 2011: massive spreading of a KPC-3-encoding plasmid and involvement of non-intensive care units. *Gut Pathog*. 2012;4(1):7.
48. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasevic AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(2):153-63.
49. Boyd SE, Holmes A, Peck R, Livermore DM, Hope W. OXA-48-Like beta-Lactamases: Global Epidemiology, Treatment Options, and Development Pipeline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(8):e0021622.
50. Lyman M, Walters M, Lonsway D, Rasheed K, Limbago B, Kallen A. Notes from the Field: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Producing OXA-48-like Carbapenemases--United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(47):1315-6.

-
51. Mairi A, Pantel A, Sotto A, Lavigne JP, Touati A. OXA-48-like carbapenemases producing Enterobacteriaceae in different niches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(4):587-604.
 52. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1).
 53. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(7):1597-606.
 54. Rivera-Izquierdo M, Lainez-Ramos-Bossini AJ, Rivera-Izquierdo C, Lopez-Gomez J, Fernandez-Martinez NF, Redruello-Guerrero P, et al. OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacteriales in Spanish Hospitals: An Updated Comprehensive Review on a Rising Antimicrobial Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(1).
 55. Lopez-Cerero L, Egea P, Gracia-Ahufinger I, Gonzalez-Padilla M, Rodriguez-Lopez F, Rodriguez-Bano J, et al. Characterisation of the first ongoing outbreak due to KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST512) in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(6):538-40.
 56. Oteo J, Hernandez JM, Espasa M, Fleites A, Saez D, Bautista V, et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(2):317-21.
 57. Pano-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gomez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gomez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(1):89-96.
 58. Pitart C, Sole M, Roca I, Fabrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4398-401.
 59. Martinez-Martinez L. Carbapenemases: The never-ending story. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(2):73-5.
 60. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernandez-Martinez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect*. 2016;72(2):152-60.
 61. Oteo J, Miro E, Perez-Vazquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: what should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32 Suppl 4:17-23.
 62. Canada-Garcia JE, Moure Z, Sola-Campoy PJ, Delgado-Valverde M, Cano ME, Gijon 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*. 2022;13:918362.

63. Canton R, Loza E, Aznar J, Castillo FJ, Cercenado E, Fraile-Ribot PA, et al. Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(2):145-55.
64. Miro E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC beta-lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(2):253-9.
65. Oteo J, Belén Aracil M. [Molecular characterization of resistance mechanisms: methicillin resistance *Staphylococcus aureus*, extended spectrum beta-lactamases and carbapenemases]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33 Suppl 2:27-33.
66. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3406-12.
67. Di Pilato V, Errico G, Monaco M, Giani T, Del Grosso M, Antonelli A, et al. The changing epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: toward polyclonal evolution with emergence of high-risk lineages. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(2):355-61.
68. Wyres KL, Hawkey J, Hetland MAK, Fostervold A, Wick RR, Judd LM, et al. Emergence and rapid global dissemination of CTX-M-15-associated *Klebsiella pneumoniae* strain ST307. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(3):577-81.
69. Vázquez-Ucha JC, Seoane-Estevez A, Rodino-Janeiro BK, González-Bardanca M, Conde-Pérez K, Martínez-Guitián M, et al. Activity of imipenem/relebactam against a Spanish nationwide collection of carbapenemase-producing Enterobacterales. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(6):1498-510.
70. Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(5):413-31.
71. Dortet L, Cuzon G, Nordmann P. Dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2012. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(3):623-7.
72. Tambyah PA, Hara GL, Daikos GL, Falagas ME, Mazzei T, Mouton JW, et al. Treatment of extensively drug-resistant Gram-negative infections in critically ill patients: Outcome of a consensus meeting at the 13th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection, October 2012. *J Glob Antimicrob Resist.* 2013;1(3):117-22.
73. Chen WK, Yang Y, Tan BH. Increased Mortality Among Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Carriers Who Developed Clinical Isolates of Another Genotype. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(2):ofz006.

-
74. Hernandez-Garcia M, Perez-Viso B, Carmen Turrientes M, Diaz-Agero C, Lopez-Fresnena N, Bonten M, et al. Characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from colonized patients in a university hospital in Madrid, Spain, during the R-GNOSIS project depicts increased clonal diversity over time with maintenance of high-risk clones. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(11):3039-43.
75. Schmitt K, Biggel M, Stephan R, Willi B. Massive Spread of OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in the Environment of a Swiss Companion Animal Clinic. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(2).
76. Argente M, Miro E, Marti C, Vilamala A, Alonso-Tarres C, Ballester F, et al. Molecular characterization of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains after a carbapenem resistance increase in Catalonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019;37(2):82-8.
77. Bassetti M, Carnelutti A, Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(1):55-65.
78. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(5):451-6.
79. Daikos GL, Karabinis A, Paramythiotou E, Syriopoulou VP, Kosmidis C, Avlami A, et al. VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: analysis of 28 cases. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(4):471-3.
80. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1868-73.
81. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(12):1180-5.
82. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(12):1250-6.
83. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(12):1099-106.
84. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenberk K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients
-

initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control*. 2012;40(5):421-5.

85. 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. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(12):1357-62.

86. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann AC. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186195.

87. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2016;44(5):539-43.

88. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1028-33.

89. Kwak YG, Choi SH, Choo EJ, Chung JW, Jeong JY, Kim NJ, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microb Drug Resist*. 2005;11(2):165-9.

90. Correa L, Martino MD, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Silva CV, et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infect Dis*. 2013;13:80.

91. Orsi GB, Bencardino A, Vena A, Carattoli A, Venditti C, Falcone M, et al. Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation: results of a double case-control study. *Infection*. 2013;41(1):61-7.

92. Sanchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Munoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(1):420-7.

93. Marimuthu K, Ng OT, Chong BPZ, Fong RKC, Pada SK, De PP, et al. Antecedent Carbapenem Exposure as a Risk Factor for Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(10).

94. Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppe E, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1488-95.

95. Tumbarello M, Treccarichi EM, Tumietto F, Del Bono V, De Rosa FG, Bassetti M, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3514-20.

-
96. Miller BM, Johnson SW. Demographic and infection characteristics of patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a community hospital: Development of a bedside clinical score for risk assessment. *Am J Infect Control*. 2016;44(2):134-7.
97. Cano A, Gutierrez-Gutierrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Perez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1204-10.
98. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2322-8.
99. Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia G, Ceccarelli G, Giordano A, et al. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):444-50.
100. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1798-803.
101. Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(1):E23-E30.
102. Tumbarello M, Treccarichi 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. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):2133-43.
103. Giacobbe DR, Del Bono V, Treccarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):1106 e1-8.
104. 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.
105. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo RA, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69(4):357-62.
106. Giannella M, Treccarichi EM, Giacobbe DR, De Rosa FG, Bassetti M, Bartoloni A, et al. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(2):244-8.
-

107. Menekse S, Cag Y, Isik ME, Sahin S, Haciseyitoglu D, Can F, et al. The effect of colistin resistance and other predictors on fatality among patients with bloodstream infections due to *Klebsiella pneumoniae* in an OXA-48 dominant region. *Int J Infect Dis.* 2019;86:208-11.
108. Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano-Pardo JR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(10):1362-71.
109. Machuca I, Gutierrez-Gutierrez B, Rivera-Espinar F, Cano A, Gracia-Ahufinger I, Guzman-Puche J, et al. External validation of the INCREMENT-CPE mortality score in a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia cohort: the prognostic significance of colistin resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(4):442-8.
110. Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):726-34.
111. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J, Kahlmeter G, Menichetti F, et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):776-95.
112. Lodise TP, Berger A, Altincatal A, Wang R, Bhagnani T, Gillard P, et al. Antimicrobial Resistance or Delayed Appropriate Therapy-Does One Influence Outcomes More Than the Other Among Patients With Serious Infections Due to Carbapenem-Resistant Versus Carbapenem-Susceptible Enterobacteriaceae? *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(6):ofz194.
113. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009;136(5):1237-48.
114. Rodriguez-Gomez J, Perez-Nadales E, Gutierrez-Gutierrez B, Machuca I, Martinez-Martinez L, Rivera F, et al. Prognosis of urinary tract infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: The impact of inappropriate empirical treatment. *J Infect.* 2019;79(3):245-52.
115. 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):279.
116. Machuca I, Gutierrez-Gutierrez B, Gracia-Ahufinger I, Rivera Espinar F, Cano A, Guzman-Puche J, et al. Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(8).

-
117. Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, Tzouvelekis LS. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(12):1393-404.
118. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(3):450-70.
119. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(9):862-72.
120. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):943-50.
121. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):29-39.
122. Li C, Li Y, Zhao Z, Liu Q, Li B. Treatment options and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infection in a Chinese university hospital. *J Infect Public Health.* 2019;12(1):26-31.
123. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(9):2305-9.
124. Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME, Antypa E, Koteli A, Antoniadou E. Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit. *J Infect.* 2015;70(6):592-9.
125. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(8):1135-41.
126. Del Bono V, Giacobbe DR, Marchese A, Parisini A, Fucile C, Coppo E, et al. Meropenem for treating KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Should we get to the PK/PD root of the paradox? *Virulence.* 2017;8(1):66-73.
127. Pea F, Della Siega P, Cojutti P, Sartor A, Crapis M, Scarparo C, et al. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*? *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(2):255-8.
128. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(4):391-400.
-

129. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomicin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(1):52-9.
130. Rizek C, Ferraz JR, van der Heijden IM, Giudice M, Mostachio AK, Paez J, et al. *In vitro* activity of potential old and new drugs against multidrug-resistant gram-negatives. *J Infect Chemother*. 2015;21(2):114-7.
131. De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care*. 2014;18(3):R90.
132. Ku K, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Wang Y, Bhargava A, et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Am J Infect Control*. 2012;40(10):983-7.
133. Hirsch EB, Guo B, Chang KT, Cao H, Ledesma KR, Singh M, et al. Assessment of antimicrobial combinations for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2013;207(5):786-93.
134. 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.
135. Camargo JF, Simkins J, Beduschi T, Tekin A, Aragon L, Perez-Cardona A, et al. Successful Treatment of Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):5903-8.
136. Cancelli F, Oliva A, De Angelis M, Mascellino MT, Mastroianni CM, Vullo V. Role of Double-Carbapenem Regimen in the Treatment of Infections due to Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Single-Center, Observational Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2785696.
137. Cprek JB, Gallagher JC. Ertapenem-Containing Double-Carbapenem Therapy for Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(1):669-73.
138. De Pascale G, Martucci G, Montini L, Panarello G, Cutuli SL, Di Carlo D, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. *Crit Care*. 2017;21(1):173.
139. Erdem F, Abulaila A, Aktas Z, Oncul O. *In vitro* evaluation of double carbapenem and colistin combinations against OXA-48, NDM carbapenemase-producing colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):70.

-
140. Oliva A, Gizzi F, Mascellino MT, Cipolla A, D'Abramo A, D'Agostino C, et al. Bactericidal and synergistic activity of double-carbapenem regimen for infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Infect. 2016;22(2):147-53.
141. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tangden 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). Clin Microbiol Infect. 2022;28(4):521-47.
142. Balkan, II, Aygun G, Aydin S, Mutcali SI, Kara Z, Kuskucu M, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. Int J Infect Dis. 2014;26:51-6.
143. Lowman W, Schleicher G. Antimicrobial treatment and outcomes of critically ill patients with OXA-48like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;81(2):138-40.
144. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gomez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. Clin Microbiol Infect. 2013;19(2):E72-9.
145. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. BMC Infect Dis. 2019;19(1):772.
146. Caston JJ, Lacort-Peralta I, Martin-Davila P, Loeches B, Tabares S, Temkin L, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. Int J Infect Dis. 2017;59:118-23.
147. Hakeam HA, Alsahli H, Albabtain L, Alassaf S, Al Duhailib Z, Althawadi S. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. Int J Infect Dis. 2021;109:1-7.
148. Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, Adamis G, Stefos A, Symbardi S, et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. J Antimicrob Chemother. 2021;76(3):775-83.
149. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Koksai 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. Clin Infect Dis. 2020;70(9):1799-808.
150. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(8).
-

151. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2019;68(3):355-64.
152. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2018;66(2):163-71.
153. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther*. 2018;7(4):439-55.
154. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum beta-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):187-212.
155. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, Mantengoli E, Mularoni A, Venditti M, et al. Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):1664-76.
156. Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Bouchillon SK, de Jonge BLM, Stone GG, Sahn DF. In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Collected in Latin American Countries: Results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(4).
157. Sader HS, Mendes RE, Pfaller MA, Shortridge D, Flamm RK, Castanheira M. Antimicrobial Activities of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents against Contemporary (2016) Clinical Enterobacteriaceae Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1).
158. 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-beta-lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):1871-8.
159. Shaw E, Rombauts A, Tubau F, Padulles A, Camara J, Lozano T, et al. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(4):1104-6.
160. Castanheira M, Doyle TB, Hubler C, Sader HS, Mendes RE. Ceftazidime-avibactam activity against a challenge set of carbapenem-resistant Enterobacterales: Ompk36 L3 alterations and beta-lactamases with ceftazidime hydrolytic activity lead to elevated MIC values. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):106011.

-
161. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Quale J, et al. Activity of Meropenem Combined with RPX7009, a Novel beta-Lactamase Inhibitor, against Gram-Negative Clinical Isolates in New York City. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8):4856-60.
162. Shields RK, McCreary EK, Marini RV, Kline EG, Jones CE, Hao B, et al. Early Experience With Meropenem-Vaborbactam for Treatment of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Infect Dis.* 2020;71(3):667-71.
163. Clancy CJ, Nguyen MH. Estimating the size of the United States market for new antibiotics with activity against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(12).
164. Adams DJ, Susi A, Nylund CM. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of patients hospitalized in the US military health system with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection. *Am J Infect Control.* 2020;48(6):644-9.
165. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(1):54-60.
166. Sabino S, Soares S, Ramos F, Moretti M, Zavascki AP, Rigatto MH. A Cohort Study of the Impact of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections on Mortality of Patients Presenting with Sepsis. *mSphere.* 2019;4(2).
167. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatzoglou FC, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(5):1124-30.
168. Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, Neuberger A, Shachor-Meyouhas Y, Oren I, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect.* 2013;83(4):307-13.
169. Tzouvelekis LS, Miriagou V, Kotsakis SD, Spyridopoulou K, Athanasiou E, Karagouni E, et al. KPC-producing, multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 as a typical opportunistic pathogen. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):5144-6.
170. Fraenkel-Wandel Y, Raveh-Brawer D, Wiener-Well Y, Yinnon AM, Assous MV. Mortality due to blaKPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(4):1083-7.
171. O'Donnell JN, Rhodes NJ, Biehle LR, Esterly JS, Patel TS, McLaughlin MM, et al. Assessment of mortality stratified by meropenem minimum inhibitory concentration in patients with Enterobacteriaceae bacteraemia: A patient-level analysis of published data. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(2):105849.
172. Patel TS, Nagel JL. Clinical outcomes of Enterobacteriaceae infections stratified by carbapenem MICs. *J Clin Microbiol.* 2015;53(1):201-5.
-

173. 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. *Clin Infect Dis*. 2017;64(3):257-64.
174. Stewardson AJ, Marimuthu K, Sengupta S, Allignol A, El-Bouseary M, Carvalho MJ, et al. Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by Enterobacteriaceae in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):601-10.
175. Villegas MV, Pallares CJ, Escandon-Vargas K, Hernandez-Gomez C, Correa A, Alvarez C, et al. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154092.
176. Branas P, Gil M, Villa J, Orellana MA, Chaves F. Molecular epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae infection/colonisation in a hospital in Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018;36(2):100-3.
177. Branas P, Villa J, Viedma E, Mingorance J, Orellana MA, Chaves F. Molecular epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Madrid: Successful establishment of an OXA-48 ST11 clone. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(1):111-6.
178. Chow SC, Tse SK, Lin M. Statistical methods in translational medicine. *J Formos Med Assoc*. 2008;107(12 Suppl):61-73.
179. Testing ECoAS. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 5.0, valid from 2015-01-01 2015 [Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0_Breakpoint_Table_01.pdf.
180. Testing ECoAS. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 12.0, valid from 2022-01-01 2022 [Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf.
181. Gutierrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(12):4329-35.
182. Lomaestro BM, Tobin EH, Shang W, Gootz T. The spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* to upstate New York. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):e26-8.
183. Nordmann P, Poirel L, Carrer A, Toleman MA, Walsh TR. How to detect NDM-1 producers. *J Clin Microbiol*. 2011;49(2):718-21.
184. Villa J, Viedma E, Branas P, Orellana MA, Otero JR, Chaves F. Multiclonal spread of VIM-1-producing *Enterobacter cloacae* isolates associated with In624 and In488 integrons located in an IncHI2 plasmid. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(5):451-5.

-
185. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(4):351-3.
186. 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.
187. McCabe WR, Jackson GG. Treatment of chronic pyelonephritis. III. Comparison of several drugs combined and one member of the combination, colistin. *Am J Med Sci*. 1960;240:754-63.
188. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11(1):7-12.
189. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):791-7.
190. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-40.
191. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-72.
192. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20.
193. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):625-63.
194. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, 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. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):133-64.
195. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1-45.
196. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):e132-73.
-

197. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-74.
198. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Stepwise selection in small data sets: a simulation study of bias in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(10):935-42.
199. JE C. Unifying the derivations for the Akaike and corrected Akaike information criteria. *Statistics & Probability Letters*. 1997;33(2):201-8.
200. Raj R, Skrifvars M, Bendel S, Selander T, Kivisaari R, Siironen J, et al. Predicting six-month mortality of patients with traumatic brain injury: usefulness of common intensive care severity scores. *Crit Care*. 2014;18(2):R60.
201. Sakoulas G, Rose W, Rybak MJ, Pillai S, Alder J, Moellering RC, Jr., et al. Evaluation of endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* developing nonsusceptibility to daptomycin. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):220-4.
202. Corbella L, Fernandez-Ruiz M, Ruiz-Ruigomez M, Rodriguez-Goncer I, Silva JT, Hernandez-Jimenez P, et al. Prognostic factors of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in a tertiary-care Spanish hospital: A retrospective single-center cohort study. *Int J Infect Dis*. 2022;119:59-68.
203. Gijon D, Tedim AP, Valverde A, Rodriguez I, Morosini MI, Coque TM, et al. Early OXA-48-Producing Enterobacterales Isolates Recovered in a Spanish Hospital Reveal a Complex Introduction Dominated by Sequence Type 11 (ST11) and ST405 *Klebsiella pneumoniae* Clones. *mSphere*. 2020;5(2).
204. Carvalho I, Carvalho JA, Martinez-Alvarez S, Sadi M, Capita R, Alonso-Calleja C, et al. Characterization of ESBL-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Clinical Samples in a Northern Portuguese Hospital: Predominance of CTX-M-15 and High Genetic Diversity. *Microorganisms*. 2021;9(9).
205. Carvalho I, Chenouf NS, Carvalho JA, Castro AP, Silva V, Capita R, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring extended spectrum beta-lactamase encoding genes isolated from human septicemias. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250525.
206. Giannella M, Graziano E, Marconi L, Girometti N, Bartoletti M, Tedeschi S, et al. Risk factors for recurrent carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(10):1965-70.
207. Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Spiliopoulou I, Bartzavali C, Dodou V, Vamvakopoulou S, et al. Early KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia among Intensive Care Unit Patients Non-Colonized upon Admission. *Pol J Microbiol*. 2017;66(2):251-4.
208. De la Calle C, Rodriguez O, Morata L, Marco F, Cardozo C, Garcia-Vidal C, et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing

Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):520-4.

209. Sousa A, Perez-Rodriguez MT, Soto A, Rodriguez L, Perez-Landeiro A, Martinez-Lamas L, et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(11):3170-5.

210. Both A, Buttner H, Huang J, Perbandt M, Belmar Campos C, Christner M, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam non-susceptibility in an MDR *Klebsiella pneumoniae* isolate. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(9):2483-8.

211. Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, et al. First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing *Klebsiella pneumoniae* Isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6605-7.

212. Livermore DM, Warner M, Jamrozny D, Mushtaq S, Nichols WW, Mustafa N, et al. In vitro selection of ceftazidime-avibactam resistance in Enterobacteriaceae with KPC-3 carbapenemase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5324-30.

213. 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. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1615-8.

214. Giakkoupi P, Vourli S, Vatopoulos AC, Kanellopoulou M, Papafrangas E, Raitsiu B. A multiresistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate carrying both CTX-M-15 and VIM-1 beta-lactamases, harboured by different plasmids. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(2):191-2.

215. Rojas LJ, Mojica MF, Blanco VM, Correa A, Montealegre MC, De La Cadena E, et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Coharboring KPC and VIM Carbapenemases in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(2):1101-2.

216. Shields RK, Nguyen MH, Hao B, Kline EG, Clancy CJ. Colistin Does Not Potentiate Ceftazidime-Avibactam Killing of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae In Vitro or Suppress Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(8).

217. Frohlich C, Sorum V, Thomassen AM, Johnsen PJ, Leiros HS, Samuelsen O. OXA-48-Mediated Ceftazidime-Avibactam Resistance Is Associated with Evolutionary Trade-Offs. *mSphere*. 2019;4(2).

218. Palwe S, Bakthavatchalam YD, Khobragadea K, Kharat AS, Walia K, Veeraraghavan B. In-Vitro Selection of Ceftazidime/Avibactam Resistance in OXA-48-Like-Expressing *Klebsiella pneumoniae*: In-Vitro and In-Vivo Fitness, Genetic Basis and Activities of beta-Lactam Plus Novel beta-Lactamase Inhibitor or beta-Lactam Enhancer Combinations. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(11).

219. King M, Heil E, Kuriakose S, Bias T, Huang V, El-Beyrouty C, et al. Multicenter Study of Outcomes with Ceftazidime-Avibactam in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7).

220. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev. 2012;25(4):682-707.
221. Geng TT, Xu X, Huang M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2018;97(8):e9961.
222. Poulakou G, Bassetti M, Righi E, Dimopoulos G. Current and future treatment options for infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Future Microbiol. 2014;9(9):1053-69.
223. Ji S, Lv F, Du X, Wei Z, Fu Y, Mu X, et al. Cefepime combined with amoxicillin/clavulanic acid: a new choice for the KPC-producing *K. pneumoniae* infection. Int J Infect Dis. 2015;38:108-14.
224. Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M, O'Neil K, Furuya EY, Della-Latta P, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: factors correlated with clinical and microbiologic outcomes. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010;67(2):180-4.
225. Urban C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2732-4.
226. Messina JA, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, et al. Hospital Readmissions in Patients With Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(3):281-8.
227. 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*. J Antimicrob Chemother. 2015;70(4):1203-11.
228. Venugopalan V, Nogid B, Le TN, Rahman SM, Bias TE. Double carbapenem therapy (DCT) for bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP): from test tube to clinical practice. Infect Dis (Lond). 2017;49(11-12):867-70.
229. Castanheira M, Doyle TB, Kantro V, Mendes RE, Shortridge D. Correction for Castanheira et al., "Meropenem-Vaborbactam Activity against Carbapenem-Resistant Enterobacterales Isolates Collected in U.S. Hospitals during 2016 to 2018". Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(4).
230. Petty LA, Henig O, Patel TS, Pogue JM, Kaye KS. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Infect Drug Resist. 2018;11:1461-72.
231. Pfaller MA, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK, Castanheira M. In vitro activity of meropenem/vaborbactam and characterisation of carbapenem resistance mechanisms among

carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from the 2015 meropenem/vaborbactam surveillance programme. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(2):144-50.

232. Canver MC, Satlin MJ, Westblade LF, Kreiswirth BN, Chen L, Robertson A, et al. Activity of Imipenem-Relebactam and Comparator Agents against Genetically Characterized Isolates of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(9).

233. Horwich-Scholefield S, Lloyd T, Varghese V, Yette E, Huang S, Pandori M. Imipenem-Relebactam Susceptibility and Genotypic Characteristics of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Identified during Population-Based Surveillance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(11):e0228820.

234. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, Anacker M, VonBank B, Vagnone PS, et al. Activity of Imipenem-Relebactam against Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolates from the United States in Relation to Clonal Background, Resistance Genes, Coresistance, and Region. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(5).

235. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S. Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(10):2286-90.

236. Dobias J, Denervaud-Tendon V, Poirel L, Nordmann P. Activity of the novel siderophore cephalosporin cefiderocol against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(12):2319-27.

237. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, Hackel M, Yamano Y, Echols R, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(2):177-84.

238. 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.

239. Castanheira M, Sader HS, Mendes RE, Jones RN. Activity of Plazomicin Tested against Enterobacterales Isolates Collected from U.S. Hospitals in 2016-2017: Effect of Different Breakpoint Criteria on Susceptibility Rates among Aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(5).

240. Can F, Menekse S, Ispir P, Atac N, Albayrak O, Demir T, et al. Impact of the ST101 clone on fatality among patients with colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(5):1235-41.

241. Beyrouthy R, Robin F, Cougnoux A, Dalmaso G, Darfeuille-Michaud A, Mallat H, et al. Chromosome-mediated OXA-48 carbapenemase in highly virulent *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(7):1558-61.

242. de Toro M, Fernandez J, Garcia V, Mora A, Blanco J, de la Cruz F, et al. Whole genome sequencing, molecular typing and in vivo virulence of OXA-48-producing *Escherichia coli* isolates including ST131 H30-Rx, H22 and H41 subclones. *Sci Rep*. 2017;7(1):12103.
243. Hamprecht A, Sommer J, Willmann M, Brender C, Stelzer Y, Krause FF, et al. Pathogenicity of Clinical OXA-48 Isolates and Impact of the OXA-48 IncL Plasmid on Virulence and Bacterial Fitness. *Front Microbiol*. 2019;10:2509.
244. Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJ. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(6):1311-20.
245. Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, Lagnf AM, Bhatia S, Melvin SM, et al. Evaluation of the INCREMENT-CPE, Pitt Bacteremia and qPitt Scores in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections Treated with Ceftazidime-Avibactam. *Infect Dis Ther*. 2020;9(2):291-304.
246. Rodriguez OL, Sousa A, Perez-Rodriguez MT, Martinez-Lamas L, Suarez RL, Martinez CT, et al. Mortality-related factors in patients with OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(14):e24880.
247. Aslan AT, Kirbas E, Sancak B, Tanriverdi ES, Otlu B, Gursoy NC, et al. A retrospective observational cohort study of the clinical epidemiology of bloodstream infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in an OXA-48 endemic setting. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59(4):106554.
248. Ming DK, Otter JA, Ghani R, Brannigan ET, Boonyasiri A, Mookerjee S, et al. Clinical risk stratification and antibiotic management of NDM and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections in the UK. *J Hosp Infect*. 2019;102(1):95-7.
249. Henderson H, Luterbach CL, Cober E, Richter SS, Salata RA, Kalayjian RC, et al. The Pitt Bacteremia Score Predicts Mortality in Nonbacteremic Infections. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1826-33.
250. Giannella M, Pascale R, Gutierrez-Gutierrez B, Cano A, Viale P. The use of predictive scores in the management of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(4):265-73.
251. Zhu WM, Yuan Z, Zhou HY. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):23

11. ANEXOS



Índice de Anexos.

Anexo 1. Artículo: Carbapenemasa OXA-48 como factor de mal pronóstico en las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*.

Corbella L, Fernández-Ruiz M, Ruiz-Ruigómez M, Rodríguez-Goncer I, Silva JT, Hernández-Jiménez P, López-Medrano F, Lizasoain M, Villa J, Aguado JM, San-Juan R. Production of OXA-48 carbapenemase acts as an independent risk factor for poor outcome in *Klebsiella pneumoniae* infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2023 Dec; 42(12):1485-1497. doi: 10.1007/s10096-023-04675-w. Epub 2023 Oct 27. PMID: 37889370.

Anexo 2. Artículo: Factores pronósticos de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48.

Corbella L, Fernández-Ruiz M, Ruiz-Ruigómez M, Rodríguez-Goncer I, Silva JT, Hernández-Jiménez P, López-Medrano F, Lizasoain M, Villa J, Carretero O, Aguado JM, San-Juan R. Prognostic factors of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in a tertiary-care Spanish hospital: A retrospective single-center cohort study. Int J Infect Dis. 2022 Jun;119:59-68. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.025. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35331934.

Anexo 3. Tablas Suplementarias.

Anexo 4. Variables recogidas y definiciones empleadas.

Anexo 5. Informe del Comité de ética.

Anexo 6. Informes de los Directores de tesis.

Anexo 1. Artículo: Carbapenemasa OXA-48 como factor de mal pronóstico en las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*.

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases
<https://doi.org/10.1007/s10096-023-04675-w>

ORIGINAL ARTICLE



Production of OXA-48 carbapenemase acts as an independent risk factor for poor outcome in *Klebsiella pneumoniae* infection

Laura Corbella^{1,2} · Mario Fernández-Ruiz^{1,2,3} · María Ruiz-Ruigómez¹ · Isabel Rodríguez-Goncer¹ · José Tiago Silva¹ · Pilar Hernández-Jiménez¹ · Francisco López-Medrano^{1,2,3} · Manuel Lizasoain^{1,2} · Jennifer Villa⁴ · José María Aguado^{1,2,3} · Rafael San-Juan^{1,2,3}

Received: 9 August 2023 / Accepted: 30 September 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Purpose To know whether the production of OXA-48 carbapenemase exerts an independent impact on the outcome of *Klebsiella pneumoniae* infection, once adjusted by clinical syndrome and baseline risk factors.

Methods We performed a case-cohort study including 117 infectious episodes due to OXA-48-producing *K. pneumoniae* (OXA-48-Kp) and 117 episodes due to non-OXA-48-producing strains (non-OXA-48-Kp). Both groups were matched (1:1 ratio) by clinical syndrome (source of infection, preceding invasive procedures and indwelling devices, and associated bacteraemia) and hospitalization ward at infection onset. Multivariate Cox regression was used to investigate the association between OXA-48-Kp infection and clinical cure by day 14 (primary outcome) and 30-day all-cause mortality (secondary outcome).

Results Both study groups were well balanced regarding underlying conditions and comorbidity burden. Sepsis or septic shock were more frequent in OXA-48-Kp cases than non-OXA-48-Kp controls (41 [35.0%] vs. 17 [14.5%]; P -value < 0.0001). Clinical cure by day 14 was less commonly achieved in OXA-48-Kp cases (49 [41.9%] vs. 95 [81.2%]; P -value < 0.001), whereas 30-day all-cause mortality was higher (33 [28.2%] vs. 18 [15.4%]; P -value = 0.018). Multivariate analysis confirmed that OXA-48-Kp infection was independently associated with the lack of 14-day clinical cure (adjusted hazard ratio [aHR]: 0.45; 95% confidential interval [95%CI]: 0.29–0.70; P -value < 0.0001). A non-significant association was observed for 30-day all-cause mortality (aHR: 1.65; 95%CI: 0.92–2.94; P -value = 0.093).

Conclusion Our matched analysis suggests that the production of OXA-48 carbapenemase acts as an independent risk factor for poor outcome in *K. pneumoniae* infection as compared to episodes due to non-carbapenemase-producing strains.

Keywords OXA-48 carbapenemase · Outcomes · Risk factor · *Klebsiella pneumoniae* · Virulence

Introduction

Infection due to carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) has become a major problem worldwide and is considered one of the World Health Organization's top ten threats to global health [1]. In particular, the increasing prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* is a serious cause of concern [2, 3]. Although the underlying

resistance mechanism most commonly found among CPE strains is the production of KPC-type carbapenemases [4], the OXA-48-type carbapenemases are the most prevalent enzymes in some geographical areas [5–7]. Moreover, recent data support the potential for the worldwide spread of OXA-48-type carbapenemases [6, 8].

As with other CPEs, the mortality of patients with infection due to OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* (OXA-48-Kp) remains high (ranging across series from 20 to 40%) [9–12]. Previous studies comparing mortality rates between episodes due to CPE and those due to carbapenemase-susceptible strains have been mainly focused on KPC- or VIM-1-producing Enterobacterales bloodstream infection (BSI) [13–17]. In these studies, poorest outcomes and higher mortality rates are consistently reported for CPE as compared to non-CPE infections. Unfortunately, specific data on

Study summary: The specific impact of OXA-48 carbapenemase production on the clinical evolution of *Klebsiella pneumoniae* infections remains unclear. We performed a case-cohort study matching episodes due to OXA-48-producing and non-OXA-48-producing isolates. OXA-48 carbapenemase revealed as an independent risk factor for poor outcome.

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 27 October 2023

Springer

OXA-48-Kp remain scarce and its attributable impact is less well established [18]. Although underlying comorbidities and severity of illness of patients with CPE infection may act as important confounders, only a few studies have attempted to control for baseline imbalances with non-CPE episodes by matching by clinical syndrome, yielding conflicting results [14, 15]. Moreover, patients with CPE infections are less likely to receive adequate empirical or targeted treatment, which further contributes to worsening outcomes [19–22]. In this complex clinical setting, whether the production of OXA-48-type carbapenemase may act as an independent factor for poor prognosis remains largely unclear.

With these research gaps in mind, we have performed a case-cohort study to compare the clinical course and outcomes of OXA-48-Kp infections with episodes due non-OXA-48-producing counterparts (non-OXA-48-Kp) after a matching process that took into account potential clinical confounders, such as the source of infection, the presence of indwelling devices, previous invasive procedures or associated BSI, and the ward of hospitalization at the time of infection onset.

Material and methods

Study design and setting

We conducted a retrospective case-cohort study that included patients diagnosed with OXA-48-Kp infection at our center between June, 2013, and December 2016. Eligible adult (≥ 18 years) patients were identified through the centralized database of the Department of Microbiology. All the patients with an infectious syndrome in which the *bla*_{OXA-48} gene was detected in a *K. pneumoniae* isolate obtained from a clinically significant sample were eligible for inclusion (i.e., “OXA-48-Kp cases”). Isolates with concomitant detection of other carbapenemase genes, either serine-proteases (*bla*_{KPC}) or metallo- β -lactamases (*bla*_{IMP-1}, *bla*_{IMP-2}, *bla*_{NDM-1}, *bla*_{VIM-1} or *bla*_{VIM-2}), were excluded. Patients colonized by OXA-48-Kp with no clinical evidence of infection were also excluded. For each OXA-48-Kp case, a patient with infection due to non-OXA-48-Kp during the same period was matched in a 1:1 ratio by clinical syndrome (taking into account the presumed source of infection, preceding invasive procedure within the prior 30 days, presence of indwelling devices, and associated BSI), and hospitalization ward at the time of infection onset (i.e., “non-OXA-48-Kp controls”). If there were more than one possible non-OXA-48-Kp control for a given case, that with the closest date of infection was selected. To preserve the independence of observations, only the first episode of infection per patient (either case or control) was included. Polymicrobial infections were excluded (with the exception of those from an intraabdominal source),

as were those episodes in which other multidrug-resistant (MDR) microorganism was concomitantly isolated.

We collected clinical, microbiological, and treatment-related variables by using a standardized case report form and pre-established definitions. The primary outcome was the occurrence of clinical cure at day 14 from the onset of symptoms. Secondary outcome was all-cause mortality at day 30. OXA-48-Kp infection was explored as the main predictor variable for both outcomes. The Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Universitario “12 de Octubre” approved the study protocol (ref. 16/2014) and granted a waiver of informed consent due to its retrospective design.

Antimicrobial susceptibility testing and identification of OXA-48-producing isolates

Blood and MacConkey agar media were used for bacterial selection, and identification was performed by MALDI-TOF mass spectrometry. Antimicrobial susceptibility testing (AST) was routinely performed by using semi-automated microdilution panels (MicroScan Neg Combo Panel Type 53 and MicroScan Neg Urine Combo Panel Type 59, Francisco Soria Melguizo, Madrid, Spain). Minimum inhibitory concentrations (MICs) were interpreted according to the most recent European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) clinical breakpoints (version 12.0). AST to meropenem and/or imipenem was tested in ertapenem-non-susceptible isolates only. Isolates with reduced susceptibility to at least one carbapenem (meropenem and/or ertapenem MIC values > 0.125 mg/L [or inhibition zone diameters < 25 mm] and/or imipenem MIC values > 1 mg/L [or inhibition zone diameters < 23 mm] by the disk diffusion method) were suspected of carbapenemase production. A modified Hodge test was performed on these isolates and carbapenem MIC values (ertapenem, imipenem, and meropenem) were determined by E-test (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). If the Hodge test was positive, screening for carbapenemase (*bla*_{IMP-1}, *bla*_{IMP-2}, *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM-1}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{VIM-1}, and *bla*_{VIM-2}) and extended-spectrum β -lactamase (ESBL) genes (*bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-2}, and *bla*_{CTX-M-9}) was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR) with specific primers. Tigecycline and colistin were not routinely tested in all isolates, but only in case of carbapenem non-susceptibility.

Study definitions

The inclusion of an infectious episode as OXA-48-Kp case required the identification of a *K. pneumoniae* isolate with diminished in vitro susceptibility to carbapenems in which the expression of the *bla*_{OXA-48} gene was confirmed by real-time PCR, in the absence of concomitant detection of other carbapenemase-encoding genes. To qualify

as non-OXA-48-Kp control, the corresponding *K. pneumoniae* isolate had to show in vitro susceptibility to ertapenem. Clinical specimens were deemed to represent infection or colonization on the basis of the definitions outlined by the Centers for Disease Prevention and Control (CDC) [23]. The source of infection was also defined according to the CDC criteria [24]. Episodes were classified as hospital-acquired, healthcare-associated, or community-acquired infections [25, 26]. Infection was considered to be associated with a previous invasive procedure when the episode was preceded in the prior 30 days by a surgical intervention in case of surgical site infection (SSI), urinary manipulation (including urethral catheterization) for urinary tract infection (UTI), vascular manipulation (including insertion of intravascular catheters) for vascular catheter-related BSI, biliary manipulation for biliary tract infection, and orotracheal intubation for ventilation-associated pneumonia. Immunosuppression was defined by the presence of active malignancy, human immunodeficiency virus infection with a CD4+ T-cell count < 200 cells/mL, or the receipt of cytostatic agents (e.g., alkylating agents or antimetabolites) or other immunosuppressive agents (e.g., methotrexate, azathioprine, prednisone > 20 mg daily or equivalent, or calcineurin or mammalian target of rapamycin inhibitors) within the previous 6 months. Patients were classified as having sepsis or septic shock as proposed by the Sepsis-3 consensus [27]. Source control was defined when device withdrawal or replacement was performed in case of urinary, vascular, or biliary catheter-related infection, and when surgical or ultrasound- or computed tomography-guided drainage was adequately performed in case of surgical site infection, skin and soft tissue infection, empyema, cholecystitis, or abscess. Appropriate antimicrobial therapy was defined when the regimen included at least one agent (administered at the appropriate doses) with in vitro activity against the *K. pneumoniae* isolate. Meropenem- and imipenem-including regimens were deemed active if MIC values were ≤ 8 mg/L and ≤ 4 mg/L, respectively. If meropenem MIC values were between 2 and 8 mg/L or imipenem MIC values between 2 and 4 mg/L, these agents were considered active only when administered as extended infusion (i.e., meropenem 2000 mg every 8 h in a 3-h infusion). Early antimicrobial treatment was considered if initiated within the first 3 days from infection onset. The definition of combination therapy required the concomitant administration of ≥ 2 active agents for at least 24 h. Clinical cure was defined by the complete resolution of fever and the remaining signs and symptoms attributable to infection in the absence of relapse (i.e., repeated isolation of *K. pneumoniae* in a clinical sample with reappearance or aggravation of the clinical manifestations). We considered that "clinical cure" (primary outcome) occurred at the first day when the patient became afebrile for at least 72 h and the complete resolution of symptoms and signs was

documented. Further study definitions are available in Supplementary Methods.

Statistical analysis

Results were expressed as the mean \pm standard deviation (SD) for continuous variables with parametric distribution or the median with interquartile range (IQR) for those with non-parametric distribution. Categorical variables were given by absolute and relative frequencies. Continuous variables were compared with the Student's *t* or the Mann-Whitney *U* tests, whereas categorical variables were evaluated with the χ^2 test or the 2-tailed Fisher exact test. Multivariate Cox regression analysis was used to investigate the potential role of OXA-48-Kp infection as an explanatory variable for clinical cure by day 14 and 30-day all-cause mortality. Variables with a *P*-value < 0.10 at the univariate level or those considered clinically relevant were incorporated through a stepwise approach. Potential collinearity between variables was evaluated with the variance inflation factor (VIF), with VIF values > 1.5 being suggestive of significant collinearity. On the basis of the rule of thumb of 10 events per variable, a set of exploratory multivariate models were constructed incorporating a maximum of 9–10 variables at a time for the assessment of clinical cure by day 14, and a maximum of 5–6 variables for the analysis of 30-day mortality (Tables S1 and S2). Associations were expressed as hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs). Variables with missing values exceeding 30% were excluded. No imputation for missing data was used. Statistical analysis was performed with SPSS version 20 (IBM Corp, Armonk, NY).

Results

Case and control groups

One hundred seventeen first episodes of monomicrobial or polymicrobial intraabdominal infection due to OXA-48-Kp occurring during the study period (OXA-48-Kp cases) were matched by clinical syndrome and hospitalization ward at infection onset with 117 non-OXA-48-Kp controls. Most episodes (116 [99.1%] for both cases and controls) were hospital-acquired or healthcare-associated infections. The remaining episodes were community-acquired UTI (one episode in each group). The most common sources were UTI (61 episodes [52.1%]) and SSI (17 [14.5%]). Three-quarters of episodes were associated with an invasive procedure in the previous 30 days, and 48 of them (20.5%) occurred in the intensive care unit (ICU). Twenty-six episodes (22.2%) had associated BSI. Sixteen polymicrobial intra-abdominal infections were included (7 [6.0%] and 9 [7.7%] within the

OXA-48-Kp and non-OXA-48-Kp groups, respectively; P -value = 0.664).

Baseline characteristics and clinical, microbiological, and treatment-related variables for both OXA-48-Kp cases and non-OXA-48-Kp controls are detailed in Table 1. Patients in the OXA-48-Kp group were older (median of 72.0 [IQR: 57.5–83.5] versus 69.0 [IQR: 56.0–80.0] years; P -value = 0.087) and more likely to be males (73 [62.4%] versus 58 [49.6%]; P -value = 0.048). No significant differences in the McCabe score, Charlson comorbidity index (CCI), and major individual comorbidities were observed. The median times of hospitalization prior to the index episode were longer for OXA-48-Kp cases (27.0 [IQR: 15.5–49.0] versus 12.5 [IQR: 7.0–30.8]; P -value < 0.001), with no differences in terms of previous ICU admission.

Comparison of clinical, microbiological, and treatment-related variables

Sepsis or septic shock was present at infection onset in 58 (24.8%) episodes. This mode of presentation was more common in OXA-48-Kp cases than non-OXA-48-Kp controls (41 [35.0%] versus 17 [14.5%]; P -value = 0.048). No differences between both groups were detected in the white blood cell count by days 1 and 7. Median C-reactive protein (PCR) levels at infection onset were lower among OXA-48-Kp cases (7.5 [IQR: 3.6–15.0] versus 11.1 [IQR: 4.0–22.9] mg/dL; P -value = 0.033), although this difference was inverted by day 7 (8.0 [IQR: 3.0–15.2] versus 4.6 [IQR: 1.9–11.4] mg/dL; P -value = 0.057). No differences were detected in serum procalcitonin levels, although this parameter was measured in 40 episodes only (21 OXA-48-Kp cases and 19 non-OXA-48-Kp controls).

Most OXA-48-Kp isolates exhibited a phenotypic AST profile compatible with ESBL co-expression and/or documented *bla*_{CTX-M-1} gene, with significant differences when compared to the non-OXA-48-Kp counterparts (116 [99.1%] versus 48 [41.0%]; P -value < 0.0001). Non-susceptibility to other agents (aminoglycosides, ciprofloxacin, fosfomicin, cotrimoxazole, or nitrofurantoin) was also more common among OXA-48-Kp isolates (Table 2).

As detailed in Table 1, source control was achieved in 108 (92.3%) OXA-48-Kp cases and 107 (91.5%) non-OXA-48-Kp controls (P -value = 0.811). Active therapy was less commonly administered in the OXA-48-Kp group (93 [79.5%] versus 107 [91.5%]; P -value = 0.009), as was early (< 72 h) active therapy (53 [45.3%] versus 95 [81.2%]; P -value < 0.001). OXA-48-Kp cases were more likely to receive combination therapy (51 [43.6%] versus 18 [15.4%]; P -value < 0.0001) than non-OXA-48-Kp controls. Agents with nephrotoxic potential (i.e., aminoglycosides and polymyxins) were more common in OXA-48-Kp cases (43 [36.8%] versus 14 [12.0%]; P -value < 0.001), although the

occurrence of treatment-emergent adverse events was overall rare (four and one events in the OXA-48-Kp and non-OXA-48-Kp groups, respectively).

Analysis of clinical cure by day 14- and 30-day all-cause mortality

The achievement of clinical cure by day 14 was less common in OXA-48-Kp cases than non-OXA-48-Kp controls (49 [41.9%] versus 95 [81.2%]; P -value < 0.001). The secondary outcome of 30-day all-cause mortality was higher in OXA-48-Kp cases (33 [28.2%] versus 18 [15.4%]; P -value = 0.018).

Univariate analysis of factors predicting clinical cure by day 14 is shown in Table 3. The negative impact of OXA-48-Kp infection on the odds of clinical cure remained significant in the multivariate model (adjusted HR [aHR]: 0.45; 95% CI: 0.29–0.70; P -value < 0.0001). The development of renal failure was also associated with a lower probability of achieving clinical cure (aHR: 0.33; 95% CI: 0.20–0.54; P -value < 0.0001), whereas a non-significant trend was observed for previous ICU admission (aHR: 1.42; 95% CI: 0.98–2.06; P -value = 0.062) and ESBL co-expression (aHR: 0.69; 95% CI: 0.45–1.04; P -value = 0.078). On the other hand, vascular catheter-related BSI (aHR: 5.34; 95% CI: 3.05–9.33; P -value < 0.0001), UTI (aHR: 3.07; 95% CI: 2.03–4.65; P -value < 0.001), early active therapy (aHR: 1.75; 95% CI: 1.08–2.81; P -value = 0.022), appropriate antimicrobial therapy (aHR: 2.27; 95% CI: 1.17–4.39; P -value = 0.015), and source control (aHR: 1.86; 95% CI: 0.94–3.67; P -value = 0.075) were predictors of 14-day clinical cure (Table 3).

Multivariate analysis for 30-day all-cause mortality is shown in Table 4. OXA-48-Kp infection exhibited a borderline significance with this secondary outcome (aHR: 1.65; 95% CI: 0.92–2.94; P -value = 0.093) in the adjusted model. Other risk factors identified were older age (aHR [per one-year increment]: 1.02; 95% CI: 1.00–1.04; P -value = 0.023), the presence of an ultimately fatal condition according to the McCabe score (aHR: 3.69; 95% CI: 1.55–8.76; P -value = 0.003), and respiratory failure (aHR: 5.05; 95% CI: 2.47–10.35; P -value < 0.0001), and the requirement for vasoactive drugs at presentation (aHR: 3.58; 95% CI: 1.77–7.22; P -value < 0.0001). On the other hand, the use of active antimicrobial therapy exerted a protective role (aHR: 0.31; 95% CI: 0.15–0.63; P -value < 0.0001).

Discussion

Our results confirm the role of OXA-48 carbapenemase as an independent prognostic factor in *K. pneumoniae* infection, both in terms of clinical cure and all-cause mortality.

Table 1 Clinical characteristics of both study groups (n = 234)

<i>Demographics and patient's characteristics</i>	Overall (n = 234)	OXA-48-Kp cases (n = 117)	Non-OXA-48-Kp controls (n = 117)	P-value ^a
Age, years [median (IQR)]	71.5 (56.0–82.0)	72.0 (57.5–83.5)	69.0 (56.0–80.0)	0.087
Male gender [n (%)]	131 (56.0)	73 (62.4)	58 (49.6)	0.048
Charlson comorbidity index [median (IQR)]	4.0 (2.0–6.0)	4.0 (2.0–6.0)	4.0 (2.0–6.0)	0.336
McCabe score [n (%)]				
Rapidly fatal disease (≤ 1 year)	46 (19.7)	23 (19.7)	23 (19.7)	1.000
Ultimately fatal disease (≤ 5 years)	166 (70.9)	88 (75.2)	78 (66.7)	0.150
Major comorbidities [n (%)]				
Cardiovascular disease	103 (44.0)	58 (49.6)	45 (38.5)	0.087
Diabetes mellitus	100 (42.7)	51 (43.6)	49 (41.9)	0.792
Immunosuppression	52 (22.2)	31 (26.5)	21 (17.9)	0.116
Malignancy	66 (28.2)	35 (29.9)	31 (26.5)	0.561
Renal disease	53 (22.6)	25 (21.4)	28 (23.9)	0.639
Liver disease	46 (19.7)	22 (18.8)	24 (20.5)	0.742
Previous ICU admission [n (%)] ^b	65 (27.8)	32 (27.4)	33 (28.2)	0.884
Time of hospitalization before infection, days [median (IQR)]	21.0 (10.0–38.0)	27.0 (15.5–49.0)	12.5 (7.0–30.8)	0.000
<i>Clinical characteristics of the index episode</i>				
Healthcare associated or hospital acquired infection [n (%)]	232 (99.1)	116 (99.1)	116 (99.1)	-
Hospital ward at infection onset [n (%)]				
Surgical	88 (37.6)	44 (37.6)	44 (37.6)	-
Medical	80 (34.2)	40 (34.2)	40 (34.2)	-
ICU	48 (20.5)	24 (20.5)	24 (20.5)	-
Onco-hematological	14 (6.0)	7 (6.0)	7 (6.0)	-
Outpatient	4 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	-
Previous invasive procedure or indwelling device [n (%)] ^c	178 (76.1)	89 (76.1)	89 (76.1)	-
Bloodstream infection [n (%)]	52 (22.2)	26 (22.2)	26 (22.2)	-
Polymicrobial infection [n (%)]	16 (6.8)	7 (6.0)	9 (7.7)	0.604
Source of infection [n (%)]				
Urinary tract	122 (52.1)	61 (52.1)	61 (52.1)	-
Surgical site	34 (14.5)	17 (14.5)	17 (14.5)	-
Lower respiratory tract	28 (12.0)	14 (12.0)	14 (12.0)	-
Vascular catheter	24 (10.3)	12 (10.3)	12 (10.3)	-
Intra-abdominal	20 (8.5)	10 (8.5)	10 (8.5)	-
Other	6 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.6)	-
Clinical presentation [n (%)]				
Sepsis or septic shock	58 (24.8)	41 (35.0)	17 (14.5)	0.000
Hypotension	73 (31.2)	37 (31.6)	36 (30.8)	0.888
Requirement for vasoactive drugs	37 (15.8)	21 (17.9)	16 (13.7)	0.370
Respiratory failure	57 (24.4)	33 (28.2)	24 (20.5)	0.170
Requirement for invasive mechanical ventilation	36 (15.4)	20 (17.1)	16 (13.7)	0.469
Renal failure	63 (26.9)	35 (29.9)	28 (23.9)	0.302
Replacement for renal replacement therapy	22 (9.4)	16 (13.7)	6 (5.1)	0.525
Heart failure	28 (12.0)	16 (13.7)	12 (10.3)	0.420
Impaired mental status	54 (23.1)	41 (36.9)	13 (12.9)	0.000

Table 1 (continued)

Laboratory values				
WBC count, × 10 ⁹ /L [median (IQR)]				
Day 1	9.8 (7.2–13.5)	9.3 (6.9–13.3)	10.2 (7.5–13.8)	0.216
Day 7	8.9 (6.4–11.7)	8.5 (6.5–11.6)	9.4 (6.4–11.9)	0.315
C-reactive protein, mg/dL [median (IQR)]				
Day 1	9.7 (3.9–17.5)	7.5 (3.6–15.0)	11.1 (4.0–22.9)	0.033
Day 7	5.8 (2.4–14.0)	8.0 (3.0–15.2)	4.6 (1.9–11.4)	0.057
Procalcitonin, mg/dL [median (IQR)] ^d				
Day 1	0.9 (0.3–6.0)	1.0 (0.5–8.0)	0.74 (0.2–3.0)	0.294
Day 7	1.1 (0.3–7.2)	2.1 (0.3–14.9)	1.1 (0.3–7.2)	0.160
Treatment-related variables				
Infection source control [n (%)]	215 (91.9)	108 (92.3)	107 (91.5)	0.811
Time from symptom onset, days [median (IQR)]	1.0 (1.0–6.0)	2.5 (1.0–8.8)	1.0 (1.0–2.0)	0.000
Antibiotic therapy [n (%)]				
Monotherapy [n (%)]	227 (97.0)	111 (94.9)	116 (99.1)	0.119
Combination therapy (≥ 2 agents) [n (%)]	158 (67.5)	60 (51.3)	98 (83.8)	0.000
Active antibiotic therapy [n (%)]	69 (29.5)	51 (43.6)	18 (15.4)	0.000
Time from symptom onset, days [median (IQR)]	200 (85.5)	93 (79.5)	107 (91.5)	0.009
Combination therapy (≥ 2 agents with in vitro activity)	1.0 (1.0–4.0)	2.5 (1.0–8.8)	1.0 (1.0–1.0)	0.000
Early (< 72 h) active therapy [n (%)]	46 (19.7)	34 (29.1)	12 (10.3)	0.000
Use of potentially nephrotoxic agents [n (%)]	148 (63.2)	53 (45.3)	95 (81.2)	0.000
Treatment-emergent adverse events [n (%)]	57 (24.4)	43 (36.8)	14 (12.0)	0.000
	5 (2.1)	4 (3.4)	1 (0.9)	0.175
Study outcomes				
Clinical response by day 14	144 (61.5)	49 (41.9)	95 (81.2)	0.000
All-cause mortality by day 30	51 (21.8)	33 (28.2)	18 (15.4)	0.018

Non-OXA-48-Kp, non-OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*; OXA-48-Kp, OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; WBC, white blood cell count

^a P-values refer to the comparison between OXA-48-Kp cases and non-OXA-48-Kp controls

^b Within the previous 90 days

^c Within the previous 30 days

^d Procalcitonin levels were available in 40 episodes by day 1 (21 OXA-48-Kp and 19 non-OXA-48-Kp) and in 26 episodes by day 7 (14 OXA-48-Kp and 12 non-OXA-48-Kp)

Bold characters denote significant values

In order to minimize the effect of potential confounders, we compared a cohort of OXA-48-Kp cases with non-OXA-48-Kp controls that had been carefully matched by a series of relevant clinical factors, such as the type of infectious syndrome—categorized by the source of infection, preceding invasive procedure, indwelling devices, and concurrent BSI—and hospitalization ward. Of note, our study included both bacteremic (22.2% of episodes) and non-bacteremic infections, which reflects a scenario similar to usual clinical practice, with a quarter of episodes presenting with sepsis or septic shock.

The amount of comorbidity and the nature and severity of the underlying conditions may act as relevant confounders when assessing the impact of carbapenemase-producing isolates on the outcome of Enterobacterales

infection. Nevertheless, the severity of illness has not been consistently considered in previous analyses of CPE-attributable mortality [28]. Patients developing CPE infection usually exhibit higher comorbidity index than those infected with carbapenem-susceptible bacteria [16, 19, 22, 29]. Only in a few studies, however, the CPE and non-CPE episodes included had been matched by comorbidity [14, 30], or the multivariate analysis had been adjusted by this confounder [31]. In our case-cohort study, OXA-48-Kp episodes were matched with non-OXA-48-Kp controls according to the hospitalization ward at the time of infection onset, previous invasive procedures, and presence of indwelling devices. As a result, both groups were essentially comparable in terms of comorbidities, as assessed by the CCI and the McCabe

Table 2 Microbiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* isolates (percentages are calculated according to the number of tested isolates)

	OXA-48-Kp cases	Non-OXA-48-Kp controls	P-value
ESBL co-expression [n (%)]	116/117 (99.1)	48/117 (41.0)	0.000
Non-susceptible isolates according to EUCAST clinical breakpoints [n (%)]			
Amoxicillin-clavulanic	117/117 (100)	55/117 (47.0)	0.000
Piperacillin-tazobactam	117/117 (100)	114/117 (98.3)	0.000
Ceftriaxone/cefotaxime	116/117 (99.1)	48/117 (41.0)	0.000
Ertapenem	117/117 (100.0)	0/117 (0.0)	0.000
Meropenem and/or imipenem ^a	40/117 (34.2)	0/2 (0.0)	0.000
Meropenem ^a	39/73 (53.4)	0/2 (0.0)	0.000
MIC 2–8 mg/L	17/73 (23.6)	0/2 (0.0)	0.000
MIC > 8 mg/L	22/73 (31.0)	0/2 (0.0)	0.000
Imipenem ^a	45/116 (38.8)	0/0 (0.0)	0.000
MIC 2–4 mg/L	7/116 (6.0)	0/0 (0.0)	0.000
MIC > 4 mg/L	38/116 (32.8)	0/0 (0.0)	0.000
Aminoglycosides (gentamycin, tobramycin and amikacin)	19/117 (16.3)	11/117 (9.4)	0.112
Amikacin	9/92 (9.8)	0/70 (0.0)	0.000
Tobramycin	97/114 (84.3)	43/117 (36.8)	0.000
Gentamycin	66/115 (57.4)	38/117 (32.5)	0.000
Colistin ^b	25/51 (49.0)	0/1 (0.0)	1.000
Tigecycline ^b	20/44 (45.5)	0/0 (0.0)	1.000
Ciprofloxacin	116/117 (99.1)	53/117 (45.3)	0.000
Fosfomicin	51/64 (79.7)	15/64 (23.4)	0.000
Cotrimoxazole	82/116 (70.7)	38/117 (32.5)	0.000
Nitrofurantoin	52/61 (85.2)	14/64 (21.9)	0.000

ESBL, extended-spectrum β -lactamase; EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; MIC, minimum inhibitory concentration; non-OXA-48-Kp, non-OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*; OXA-48-Kp, OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

^a In vitro susceptibility to meropenem and/or imipenem was tested only in ertapenem-non-susceptible isolates

^b In vitro susceptibility to tigecycline and colistin was tested only in carbapenem-non-susceptible isolates

score. Moreover, after adjustment by these variables in multivariate analysis, OXA-48 production by the *K. pneumoniae* isolate remained significantly associated with the absence of clinical cure by day 14 and was close to statistical significance for all-cause mortality by day 30. Similar associations have been found for increasing MICs to carbapenems [14, 17], but no previous studies had been specifically focused on OXA-48-Kp. In addition, sepsis and septic shock were more frequent in infections due to OXA-48-Kp, as also observed in other studies [30]. Taken together, these findings overall suggest an increased virulence associated with the production of OXA-48-type carbapenemase by *K. pneumoniae*, as reflected by the worse outcomes observed even after adjustment by baseline clinical imbalances. Some studies in murine models have shown that the acquisition of the *bla*_{OXA-48} gene is accompanied by the accumulation of virulence factors in *Escherichia coli* [32, 33], although contradictory results have been also reported [34]. Consistent with this hypothesis, infection due to CPE isolates harboring the

*bla*_{KPC} gene was associated with an increased mortality as compared to CPE isolates in which the carbapenem resistance was mediated via production of ESBLs and/or AmpC cephalosporinases combined with altered membrane permeability, even in the presence of meropenem MIC values ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ [31].

In the present experience, the overwhelming majority of OXA-48-Kp isolates exhibited an AST profile compatible with ESBL co-expression. It has been shown that most OXA-48-producing isolates also produce CTX-M-15 regardless of their clonal relatedness, which further contributes to narrowing the therapeutic options [10, 35–37] and eventually to worsening clinical outcomes [29, 38]. Since ESBL co-expression may serve as a potential confounder, we have attempted to adjust by this variable in the multivariate analysis. Indeed, the presence of a phenotype compatible with ESBL production was identified as an independent factor predicting the lack of clinical cure by day 14 in addition to OXA-48 production. Similar results were shown by other authors for infections due to KPC-producing *K. pneumoniae* [30].

Table 3 Univariate and multivariate analysis for clinical cure by day 14

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Age, years ^a	0.99 (0.98–0.99)	0.025		
Male gender	0.77 (0.56–1.08)	0.130		
Charlson comorbidity index ^a	0.98 (0.93–1.04)	0.489		
Ultimately fatal condition (McCabe score)	0.73 (0.51–1.03)	0.072		
Cardiovascular disease	0.95 (0.69–1.33)	0.776		
Diabetes mellitus	1.12 (0.81–1.56)	0.487		
Immunosuppression	0.88 (0.59–1.32)	0.539		
Malignancy	0.76 (0.52–1.11)	0.155		
Renal disease	0.95 (0.64–1.40)	0.778		
Liver disease	1.08 (0.72–1.62)	0.709		
Previous ICU admission ^b	1.48 (1.05–2.10)	0.027	1.42 (0.98–2.06)	0.062
Time of hospitalization before infection, days	1.00 (0.99–1.01)	0.781		
Admission to surgical ward	1.03 (0.74–1.44)	0.847		
Admission to medical ward	0.99 (0.70–1.41)	0.984		
Admission to ICU	0.87 (0.57–1.31)	0.500		
Admission to onco-hematological ward	1.77 (0.95–3.27)	0.071		
Healthcare associated or hospital acquired infection	1.36 (0.59–3.07)	0.466		
Previous invasive procedure or indwelling device ^c	1.14 (0.76–1.69)	0.526		
Bloodstream infection	0.94 (0.63–1.39)	0.748		
Urinary tract infection	1.86 (1.33–2.60)	0.000	3.07 (2.03–4.65)	0.000
Surgical site infection	0.30 (0.16–0.56)	0.000		
Lower respiratory tract infection	0.53 (0.29–0.97)	0.038		
Vascular catheter-related bloodstream infection	2.53 (1.59–4.04)	0.000	5.34 (3.05–9.33)	0.000
Intra-abdominal infection	0.57 (0.29–1.12)	0.103		
Hypotension	0.45 (0.31–0.68)	0.000		
Requirement for vasoactive drugs	0.32 (0.17–0.58)	0.000		
Respiratory failure	0.33 (0.20–0.53)	0.000		
Requirement for invasive mechanical ventilation	0.40 (0.23–0.71)	0.002		
Renal failure	0.33 (0.21–0.53)	0.000	0.33 (0.20–0.54)	0.000
Replacement for renal replacement therapy	0.29 (0.13–0.66)	0.003		
Heart failure	0.36 (0.18–0.71)	0.003		
Impaired mental status	0.31 (0.18–0.51)	0.000		
ESBL co-expression	0.37 (0.27–0.52)	0.000	0.69 (0.45–1.04)	0.078
OXA-48-Kp infection	0.36 (0.25–0.50)	0.000	0.45 (0.29–0.70)	0.000
Imipenem or meropenem non-susceptibility	0.59 (0.39–0.98)	0.041		
Aminoglycoside non-susceptibility (≥ 1 agent)	0.45 (0.32–0.62)	0.000		
Fosfomicin non-susceptibility	0.49 (0.32–0.76)	0.001		
Ciprofloxacin non-susceptibility	0.39 (0.28–0.54)	0.000		
Infection source control ^d	3.19 (1.68–6.08)	0.000	1.86 (0.94–3.67)	0.075
Active antibiotic therapy	1.43 (0.85–2.41)	0.175	2.27 (1.17–4.39)	0.015
Combination treatment (≥ 2 agents with in vitro activity)	0.49 (0.31–0.80)	0.004		
Early (< 72 h) active treatment	1.81 (1.25–2.60)	0.001	1.75 (1.08–2.81)	0.022
Nephrotoxic antimicrobials	0.71 (0.47–1.06)	0.096		

CI, confidence interval; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; ICU, intensive care unit; OXA-48-Kp, OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

^a HR per unitary increment

^b Within the previous 90 days

^c Within the previous 30 days

^d By day 30 from onset of infection

 Springer

Table 4 Univariate and multivariate analysis for 30-day all-cause mortality

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Age, years ^a	1.02 (1.0–1.04)	0.029	1.02 (1.00–1.04)	0.023
Male gender	1.36 (0.77–2.40)	0.286		
Charlson comorbidity index ^a	1.11 (1.02–1.21)	0.013		
Ultimately fatal condition (McCabe score)	2.56 (1.44–4.55)	0.001	3.69 (1.55–8.76)	0.003
Cardiovascular disease	1.83 (1.05–3.18)	0.033		
Diabetes mellitus	1.21 (0.69–2.09)	0.504		
Immunosuppression	0.69 (0.34–1.43)	0.323		
Malignancy	1.04 (0.57–1.91)	0.890		
Renal disease	1.52 (0.83–2.77)	0.175		
Liver disease	2.07 (1.14–3.73)	0.016		
Previous ICU admission ^b	0.89 (0.47–1.67)	0.716		
Time of hospitalization before infection, days	1.00 (0.99–1.01)	0.935		
Admission to surgical ward	0.31 (0.15–0.63)	0.001		
Admission to medical ward	1.64 (0.94–2.86)	0.079		
Admission to ICU	2.08 (1.16–3.72)	0.014		
Admission to onco-hematological ward	0.98 (0.30–3.13)	0.966		
Healthcare associated or hospital acquired infection	0.56 (0.08–4.07)	0.568		
Previous invasive procedure or indwelling device ^c	1.32 (0.66–2.64)	0.428		
Bloodstream infection	1.35 (0.73–2.49)	0.345		
Urinary tract infection	0.58 (0.33–1.01)	0.055		
Surgical site infection	0.33 (0.10–1.05)	0.061		
Lower respiratory tract infection	2.95 (1.57–5.54)	0.001		
Vascular catheter-related bloodstream infection	0.93 (0.37–2.34)	0.873		
Intra-abdominal infection	2.56 (1.25–5.26)	0.011		
Hypotension	4.99 (2.81–8.88)	0.000		
Requirement for vasoactive drugs	6.29 (3.62–10.94)	0.000	3.58 (1.77–7.22)	0.000
Respiratory failure	7.30 (4.12–12.90)	0.000	5.05 (2.47–10.35)	0.000
Requirement for invasive mechanical ventilation	5.23 (2.99–9.12)	0.000		
Renal failure	5.43 (3.09–9.54)	0.000		
Replacement for renal replacement therapy	4.47 (2.41–8.28)	0.000		
Heart failure	4.97 (2.75–8.99)	0.000		
Impaired mental status	8.66 (4.58–16.37)	0.000		
ESBL co-expression	3.03 (1.37–6.73)	0.006		
OXA-48-Kp infection	1.97 (1.11–3.51)	0.020	1.65 (0.92–2.94)	0.093
Imipenem or meropenem non-susceptibility	1.82 (0.97–3.41)	0.064		
Aminoglycoside non-susceptibility (≥ 1 agent)	3.03 (1.48–6.23)	0.003		
Fosfomycin non-susceptibility	2.75 (1.09–6.99)	0.033		
Ciprofloxacin non-susceptibility	3.13 (1.37–7.34)	0.008		
Infection source control ^d	0.44 (0.21–0.89)	0.024		
Active antibiotic therapy	0.44 (0.23–0.84)	0.013	0.31 (0.15–0.63)	0.000
Combination treatment (≥ 2 agents with in vitro activity)	2.07 (1.16–3.71)	0.014		
Early (< 72 h) active treatment	0.85 (0.48–1.48)	0.559		
Nephrotoxic antimicrobials	1.72 (0.97–3.06)	0.063		

CI, confidence interval; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; ICU, intensive care unit; OXA-48-Kp, OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

^a HR per unitary increment

^b Within the previous 90 days

^c Within the previous 30 days

^d By day 30 from onset of infection

Patients with CPE infection are less likely to receive adequate treatment, a circumstance that has been consistently associated with poorer prognosis in the literature [13, 18–22, 29]. Although some authors have suggested that the inappropriateness of therapy and the intrinsic virulence attributable to CPE isolates may act as synergistic factors contributing to increased mortality rates [19, 39], the choice of antibiotic treatment is commonly regarded as the key prognostic determinant [16, 19, 28]. Moreover, the therapeutic approach to CPE often relies on potentially nephrotoxic agents such as aminoglycosides or colistin [17]. Our study confirms that both active antimicrobial therapy and OXA-48 carbapenemase production exert an independent deleterious impact on the outcome of infections due to *K. pneumoniae*.

Recent guidelines endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases support the use of meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) as first-line therapies for severe CPE infection, or cefiderocol if the isolate is resistant to both agents [40]. In line with this recommendation, the role of CAZ-AVI for infections due to OXA-48-Kp has been consolidated in clinical practice over the past years [41–44]. The clinical experience with cefiderocol is still limited [8, 45] and meropenem-varbobactam is not active against OXA-48 carbapenemase [46]. Of note, our study was conducted before CAZ-AVI as approved and broadly available in Spain, and therefore only two patients were treated with CAZ-AVI (both of them as salvage therapy with successful outcome).

In addition of being conducted on relatively old data, our study has other potential limitations. Although we made a great effort to minimize through the matching process, the effect of potential confounding derived from baseline differences in clinical syndromes and comorbidity burden, some relevant variables (such as age or appropriateness of therapy) were not balanced between groups. Nevertheless, multivariate adjustment still confirmed the independent impact of OXA-48 carbapenemase. The median number of hospitalization days before infection onset was higher among OXA-48-Kp cases than controls, although this variable showed no statistical association in the univariate analysis with study outcomes. Nevertheless, the precise assessment of the role of hospitalization length is not straightforward due to its close association with the risk of colonization and infection by MDR microorganisms [47]. Although OXA-48 production clearly exerted an independent impact on the odds of clinical cure, its relative contribution to 30-day all-cause mortality was less evident. It is likely that the prognostic weight of variables reflecting comorbidity burden and patient frailty attenuated that derived from the intrinsic virulence of carbapenemase-producing isolates. Thus, it is plausible that the

role of OXA-48-Kp would have been more discernible in terms of early infection-attributable mortality. Unfortunately the retrospective nature precluded the assessment of this outcome. On the other hand, our study exemplifies how, despite rigorous matching, residual confounding in clinical studies on MDR infections is very difficult to control for.

In conclusion, our study suggests an independent prognostic role for OXA-48 carbapenemase production in *K. pneumoniae*. Infections due to OXA-48-Kp are associated with a higher severity and worse outcomes than those due to non-OXA-48-producing isolates, regardless of the type of infection, burden of comorbidity, patient complexity, and the choice of therapy.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04675-w>.

Author contribution All authors significantly contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection, and analysis were performed by Laura Corbella, Mario Fernández-Ruiz, and Rafael San Juan. The first draft of the manuscript was written by Laura Corbella. All authors read and approved the final manuscript.

Funding This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) through the RD16/0016 project and co-funded by the European Union—European Development Regional Fund “A way to achieve Europe” and European Social Fund “The ESF invests in your future.” M.F.R. holds a research contract “Miguel Servet” (CP18/00073) from the ISCIII, Spanish Ministry of Science and Innovation.

Data availability The datasets generated and analyzed during the current study are not publicly available due to individual privacy, but are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Competing interests The authors declare no competing interests.

References

1. Antimicrobial Resistance Collaborators (2022) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 399(10325):629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0). (Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102)
2. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH (2016) Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol* 7:895. <https://doi.org/10.3389/fmicb-2016-00895>
3. Nordmann P, Poirel L (2019) Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 69(Supplement_7):521–28. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz824>
4. de Jonge BL, Karłowski JA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Sahn DF, Nichols WW (2016) In Vitro Susceptibility to Ceftazidime-avibactam of carbapenem-nonsusceptible enterobacteriaceae isolates collected during the INFORM Global Surveillance Study (2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother* 60(5):3163–3169. <https://doi.org/10.1128/AAC.03042-15>

5. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI et al (2015) Prospective multicenter study of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 59(6):3406–12. <https://doi.org/10.1128/AAC.00086-15>
6. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y (2019) The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. *Clin Microbiol Rev* 33(1):e00102-e119. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-19>
7. Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, Rivera-Izquierdo C, López-Gómez J, Fernández-Martínez NF, Redruello-Guerrero P et al (2021) OXA-48 Carbapenemase-producing *Enterobacterales* in Spanish hospitals: an updated comprehensive review on a rising antimicrobial resistance. *Antibiotics (Basel)* 10(1):89. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010089>
8. Boyd SE, Holmes A, Peck R, Livermore DM, Hope W (2022) OXA-48-Like β -lactamases: global epidemiology, treatment options, and development pipeline. *Antimicrob Agents Chemother* 66(8):e0021622. <https://doi.org/10.1128/aac.00216-22>
9. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M et al (2016) Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonization and infection due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Spain. *J Infect* 72(2):152–160. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.10.008>
10. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP et al (2013) Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother* 68(1):89–96. <https://doi.org/10.1093/jac/dks364>
11. Can F, Menekşe S, İspir P, Atac N, Albayrak O, Demir T et al (2018) Impact of the ST101 clone on fatality among patients with colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother* 73(5):1235–1241. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx532>
12. Lowman W, Schleicher G (2015) Antimicrobial treatment and outcomes of critically ill patients with OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 81(2):138–140. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.09.023>
13. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ (2014) Deaths attributable to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Emerg Infect Dis* 20(7):1170–1175. <https://doi.org/10.3201/eid2007.121004>
14. Patel TS, Nagel JL (2015) Clinical outcomes of *Enterobacteriaceae* infections stratified by carbapenem MICs. *J Clin Microbiol* 53(1):201–205. <https://doi.org/10.1128/JCM.03057-14>
15. Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME, Antypa E, Koteli A, Antoniadou E (2015) Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit. *J Infect* 70(6):592–599. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.11.003>
16. Rodríguez-Gómez J, Pérez-Nadales E, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Martínez-Martínez L, Rivera F, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain et al (2019) Prognosis of urinary tract infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: the impact of inappropriate empirical treatment. *J Infect* 79(3):245–252. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.06.014>
17. O'Donnell JN, Rhodes NJ, Biehle LR, Esterly JS, Patel TS, McLaughlin MM et al (2020) Assessment of mortality stratified by meropenem minimum inhibitory concentration in patients with *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a patient-level analysis of published data. *Int J Antimicrob Agents* 55(2):105849. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.11.006>
18. Menekşe Ş, Çağ Y, Işık ME, Şahin S, Haciseyitoğlu D, Can F et al (2019) The effect of colistin resistance and other predictors on fatality among patients with bloodstream infections due to *Klebsiella pneumoniae* in an OXA-48 dominant region. *Int J Infect Dis* 86:208–211. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.008>
19. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH (2014) Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 18(6):596. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0596-8>
20. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF (2017) Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with *Enterobacteriaceae* urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis* 17(1):279. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2383-z>
21. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A et al (2009) Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 53:1868–1873. <https://doi.org/10.1128/AAC.00782-08>
22. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O et al (2012) Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 18:54–60. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x>
23. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S et al (2013) Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect* 19(5):451–456. <https://doi.org/10.1111/j.1469-50206.91.2012.03888>
24. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36(5):309–332. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
25. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16(3):128–140. [https://doi.org/10.1016/0196-6553\(88\)90053-3](https://doi.org/10.1016/0196-6553(88)90053-3)
26. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP et al (2022) Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 176(10):791–799. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007>
27. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4):1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
28. Lodise TP, Berger A, Altincatal A, Wang R, Bhagnani T, Gillard P et al (2019) Antimicrobial resistance or delayed appropriate therapy—does one influence outcomes more than the other among patients with serious infections due to carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Enterobacteriaceae*? *Open Forum Infect Dis* 6(6):ofz194. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz194>
29. Vardakas KZ, Rafailidis PI, Konstantelias AA, Falagas ME (2013) Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? *J Infect* 66(5):401–414. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.028>
30. Fraenkel-Wandel Y, Raveh-Brawer D, Wiener-Well Y, Yinnon AM, Assous MV (2016) Mortality due to blaKPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 71(4):1083–1087. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv414>

31. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A et al (2017) Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia. *Clin Infect Dis* 64(3):257–264. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw741>
32. Beyrouthy R, Robin F, Cougnoux A, Dalmasso G, Darfeuille-Michaud A, Mallat H et al (2013) Chromosome-mediated OXA-48 carbapenemase in highly virulent *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 68(7):1558–1561. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt051>
33. de Toro M, Fernández J, García V, Mora A, Blanco J, de la Cruz F et al (2017) Whole genome sequencing, molecular typing and in vivo virulence of OXA-48-producing *Escherichia coli* isolates including ST131 H30-Rx, H22 and H41 subclones. *Sci Rep* 7(1):12103. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12015-0>
34. Hamprecht A, Sommer J, Willmann M, Brender C, Stelzer Y, Krause FF et al (2017) Pathogenicity of clinical OXA-48 isolates and impact of the OXA-48 Incl. plasmid on virulence and bacterial fitness. *Front Microbiol* 1(10):2509. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02509>
35. Oteo J, Hernández JM, Espasa M, Fleites A, Sáez D, Bautista V et al (2013) Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother* 68(2):317–321. <https://doi.org/10.1093/jac/dks383>
36. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G et al (2013) Bacteremia due to OXA-48-carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect* 19(2):E72–E79. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12091>
37. Balkan II, Aygün G, Aydın S, Mutcalı SI, Kara Z, Kuşkuç M et al (2014) Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: treatment and survival. *Int J Infect Dis* 26:51–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.05.012>
38. Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJ (2012) Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 67(6):1311–1320. <https://doi.org/10.1093/jac/dks065>
39. Sabino S, Soares S, Ramos F, Moretti M, Zavascki AP, Rigatto MH (2019) A cohort study of the impact of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections on mortality of patients presenting with sepsis. *mSphere* 4(2):e00052-19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00052-19>
40. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA et al (2022) 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). *Clin Microbiol Infect* 28(4):521–547. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>
41. Castón JJ, Cano A, Pérez-Camacho I, Aguado JM, Carratalá J, Ramasco F et al (2022) Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CAVICOR study). *J Antimicrob Chemother* 77(5):1452–1460. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac049>
42. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R et al (2017) Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 61(2):e01964-e2016. <https://doi.org/10.1128/AAC.01964-16>
43. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Soto A, Rodríguez L, Pérez-Landeiro A, Martínez-Lamas L et al (2018) Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 73(11):3170–3175. <https://doi.org/10.1093/jac/dky295>
44. Lima O, Sousa A, Longueira-Suárez R, Filgueira A, Taboada-Martínez C, Portela-Pino C et al (2022) Ceftazidime-avibactam treatment in bacteremia caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 41(9):1173–1182. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04482-9>
45. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R et al (2021) 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* 21(2):226–240. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30796-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9)
46. Castanheira M, Doyle TB, Collingsworth TD, Sader HS, Mendes RE (2021) Increasing frequency of OXA-48-producing Enterobacterales worldwide and activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam and comparators against these isolates. *J Antimicrob Chemother* 76(12):3125–3134. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab306>
47. Zhu WM, Yuan Z, Zhou HY (2020) Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 9(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0686-0>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Authors and Affiliations

Laura Corbella^{1,2} · Mario Fernández-Ruiz^{1,2,3} · María Ruiz-Ruigómez¹ · Isabel Rodríguez-Goncer¹ · José Tiago Silva¹ · Pilar Hernández-Jiménez¹ · Francisco López-Medrano^{1,2,3} · Manuel Lizasoain^{1,2} · Jennifer Villa⁴ · José María Aguado^{1,2,3} · Rafael San-Juan^{1,2,3}

✉ Laura Corbella
laura_corbella@hotmail.com

Mario Fernández-Ruiz
mario_fdezruiz@yahoo.es

María Ruiz-Ruigómez
rryruiz@gmail.com

Isabel Rodríguez-Goncer
isargoncer@gmail.com

José Tiago Silva
j.tiago.silva@hotmail.com

Pilar Hernández-Jiménez
pilihj@hotmail.com

Francisco López-Medrano
flmedrano@salud.madrid.org

Manuel Lizasoain
manuel.lizasoain@salud.madrid.org

Jennifer Villa
jennifer.villa@salud.madrid.org

José María Aguado
jaguadog1@gmail.com

Rafael San-Juan
rafasjg@yahoo.es

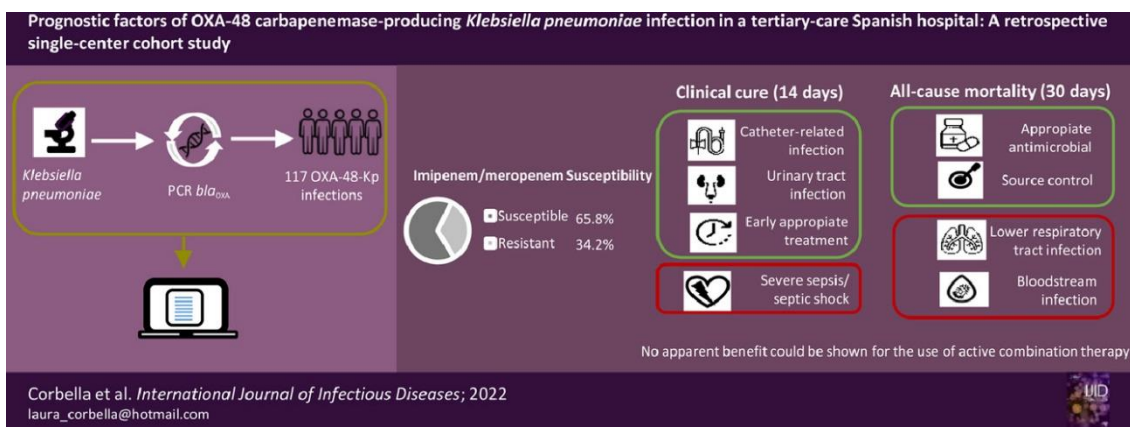
¹ Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario “12 de Octubre”, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital “12 de Octubre” (imas12), Centro de Actividades Ambulatorias, 2ª Planta, Bloque D. Avda. de Córdoba S/N, 28041 Madrid, Spain

² Department of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁴ Department of Microbiology, Hospital Universitario “12 de Octubre”, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital “12 de Octubre”, Madrid, Spain

Anexo 2. Artículo: Factores pronósticos de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48.





Original article

Prognostic factors of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in a tertiary-care Spanish hospital: A retrospective single-center cohort study



Laura Corbella^{1,2,*}, Mario Fernández-Ruiz^{1,2,3}, María Ruiz-Ruigómez^{1,2}, Isabel Rodríguez-Goncer^{1,2}, José Tiago Silva^{1,2}, Pilar Hernández-Jiménez^{1,2}, Francisco López-Medrano^{1,2,3}, Manuel Lizasoain^{1,2,3}, Jennifer Villa⁴, Octavio Carretero^{1,2}, José María Aguado^{1,2,3}, Rafael San-Juan^{1,2,3}

¹ Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Sanitaria Hospital "12 de Octubre" (imas12), Madrid, Spain
² Department of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain
³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFECT), Madrid, Spain
⁴ Department of Microbiology, Hospital Universitario "12 de Octubre", Instituto de Investigación Sanitaria Hospital "12 de Octubre" (imas12), Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 6 October 2021
 Revised 10 March 2022
 Accepted 16 March 2022

Keywords:
 carbapenemases
 OXA-48
Klebsiella pneumoniae
 combination therapy
 prognostic factors

ABSTRACT

Objectives: To describe the determinants of outcome of infections due to oxacillinase-48 (OXA-48) carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (OXA-48-Kp).
Methods: A retrospective cohort study of 117 episodes of OXA-48-Kp infection were conducted. Multivariate Cox models identified factors predicting 14-day clinical response and 30-day all-cause mortality.
Results: A total of 77 (65.8%) isolates were susceptible to imipenem/meropenem. The 14-day clinical response and 30-day mortality rates were 41.9% and 28.2%. Catheter-related bloodstream infection (adjusted hazard ratio [aHR]: 8.33; 95% confidence interval [95%CI]: 3.19–21.72; *P*-value <0.001), urinary tract infection (aHR: 3.04; 95%CI: 1.39–6.66; *P*-value = 0.006) and early appropriate treatment (aHR: 1.77; 95%CI: 0.97–3.22; *P*-value = 0.064) predicted clinical response, whereas severe sepsis had a deleterious impact (aHR: 0.22; 95%CI: 0.10–0.50; *P*-value <0.001). Lower respiratory tract infection (aHR: 6.58; 95%CI: 2.83–15.29; *P*-value <0.001) and bloodstream infection (aHR: 2.33; 95%CI: 1.05–5.15; *P*-value = 0.037) were associated with 30-day mortality, whereas definitive therapy including ≥1 active agent (aHR: 0.26; 95%CI: 0.11–0.63; *P*-value = 0.003) and source control (aHR: 0.35; 95%CI: 0.14–0.91; *P*-value = 0.030) were protective. Combination therapy did not seem to be associated with better outcomes.
Conclusions: Appropriate antimicrobial treatment was protective for 30-day mortality in OXA-48-Kp infections. Carbapenems are usually active, whereas combination therapy appeared not to confer additional benefit.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases.
 This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introduction

Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) infections constitute an emerging health problem worldwide. In particular, the increasing prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* is a major cause of concern (Lee, 2016; Nordmann and Poirel, 2019). Since the beginning of the 2000s, Ambler class A carbapenemases (such as *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases [KPC]) or class B metallo-beta-lactamases are the predominant resistance mechanisms in CPE. During recent years, however, bacterial strains producing the class D carbapenemase oxacillinase-

* Corresponding author: Laura Corbella, MD. Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario "12 de Octubre". Centro de Actividades Ambulatorias, 2ª planta, bloque D. Avda. de Córdoba, s/n. Postal code 28041. Madrid, Spain. Phone: +34 913908000. Fax: +34 914695775.
 E-mail addresses: laura.corbella@hotmail.com (L. Corbella), mario.fdezruiz@yahoo.es (M. Fernández-Ruiz), rriuz@gmail.com (M. Ruiz-Ruigómez), isargoncer@gmail.com (I. Rodríguez-Goncer), jtiago.silva@hotmail.com (J.T. Silva), pilijh@hotmail.com (P. Hernández-Jiménez), flmedrano@salud.madrid.org (F. López-Medrano), manuel.lizasoain@salud.madrid.org (M. Lizasoain), jennifer.villa@salud.madrid.org (J. Villa), octavio.carretero91@gmail.com (O. Carretero), jaguadog1@gmail.com (J.M. Aguado), rafasjg@yahoo.es (R. San-Juan).

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.025>
 1201-9712/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Descargado para Anonymous User (n/a) en Community of Madrid Ministry of Health de ClinicalKey.es por Elsevier en diciembre 05, 2023. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2023. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

48 (OXA-48) have been reported in hospital- and community-acquired CPE outbreaks in certain geographical regions, particularly in the Mediterranean area (Poirel et al., 2012; Lyman et al., 2015; Grundmann et al., 2017; Mairi et al., 2017; Kostyanov et al., 2019). To date, OXA-48 is the most commonly identified carbapenemase in Spain (Oteo et al., 2014).

Patients with CPE infections have an increased likelihood of death and poor outcome as compared with those infected by susceptible pathogens (van Duin et al., 2013; Falagas et al., 2014a,b; Patel and Nagel, 2015; Gomez-Simmonds et al., 2016). Whereas the prognostic factors for infections because of KPC-producing *Enterobacteriaceae* have been analyzed in detail, the clinical and microbiological features and determinants of outcome in episodes caused by OXA-48-producing *K. pneumoniae* (OXA-48-Kp) remain poorly characterized. Only a few studies with low number of patients have focused on OXA-48-Kp bloodstream infection (BSI) in the setting of hospital-acquired outbreaks (Navarro-San Francisco et al., 2013; Paño-Pardo et al., 2013; Balkan et al., 2014; Ahn et al., 2015; Lowman and Schleicher, 2015; Menekşe et al., 2019). In particular, the potential role of combination therapy in OXA-48-Kp infections remains to be assessed.

We aimed to describe the clinical characteristics of episodes of OXA-48-Kp infection in a large cohort from a single tertiary-care Spanish hospital with maintained transmission over the previous years and to analyze factors associated with clinical response and all-cause mortality.

Materials and Methods

Study design and setting

We conducted a retrospective cohort study including patients diagnosed with OXA-48-Kp infection between June 2013 and December 2016 at our center. Eligible adult patients (≥ 18 years) were identified through the centralized database of the Department of Microbiology. All the patients in which the *bla*_{OXA48} gene was detected in a qualifying *K. pneumoniae* isolate from a clinically significant sample were eligible for inclusion. Electronic medical records were reviewed to exclude cases of OXA-48-Kp colonization. To preserve the independence of observations, only the first episode of infection per patient was included. Polymicrobial infections were excluded, except for those from the intra-abdominal source. In addition, all the episodes in which other multidrug-resistant microorganisms were concomitantly isolated were also excluded.

We collected clinical, microbiological, and treatment-related variables using a standardized case report form. Clinical response and all-cause mortality (study outcomes) were assessed at days 14 and 30 since the onset of symptoms, respectively. Patient-related (age, gender, Charlson Co-morbidity Index [Charlson et al., 1987]), infection-related, and treatment-related variables were explored as predictors of study outcomes, and the results of *in vitro* antimicrobial susceptibility testing (AST). The local Clinical Research Ethics Committee approved the study protocol (ref. 16/2014) and granted a waiver of informed consent because of its retrospective design.

Antimicrobial susceptibility testing and identification of OXA-48-producing isolates

Blood and MacConkey agar media were used for growing selection. Identification was performed using the Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. Species identification and AST were routinely performed by using semi-automated microdilution panels (MicroScan Neg Combo Panel Type 53 and MicroScan Neg Urine Combo Panel Type 59, Francisco Soria Melguizo, Madrid, Spain). Minimum inhibitory concentrations

(MICs) were interpreted according to the version of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines in place at the time of isolation (version 5.0) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2021. For analysis purposes, the strains were retrospectively re-categorized on the basis of the most recent EUCAST clinical breakpoints (version 12.0) (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2021). Isolates with reduced susceptibility or resistance to at least 1 carbapenem were suspected of carbapenemase production. A modified Hodge test was performed on these isolates, and MICs for carbapenems (ertapenem, imipenem, and meropenem) were determined by E-test (bioMérieux, Durham, North Carolina). If the Hodge test was positive, screening for the *bla*_{IMP-1}, *bla*_{IMP-2}, *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{VIM-1}, *bla*_{VIM-2}, *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-2}, and *bla*_{CTX-M-9} genes were performed by real-time polymerase chain reaction (PCR) with specific primers (Table S1) (Lomaestro et al., 2006; Woodford et al., 2006; Gutiérrez et al., 2007; Nordmann et al., 2011; Poirel et al., 2012; Villa et al., 2014; Brañas et al., 2015). The resulting PCR products were sequenced using Big Dye 3.1 sequencing technology (3130 Genetic Analyzer, Applied Biosystems, Austin, Texas). All clinically significant OXA-48-Kp isolates fulfilling all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria were included.

Study definitions

OXA-48-Kp was defined as any *K. pneumoniae* isolate with diminished *in vitro* susceptibility to carbapenems (meropenem and/or ertapenem MIC values >0.125 mg/L [or inhibition zone diameters <25 mm] and/or imipenem MIC values >1 mg/L [or inhibition zone diameters <23 mm] by the disk diffusion method, with subsequent confirmation by the modified Hodge test), in which the expression of the *bla*_{OXA-48} was confirmed by real-time PCR. Clinical specimens were deemed to represent infection or colonization on the basis of the definitions outlined by the Centers for Disease Prevention and Control (Schechner et al., 2013). The type of infection was defined by the Centers for Disease Prevention and Control criteria (Horan et al., 2008). Infections were primarily classified as nosocomial, healthcare-associated, or community-acquired (Garner et al., 1988; Friedman et al., 2002). Appropriate antimicrobial therapy was defined when the regimen administered included at least 1 agent (at appropriate doses) with *in vitro* activity against the OXA-48-Kp isolate. In detail, meropenem- and imipenem-including regimens were considered active if MIC values were ≤ 8 mg/L and ≤ 4 mg/L, respectively. If meropenem MIC values were between 2 and 8 mg/L or imipenem MIC values between 2 and 4 mg/L, these agents were deemed active only if administered as an extended-infusion (i.e. meropenem 2.000 mg every 8 hours in 3-hour infusion). If the imipenem MIC value was ≤ 4 mg/L and meropenem MIC value was ≤ 8 mg/L, the isolate was classified as carbapenem-susceptible. On the contrary, the isolate was considered as carbapenem-resistant. Early antimicrobial treatment was considered if initiated within the first 5 days from symptom onset. Empirical and definitive treatment denoted antimicrobial therapy administered before and after the results of *in vitro* AST became available for the treating physician, respectively. Combination therapy was defined as the concomitant administration of ≥ 2 antimicrobial agents for at least 24 hours. Clinical response was defined by the complete resolution of fever and the remaining signs and symptoms attributable to infection in the absence of relapse (i.e. repeated isolation of OXA-48-Kp in a clinical sample with reappearance or aggravation of the clinical manifestations). Further study definitions are available in Supplementary Methods.

Statistical analysis

Results were expressed as the mean \pm SD for continuous variables with parametric distribution or the median with interquartile range (IQR) for those with nonparametric distribution. Categorical variables were expressed by absolute and relative frequencies. Continuous variables were compared with the Student's *t* test or the Mann-Whitney *U* test; whereas, categorical variables were evaluated with the chi-square test or the 2-tailed Fisher exact test. Multivariate Cox regression analysis was used to identify independent risk factors for clinical response by day 14 and all-cause mortality by day 30. For time-to-event analysis, we considered that the outcome "clinical response" occurred on the first day when the patient became afebrile, and the complete resolution of all symptoms and signs suggestive of infection was verified. Variables with a *P*-value <0.10 at the univariate level or considered as clinically relevant were incorporated through a stepwise approach. Potential collinearity was evaluated with the variance inflation factor, with values >1.5 suggesting significant collinearity. Because of the relatively low number of events, a set of exploratory multivariate models were constructed incorporating a maximum of 4 variables at a time for the analysis of 30-day mortality or 5 variables for the analysis of 14-day clinical response. Associations were expressed as hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs). Variables with missing values exceeding 30% were excluded. No imputation for missing data was applied. Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp, Armonk, New York).

Results

Clinical characteristics

From June 2013 to December 2016, 137 first episodes of infection because of OXA-48-Kp were identified. Nineteen episodes of polymicrobial (other than intra-abdominal) infection and 1 case of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* polymicrobial intra-abdominal co-infection were excluded. Therefore, 117 first episodes of monomicrobial infection or polymicrobial intra-abdominal infection because of OXA-48-Kp were analyzed (Figure 1). The characteristics of these episodes are listed in Table 1. The most common type of OXA-48-Kp infection was urinary tract infection (UTI) (61 episodes [52.1%]), followed by surgical site infection (17 [14.5%]). Up to 76.1% of infections were associated with previous invasive procedures. Twenty-six episodes (22.2%) developed BSI at a median time of 1.5 days (IQR: 0.0–7.5) from symptom onset. Seven of ten cases (70.0%) of intra-abdominal infection were polymicrobial. Fifty-nine (50.4%) patients presented sepsis at presentation. Source control was achieved in 108 (92.3%) episodes after a median of 3 days (IQR: 0.0–9.0). The rates of 14-day clinical response and 30-day mortality were 41.9% (49 of 117) and 28.2% (33 of 117), respectively.

Microbiological results

The presence of the *bla*_{OXA-48} gene was confirmed in 110 (94.0%) isolates. Most of the OXA-48-Kp isolates (116 [99.1%]) showed a phenotypic profile consistent with extended-spectrum beta-lactamase co-expression. All the isolates were resistant to ertapenem, whereas 77 (65.8%) of them were susceptible to imipenem and/or meropenem. Meropenem MICs were determined in 73 isolates (62.4%), with MIC values ≥ 8 mg/L in 22 (31.0%). Around half of the tested OXA-48-Kp isolates were susceptible to colistin (50.9% [26 of 51]) and tigecycline (54.5% [24 of 44]). Most strains were susceptible to amikacin (90.2% [83 of 92]). Resistance

rates for the orally administered antimicrobials tested were overall high (Table 2).

Empirical antimicrobial therapy

Empirical therapy (i.e. pre-AST) was initiated in 95 (81.2%) patients, 27 of them (28.4%) receiving combination regimen. Complete data on the results of *in vitro* AST to evaluate the appropriateness of empirical therapy were available for 85 (89.5%) isolates. About half of the patients (47.1% [40 of 85]) received at least 1 active agent. Monotherapy regimens were active in only one-third of patients (32.8% [21 of 64]). In contrast, combination regimens that included 2 or more agents were active in 75.0% (15 of 20) of patients. Meropenem- or imipenem-based monotherapy was more likely to be adequate as compared with monotherapy with other agents (76.9% [20 of 26] versus 10.5% [4 of 26]; *P*-value = 0.001). The most commonly used combination regimen was meropenem with aminoglycosides (33.3% [9 of 27]) (Table 3 and Table S2).

Definitive antimicrobial therapy

Definitive (i.e. post-AST) therapy was initiated in 106 (90.6%) patients. Monotherapy was administered in 62 (58.5%) of them, with meropenem or imipenem as the most common agents (45.1% [28 of 62]), followed by aminoglycosides (14.5% [9 of 62]) and cotrimoxazole (14.5% [9 of 62]). In 12 cases (19.7%), monotherapy was not active. Combination therapy was administered in 44 (41.5%) patients, mainly based on meropenem or imipenem (79.5% [35 of 44]). The most commonly used combination therapy consisted of meropenem or imipenem with tigecycline (27.3% [12 of 44]) (Table 3). Only in 2 cases (4.5%) the combination regimen was considered nonactive (Table S2).

Analysis of clinical response by day 14 and 30-day all-cause mortality

Univariate and multivariate analysis of factors potentially related with clinical response by day 14 are listed in Table 4 and Table S3. The Cox regression model identified catheter-related BSI (adjusted HR [aHR]: 8.33; 95% CI: 3.19–21.72; *P*-value <0.001), UTI (aHR: 3.04; 95% CI: 1.39–6.66; *P*-value = 0.006), and early (i.e. ≤ 5 days) administration of appropriate therapy (aHR: 1.77; 95% CI: 0.97–3.22; *P*-value = 0.064) as independent predictors of 14-day clinical response. Severe sepsis and septic shock (aHR: 0.22; 95% CI: 0.10–0.50; *P*-value <0.001) was negatively associated with this outcome. None of the treatment-related variables associated with clinical response in the univariate analysis retained significance in the multivariate model.

Univariate analysis for 30-day mortality is listed in Table 4 and Table S4. Cox model identified as risk factors the presence of lower respiratory tract infection (aHR: 6.58; 95% CI: 2.83–15.29; *P*-value <0.001) and BSI (aHR: 2.33; 95% CI: 1.05–5.15; *P*-value = 0.037); whereas, source control (aHR: 0.34; 95% CI: 0.12–0.94; *P*-value = 0.037) and definitive antimicrobial therapy including at least 1 active agent (aHR: 0.26; 95% CI: 0.11–0.63; *P*-value = 0.003) were protective. No apparent impact was detected for definitive therapy with 2 or more *in vitro* active agents. No association was detected for clinical response to carbapenems by day 14 and global mortality by day 30 for different MIC values: to carbapenem.

Prognostic role of treatment with carbapenems

Carbapenem-including monotherapy was better than monotherapy without carbapenem regarding clinical response by day 14 and all-cause mortality by day 30 if the isolate was carbapenem-susceptible (MIC ≤ 8 mg/L) (Figure 2). Numerical differences in the

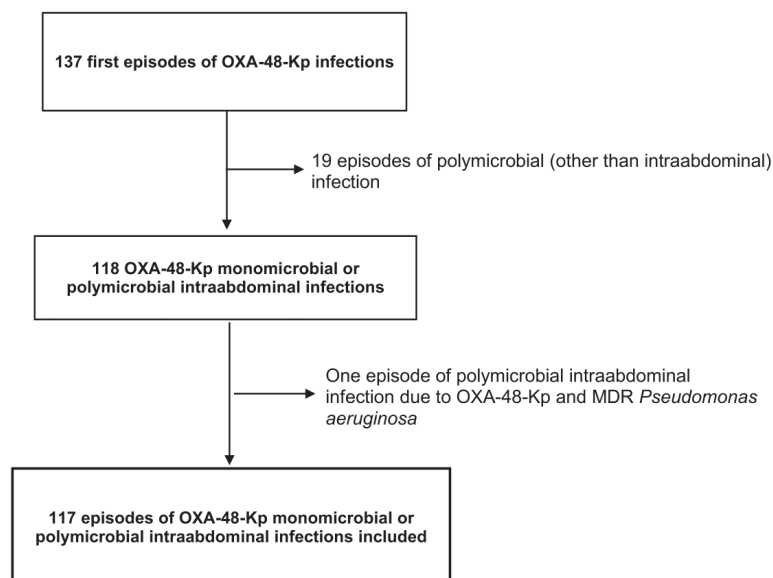


Figure 1. Patients flow chart: selection of cases on the basis of inclusion and exclusion criteria.

mortality rate favoring carbapenem-based monotherapy were also observed for carbapenem MIC values >8 mg/dL. Better outcomes in terms of clinical response only were observed for combination therapy, including meropenem or imipenem, as compared with other combinations. However, none of these associations were statistically significant. Table S5 lists the rates of clinical response and all-cause mortality for the 63 patients treated with meropenem or imipenem as definitive therapy according to the carbapenem MIC values of the isolate. No significant differences were detected for any of these outcomes. A protective trend of extended-infusion was noted for OXA-48-Kp isolates with MIC values >4 mg/L. Nevertheless, the interpretation of these results is limited by the low number of patients included in each group.

Discussion

This study includes one of the largest cohorts of patients with infections due to OXA-48-Kp, which have been underrepresented in most previously reported studies on CPE to date (Navarro-San Francisco et al., 2013; Paño-Pardo et al., 2013; Balkan et al., 2014; Ahn et al., 2015; Lowman and Schleicher, 2015; Menekşe et al., 2019). The most frequent clonal type among CPE isolates in our center since 2013 has been the *bla*_{OXA-48} and *bla*_{CTX-M-15} co-producing sequence type 11 (Brañas et al., 2018), similar to other Spanish studies (Gijón et al., 2020). In contrast, experiences from other countries show lower proportions of the sequence type 11 clone and OXA-48 carbapenemase (Carvalho et al., 2021a,b).

The first relevant finding is the severe course of OXA-48-Kp infection, with more than one-third of the cases presenting as severe sepsis or septic shock and a 30-day all-cause mortality rate close to 30%. In previous studies that included exclusively or mainly OXA-48-Kp, mortality rates ranged from 20%–25% (Palacios-Baena et al.,

2016) to 40%–45% (Paño-Pardo et al., 2013; Lowman et al., 2015). Such variability could be explained by the disparate prevalence of BSI in these cohorts (10.3% and 37.1%, respectively) and the different representations of severe sepsis or septic shock. Bacteremic episodes represented 22.2% of our cases, with a mortality rate at 30 days of 42.3% agreeing with previous reports (Capone et al., 2013; Navarro-San Francisco et al., 2013; Paño-Pardo et al., 2013; Balkan et al., 2014; Ahn et al., 2015; Tumbarello et al., 2015). Not surprisingly, BSI and the development of severe sepsis emerged as factors related to poorer outcomes after multivariate adjustment.

Agreeing with previous studies on OXA-48-Kp, lower respiratory tract infection was the clinical syndrome associated with the poorer outcomes, whereas catheter-related BSI and UTI exhibited higher rates of clinical response (Navarro-San Francisco et al., 2013; Menekşe et al., 2019). Regarding the role of therapeutic management, source control was associated with better survival, as also reported for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* BSI (Patel et al., 2008; Nguyen et al., 2010; Qureshi et al., 2012; Daikos et al., 2014; Papadimitriou-Olivgeris et al., 2017). The early administration of an appropriate antimicrobial regimen has been associated with improved clinical outcomes, particularly for critically ill patients with severe CPE infections (Tumbarello et al., 2015; Zilberberg et al., 2017). Most of the patients in our cohort received early treatment with at least 1 active agent, mainly carbapenems, and this intervention was associated with a clinical benefit in terms of response and 30-day survival.

Although ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) has been recently established as an effective alternative (Temkin et al., 2017; Sousa et al., 2018; De la Calle et al., 2019), our series was collected before this antibiotic was available in Spain. The optimal therapy for OXA-48-Kp infections before the introduction of this agent was uncertain. Recent guidelines establish meropenem-vaborbactam or CAZ-AVI as the election therapy for severe in-

Table 1
Clinical characteristics of the study cohort (n = 117).

Demographics and patient characteristics	
Age, years [median (IQR)]	72.0 (57.5 – 83.5)
Male gender [n (%)]	73 (62.4)
Charlson co-morbidity index [median (IQR)]	4.0 (2.0 – 6.0)
Major preinfection co-morbidities [n (%)]	
Cardiovascular disease	58 (49.6)
Diabetes mellitus	51 (43.6)
Immunodeficiency	31 (26.5)
Malignancy	35 (29.9)
Renal disease	25 (21.4)
Liver disease	22 (18.8)
Previous ICU admission [n (%)] ^a	32 (27.4)
Time of hospitalization before the index episode, days [median (IQR)] ^a	27.0 (15.5 – 49.0)
Characteristics of the index episode	
Admission ward [n (%)]	
Surgical	44 (38.2)
Medical	42 (35.9)
ICU	24 (20.5)
Onco-hematological	7 (6.1)
Healthcare associated or hospital acquired infection [n (%)]	116 (99.1)
Previous invasive procedure or device [n (%)]	89 (76.1)
Bloodstream infection [n (%)]	26 (22.2)
Polymicrobial infection [n (%)] ^b	7 (6.0)
Source of infection [n (%)]	
Urinary tract	61 (52.1)
Surgical site	17 (14.5)
Lower respiratory tract	14 (12.0)
Vascular catheter	12 (10.3)
Intra-abdominal	10 (8.5)
Other	3 (2.6)
Clinical presentation [n (%)]	
Sepsis	59 (50.4)
Severe sepsis or septic shock	41 (35.0)
Treatment-related variables	
Infection source control [n (%)]	
Time from symptom onset, days [median (IQR)]	3.0 (0.0 – 9.0)
Antimicrobial treatment [n (%)]	
Monotherapy [n (%)]	60 (51.3)
Two or more agents [n (%)]	51 (43.6)
Early (<5 days) [n (%)]	98 (83.8)
Active antimicrobial treatment [n (%)]	
Overall	93 (79.5)
Combination treatment (≥2 agents with <i>in vitro</i> activity)	34 (29.1)
Early (<5 days) active treatment	83 (70.9)
Study outcomes	
Clinical response by day 14	49 (41.9)
All-cause mortality by day 30	33 (28.2)

ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range.

^a Within the previous 90 days.

^b Per study protocol, all episodes of polymicrobial infection were of intra-abdominal source.

fections because of CPE –provided that *in vitro* susceptibility is confirmed– or ceftiderocol if the isolate is resistant to both agents (Paul et al., 2021). However, optimal empirical therapy, if OXA-48-Kp is suspected, has not yet been well established. Combination therapy based on carbapenems have been shown to be effective against CPE (Qureshi et al., 2012; Tumbarello et al., 2012; Daikos et al., 2014; Falagas et al., 2014b; Lowman et al., 2015; Tumbarello et al., 2015; Falcone et al., 2016; Gutiérrez-Gutiérrez et al., 2017), although this protective role was generally restricted to the most severe patients (Daikos et al., 2014; Giannella et al., 2017; Gutiérrez-Gutiérrez et al., 2017). Nevertheless, in some studies, such beneficial effects could not be demonstrated once the analysis was adjusted by infection severity (Nguyen et al., 2010; Gomez-Simmonds et al., 2016). The scarce reports specifically focused on OXA-48-Kp could not confirm the advantage for combination either (Balkan et al., 2014; Navarro-San Francisco et al., 2013; Lowman et al., 2015). Recent guidelines recommend against carbapenem-based combination therapy for CPE infections unless high-dose extended-infusion meropenem is used and the MIC value is ≤8 mg/L (Paul et al., 2021). We

could not demonstrate a clinical benefit for adding a second agent in a definitive combination regimen in our cohort, which had a high proportion of patients receiving a carbapenem-based therapy. However, in the case of empirical therapy, the chance of appropriateness of therapy is greater if combined treatment is used, and we found that the administration of appropriate treatment within the first 5 days resulted in a better survival rate.

Other alternatives such as colistin have been also repurposed for the treatment of these infections (Hirsch et al., 2010; Qureshi et al., 2012; Tumbarello et al., 2012; Balkan et al., 2014; Pontikis et al., 2014; Falcone et al., 2016). More than half of the OXA-48-Kp strains tested in our cohort were resistant to this polymyxin. Some studies have pointed out that aminoglycosides may be effective against CPE (Daikos et al., 2014; Tzouveleakis et al., 2014; Gomez-Simmonds et al., 2016). Menekşe et al. reported that the empirical administration of combination therapy, including aminoglycosides, was beneficial for colistin-resistant *K. pneumoniae* infections in a dominant OXA-48-Kp setting, whereas such association was not observed for tigecycline (Menekşe et al., 2019). In this cohort, and according to *in vitro* AST, amikacin was the agent most

Table 2
Microbiological characteristics of isolates with reduced susceptibility or resistance to at least one carbapenem^a.

	No. of isolates with reduced susceptibility or resistance / no. of isolates tested (%)
ESBL coexpression [n (%)]	116/117 (99.1)
Resistance according to EUCAST CBP [n (%)]	
Ertapenem	117/117 (100.0)
MIC value ≥ 4 mg/L	67/117 (57.3)
MIC value ≥ 8 mg/L	18/117 (15.4)
MIC value ≥ 32 mg/L	15/117 (12.8)
Meropenem and/or imipenem	40/117 (34.2)
Meropenem and/or imipenem plus ≥ 2 other classes	11/70 (15.7)
Meropenem	39/73 (53.4)
MIC value 2–8 mg/L	17/73 (23.6)
MIC value > 8 mg/L	22/73 (31.0)
Imipenem	45 (38.8)
MIC value 2–4 mg/L	7/116 (6.0)
MIC value > 4 mg/L	38/116 (32.8)
Aminoglycosides	28/116 (24.1)
Amikacin MIC value ≥ 8 mg/L	9/92 (9.8)
Tobramycin MIC value ≥ 8 mg/L	97/114 (84.3)
Gentamycin MIC value ≥ 2 mg/L	66/115 (57.4)
Colistin	25/51 (49.0)
Tigecycline	20/44 (45.5)
MIC value 1–2 mg/L	4/44 (10.1)
MIC value ≥ 2 mg/L	16/44 (36.4)
Ciprofloxacin	116/117 (99.1)
Fosfomicin	32/64 (81.3)
Cotrimoxazole	82/116 (70.7)
Nitrofurantoin	52/61 (85.2)

CBP: clinical breakpoint; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; MIC: minimum inhibitory concentration.

^a Ertapenem, imipenem, tobramycin, gentamycin, ciprofloxacin and cotrimoxazole were indentated to be tested in most isolates. Meropenem, colistin, tigecycline, fosfomicin and nitrofurantoin were variably tested according to several factors (e.g. empirical therapy administered, proven resistance to other antimicrobials tested, or need of oral alternative agents).

Table 3
Description of antimicrobial treatment regimens administered.

	Empirical (pre-AST) therapy(n = 95)	Definitive (post-AST) therapy(n = 106)
Monotherapy [n (%)]	68 (71.6)	62 (58.5)
Meropenem and/or imipenem	28 (29.5)	28 (26.4)
Tigecycline	1 (1.1)	5 (4.7)
Aminoglycoside	1 (1.1)	9 (8.5)
Colistin	0 (0.0)	1 (0.9)
Cotrimoxazole	1 (1.1)	9 (8.5)
Ceftazidime-avibactam	0 (0.0)	2 (1.9)
Others	38 (40.0) ^a	10 (9.4) ^b
Therapy with 2 agents [n (%)]	25 (26.3)	33 (31.1)
Meropenem or imipenem plus tigecycline	3 (3.2)	12 (11.3)
Meropenem or imipenem plus colistin	2 (2.1)	4 (3.8)
Meropenem or imipenem plus aminoglycoside	7 (7.4)	8 (7.5)
Tigecycline plus aminoglycoside	3 (3.2)	4 (3.8)
Other nonactive combinations	10 (10.5)	5 (4.7)
Therapy with 3 agents [n (%)]	2 (2.1)	11 (10.4)
Meropenem plus tigecycline plus colistin	0 (0.0)	3 (2.8)
Meropenem plus tigecycline plus aminoglycoside	0 (0.0)	6 (5.7)
Meropenem plus aminoglycoside plus colistin	2 (2.1)	2 (1.8)
Therapy with 2 or 3 agents [n (%)]	27 (28.4)	44 (41.5)
Meropenem or imipenem-including	16 (16.8)	35 (33.0)
Aminoglycoside-including	16 (16.8)	22 (20.8)
Tigecycline-including	7 (7.4)	25 (23.6)
Colistin-including	5 (5.3)	9 (8.5)
Active therapy [n (%)] ^c		
Overall	40 (42.1)	91 (85.8)
≥ 2 agents with <i>in vitro</i> activity	3 (3.2)	34 (32.1)

AST: antimicrobial susceptibility testing.

^a Cephalosporin (n = 12), ertapenem (n = 6), quinolone (n = 5), beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations (n = 4), and aztreonam (n = 1).

^b Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations other than ceftazidime-avibactam (n = 4), ertapenem (n = 2), aztreonam (n = 1), quinolone (n = 2), and cefuroxime (n = 1).

^c In the presence of meropenem MIC values between 2 and 8 mg/L or imipenem MIC values between 2 and 4 mg/L, both agents were considered active only if they were administered as extended infusion (i.e. meropenem 2,000 mg every 8 hours in 3-hour infusion).

Table 4
Univariate and multivariate model for clinical response by day 14 and all-cause mortality by day 30.

	Univariate analysis HR (95% CI)	P-value	Multivariate analysis HR (95% CI)	P-value
Clinical response by day 14				
Demographics and patient characteristics				
Age (per one-year increment)	0.98 (0.97 – 1.00)	0.070		
Charlson co-morbidity index (per one-point increment)	0.99 (0.90 – 1.09)	0.784		
Previous ICU admission	2.19 (1.23 – 3.90)	0.008		
Time of hospitalization before the index episode (per one-day increment)	1.01 (0.99 – 1.02)	0.083		
Characteristics of the index episode				
ICU admission at infection onset	1.02 (0.51 – 2.04)	0.957		
Admission to onco-hematological ward at infection onset	2.60 (1.03 – 6.58)	0.043		
UTI	1.75 (0.98 – 3.13)	0.059	3.04 (1.39 – 6.66)	0.006
SSI	0.31 (0.09 – 0.99)	0.047		
Lower respiratory tract infection	0.26 (0.06 – 1.09)	0.065		
Catheter-related BSI	4.01 (1.99 – 8.11)	<0.001	8.33 (3.19 – 21.72)	<0.001
Intra-abdominal infection	0.17 (0.02 – 1.25)	0.082		
Previous invasive procedure or device	1.76 (0.83 – 3.76)	0.143		
BSI	0.91 (0.45 – 1.82)	0.784		
Severe sepsis or septic shock	0.23 (0.11 – 0.52)	<0.001	0.22 (0.10 – 0.50)	<0.001
Microbiological variables				
Meropenem or imipenem resistance	1.19 (0.66 – 2.12)	0.562		
Meropenem or imipenem MIC ≥8 mg/dL	1.40 (0.79 – 2.50)	0.247		
Colistin resistance	2.02 (0.87 – 4.67)	0.102		
Treatment-related variables				
Infection source control	4.88 (0.67 – 35.39)	0.117		
Early (≤5 days from symptom onset) appropriate antimicrobial treatment	1.73 (0.96 – 3.13)	0.067	1.77 (0.97 – 3.22)	0.064
Empirical treatment including meropenem or imipenem (as monotherapy or in combination)	0.53 (0.28 – 0.99)	0.048		
Definitive therapy with 2 agents	0.67 (0.37 – 1.24)	0.203		
Definitive active treatment (≥1 agent with <i>in vitro</i> activity)	1.20 (0.58 – 2.46)	0.628		
Definitive active treatment (≥2 agents with <i>in vitro</i> activity)	0.74 (0.39 – 1.42)	0.365		
Definitive combination therapy including meropenem or imipenem plus aminoglycoside	2.23 (0.88 – 5.63)	0.090		
Definitive combination therapy including tigecycline (as monotherapy or in combination)	0.47 (0.22 – 1.00)	0.051		
All-cause mortality by day 30				
Demographics and patient characteristics				
Age (per one-year increment)	1.02 (0.99 – 1.04)	0.160		
Charlson co-morbidity index (per one-point increment)	1.05 (0.94 – 1.18)	0.369		
Previous ICU admission	0.66 (0.29 – 1.51)	0.324		
Time of hospitalization before the index episode (per one-day increment)	1.00 (0.98 – 1.01)	0.539		
Characteristics of the index episode				
Admission to surgical ward at infection onset	0.18 (0.06 – 0.52)	0.001		
Admission to medical ward at infection onset	2.31 (1.17 – 4.58)	0.017		
ICU admission at infection onset	2.06 (0.99 – 4.26)	0.050		
SSI	0.15 (0.02 – 1.12)	0.065		
Lower respiratory tract infection	4.12 (1.95 – 8.69)	<0.001	6.58 (2.83 – 15.29)	<0.001
Intra-abdominal infection	2.30 (0.89 – 5.97)	0.086		
BSI	1.90 (0.92 – 3.92)	0.082	2.33 (1.05 – 5.15)	0.037
Severe sepsis or septic shock	7.86 (3.53 – 17.51)	<0.001		
Microbiological variables				
Meropenem or imipenem resistance	1.32 (0.66 – 2.66)	0.432		
Meropenem or imipenem MIC ≥8 mg/dL	1.37 (0.68 – 2.75)	0.378		
Colistin resistance	2.08 (0.77 – 5.61)	0.151		
Treatment-related variables				
Infection source control	0.35 (0.13 – 0.89)	0.029	0.34 (0.12 – 0.94)	0.037
Early (≤5 days from symptom onset) appropriate antimicrobial treatment	1.34 (0.66 – 2.72)	0.421		
Definitive treatment with ≥1 agent with <i>in vitro</i> activity	0.48 (0.23 – 1.01)	0.053	0.26 (0.11 – 0.63)	0.003
Definitive treatment ≥2 agents with <i>in vitro</i> activity	1.36 (0.67 – 2.76)	0.398		

BSI: bloodstream infection; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; ICU: intensive care unit; SSI: surgical site infection; UTI: urinary tract infection.

frequently considered as appropriate, followed by meropenem or imipenem.

Our study has some limitations. Because of its observational nature, the effect of unmeasured variables and residual confounding cannot be discarded. We included cases diagnosed until December 2016, and only 2 patients had been treated with CAZ-AVI (both of them as salvage therapy with successful outcomes). Thus, the role of the introduction of this new antibiotic should be considered for future studies. Patients that received monotherapy may have been positively selected on the basis of less severe presentation or low-risk sources of infection, such as UTI or catheter-related BSI. Nevertheless, we have not been able to demonstrate differences in the rates of clinical response or mortality for combination therapy. Heterogeneity in therapeutic regimens and supportive

care may have contributed to diluting the potential advantage (if any) of some specific regimens. Since our study was focused on assessing the clinical and therapeutic determinants of outcomes, we did not include data on the molecular epidemiology of OXA-48-Kp infections. However, no major differences should be expected in the prevalence of *bla* genes between the isolates included in the present experience (from June 2013 to December 2016) and that previously reported in our institution between January 2009 and February 2014 (Brañas et al., 2015). Finally, the single-center design of our study research its generalizability to other settings with similar epidemiology and sustained OXA-48-Kp transmission.

In the largest cohort of patients with infection because of OXA-48-Kp reported to date, the presence of severe sepsis or septic shock at presentation reduced the odds of clinical response by day

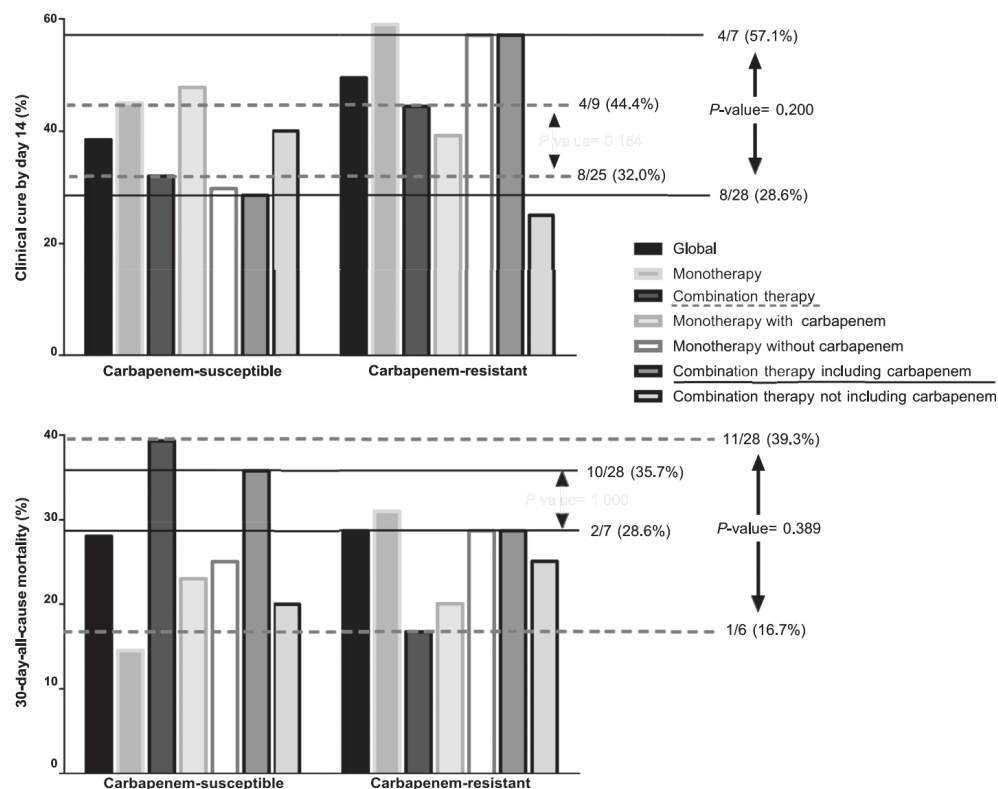


Figure 2. Outcome of episodes of OXA-48-Kp infection according to different antibiotic regimens. No significant differences were observed across different regimens for either clinical response or all-cause mortality.

14, whereas lower respiratory tract infection and BSI episodes were associated with 30-day all-cause mortality. Conversely, the appropriateness of early treatment, UTI, and the presence of catheter-related BSI were predictive of clinical response. Although the optimal approach for OXA-48-Kp infections remains to be established, no apparent outcome benefit was observed for using combination antimicrobial therapy as a definitive treatment. Given the study limitations, however, any conclusion on this point must be taken with caution. Future studies should be aimed at characterizing the clinical and microbiological features of serious infections due to OXA-48-Kp, which constitutes by far the most common CPE isolated in certain geographical areas.

Declarations of interest

None

Funding sources

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation and by the Network for Research in Infectious Diseases (REIPI [RD16/0016]), also from

Instituto de Salud Carlos III –co-financed by the European Development Regional Fund “A way to achieve Europe” and the European Social Fund “The ESF invests in your future”, Operative Program Intelligent Growth 2014–20. M.F.R. holds a research contract “Miguel Servet” (CP18/00073) and I.R.G. a research training contract “Río Hortega” (CM19/00163), both from the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation.

Acknowledgments

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation and by the Network for Research in Infectious Diseases (REIPI [RD16/0016]), also from Instituto de Salud Carlos III –co-financed by the European Development Regional Fund “A way to achieve Europe” and the European Social Fund “The ESF invests in your future”, Operative Program Intelligent Growth 2014–20. M.F.R. holds a research contract “Miguel Servet” (CP18/00073) and I.R.G. a research training contract “Río Hortega” (CM19/00163), both from the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.ijid.2022.03.025.

References

Ahn C, Butt AA, Rivera JJ, Yaqoob M, Hag S, Khalil A, et al. OXA-48-producing *Enterobacteriaceae* causing bacteremia, United Arab Emirates. *Int J Infect Dis* 2015;30:36–7. doi:10.1016/j.ijid.2014.11.008.

Balkan I, Aygün G, Aydın S, Mutçali S, Kara Z, Kuşkuç M, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: treatment and survival. *Int J Infect Dis* 2014;26:51–6. doi:10.1016/j.ijid.2014.05.012.

Brañas P, Villa J, Viedma E, Mingorance J, Orellana MA, Chaves F. Molecular epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Madrid: Successful establishment of an OXA-48 ST11 clone. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46(1):111–16 Jul. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.02.019.

Brañas P, Gil M, Villa J, Orellana MA, Chaves F. Molecular epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* infection/colonisation in a hospital in Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2018;36:100–3. doi:10.1016/j.eimc.2016.10.004.

Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(1):E23–30. doi:10.1111/1469-0691.12070.

Carvalho I, Carvalho JA, Martínez-Álvarez S, Sadi M, Capita R, Alonso-Calleja, et al. Characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a Northern Portuguese hospital: predominance of CTX-M-15 and high genetic diversity. *Microorganisms* 2021b;9:1914. doi:10.3390/microorganisms9091914.

Carvalho I, Chenouf NS, Carvalho JA, Castro AP, Silva V, Capita R, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring extended spectrum β -lactamase encoding genes isolated from human septicemias. *PLoS One* 2021a;16(5). doi:10.1371/journal.pone.0250525.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373–83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.

Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(4):2322–8. doi:10.1128/AAC.02166-13.

De la Calle C, Rodríguez O, Morata L, Marco F, Cardozo C, García-Vidal C, et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53(4):520–4. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015.

Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014b;58(2):654–63. doi:10.1128/AAC.01222-13.

Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Emerg Infect Dis* 2014a;20(7):1170–5. doi:10.3201/eid2007.121004.

Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia C, Ceccarelli G, Giordano A, et al. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(5):444–50. doi:10.1016/j.cmi.2016.01.016.

Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137(10):791–7. doi:10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. 1988. *Am J Infect Control* 1988;16(3):128–40. doi:10.1016/0196-6553(88)90053-3.

Giannella M, Graziano E, Marconi L, Girometti N, Bartoletti M, Tedeschi S, et al. Risk factors for recurrent carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(10):1965–70. doi:10.1007/s10096-017-3020-x.

Gijón D, Tedim AP, Valverde A, Rodríguez I, Morosini MI, Coque TM, et al. Early OXA-48-producing *Enterobacterales* isolates recovered in a Spanish hospital reveal a complex introduction dominated by sequence type 11 (ST11) and ST405 *Klebsiella pneumoniae* clones. *mSphere* 2020;5(2):e00080–20. doi:10.1128/mSphere.00080-20.

Gomez-Simmonds A, Nelson B, Eiras DP, Loo A, Jenkins SG, Whittier S, et al. Combination regimens for treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(6):3601–7. doi:10.1128/AAC.03007-15.

Grundmann H, Glasner C, Albigier B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(2):153–63. doi:10.1016/S1473-3099(16)30257-2.

Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(12):4329–35. doi:10.1128/AAC.00810-07.

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* (IN-CREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(7):726–34. doi:10.1016/S1473-3099(17)30228-1.

Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1119–25. doi:10.1093/jac/dkq108.

Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36(5):309–32. doi:10.1016/j.ajic.2008.03.002.

Kostyanev T, Vilken T, Lammens C, Timbermont L, Van't Veen A, Goossens H. Detection and prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among European laboratories in the COMBACTE network: a COMBACTE LAB-Net survey. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53(3):268–74. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.10.013.

Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol* 2016;7:895. doi:10.3389/fmicb.2016.00895.

Lomaestro BM, Tobin EH, Shang W, Gootz T. The spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* to upstate New York. *Clin Infect Dis* 2006;43(3):e26–8. doi:10.1086/505598.

Lowman W, Schleicher G. Antimicrobial treatment and outcomes of critically ill patients with OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;81(2):138–40. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2014.09.023.

Lyman M, Walters M, Lonsway D, Rasheed K, Limbago B, Kallen A. Notes from the field: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* producing OXA-48-like carbapenemases—United States, 2010–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(47):1315–16. doi:10.15585/mmwr.mm6447a3.

Mairi A, Pantel A, Sotto A, Lavigne JP, Touati A. OXA-48-like carbapenemases producing *Enterobacteriaceae* in different niches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;37:587–604. doi:10.1007/s10096-017-3112-7.

Menekşe S, Çağ Y, Işık ME, Şahin S, Hacıseyitoğlu D, Can F, et al. The effect of colistin resistance and other predictors on fatality among patients with bloodstream infections due to *Klebsiella pneumoniae* in an OXA-48 dominant region. *Int J Infect Dis* 2019;86:208–11. doi:10.1016/j.ijid.2019.06.008.

Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gomez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E72–9. doi:10.1111/1469-0691.12091.

Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M, O'Neil K, Furuya EY, Della-Latta P, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: factors correlated with clinical and microbiological outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67(2):180–4. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.001.

Nordmann P, Poirel L, Carrère A, Toleman MA, Walsh TR. How to detect NDM-1 producers. *J Clin Microbiol* 2011;49(2):718–21. doi:10.1128/JCM.01773-10.

Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 2019;69(Supplement_7):S521–8. doi:10.1093/cid/ciz824.

Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* at the global and national level: what should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 Suppl 4:17–23. doi:10.1016/S0213-005X(14)70170-3.

Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonization and infection due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Spain. *J Infect* 2016;72(2):152–60. doi:10.1016/j.jinf.2015.10.008.

Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro San Francisco C, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(1):89–96. doi:10.1093/jac/dks364.

Papadimitriou-Olivigeris M, Fligou F, Bartzavali C, Zotou A, Spyropoulou A, Koutsileou K, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* blood-stream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(7):1125–31. doi:10.1007/s10096-017-2899-6.

Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(12):1099–106. doi:10.1086/592412.

Patel TS, Nagel JL. Clinical outcomes of *Enterobacteriaceae* infections stratified by carbapenem MICs. *J Clin Microbiol* 2015;53(1):201–5. doi:10.1128/JCM.03057-14.

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 ESICM -European Society of intensive care Medicine). *Clin Microbiol Infect* 2021 Dec 16;51198-743X(21)00679-0. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.025.

Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic features of the widespread plas-

- mid coding for the carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(1):559–62. doi:10.1128/AAC.05289-11.
- Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1597–606. doi:10.1093/jac/dks121.
- Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomicin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43(1):52–9. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010.
- 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. doi:10.1128/AAC.06268-11.
- Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect* 2013;19(5):451–6. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03888.
- 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*. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(11):3170–5. doi:10.1093/jac/dky295.
- Tenkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilaranz R, et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(2):e01964–16. doi:10.1128/AAC.01964-16.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0_Breakpoint_Table_01.pdf [last accessed March 29, 2021].
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf [last accessed January 19, 2022].
- Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trearichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):943–50. doi:10.1093/cid/cis588.
- Tumbarello M, Trearichi 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. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(7):2133–43. doi:10.1093/jac/dkv086.
- Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(9):862–72. doi:10.1111/1469-0691.12697.
- van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:115–20. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.009.
- Villa J, Viedma E, Brañas P, Orellana MA, Otero JR, Chaves F. Multiclonal spread of VIM-1-producing *Enterobacter cloacae* isolates associated with In624 and In488 integrons located in an IncH12 plasmid. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43(5):451–5. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.02.006.
- Woodford N, Fagan EJ, Ellington MJ. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum (beta)-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(1):154–5. doi:10.1093/jac/dki412.
- 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):279. doi:10.1186/s12879-017-2383-z.

Anexo 3. Tablas suplementarias.

Índice.

Tabla S1. Primers específicos y secuencias para el cribado de los genes bla.

Tabla S2. Proporción de antibióticos activos (≥ 1 antibiótico con actividad *in vitro*) y no activos de acuerdo con el tipo de antibioterapia (empírica o definitiva) en los episodios de infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48.

Tabla S3. Comparación entre los pacientes con curación y no curación clínica al día 14 del inicio de la infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48.

Tabla S4. Resultados principales para las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasa OXA-48 de acuerdo con las CMIs para carbapenemes en el subgrupo de pacientes que reciben meropenem o imipenem en monoterapia o en regímenes combinados como tratamiento definitivo (n = 63).

Tabla S5. Selección del modelo final multivariante para la curación clínica a día 14 de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de OXA-48.

Tabla S6. Comparación entre los pacientes con mortalidad y no mortalidad al día 30 del inicio de la infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48.

Tabla S7. Selección del modelo final multivariante para la mortalidad global a día 30 de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de OXA-48.

Tabla S8. Comparación entre los pacientes con fracaso y no fracaso terapéutico al día 30, mortalidad y no mortalidad atribuible al día 30 y recidiva y no recidiva al día 90 del inicio de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasa OXA-48.

Tabla S9. Comparación entre los pacientes con curación y no curación clínica al día 14 del inicio de la infección por *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla S10. Modelos multivariantes (regresión de Cox) para la curación clínica a los 14 días de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla S11. Comparación entre los pacientes con mortalidad y no mortalidad al día 30 del inicio de la infección por *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla S12. Modelos multivariantes (regresión de Cox) para la mortalidad global a los 30 días de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla S13. Comparación entre los pacientes con fracaso y no fracaso terapéutico al día 30, mortalidad y no mortalidad atribuible al día 30 y recidiva y no recidiva al día 90 del inicio de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla S1. *Primers específicos y secuencias para el cribado de los genes bla.*

Primers específicos	Secuencia (5'→3')	Tamaño (pb)	Condiciones	Referencia
KPC-F	TCGCTAAACTCGAACAGG	761	n=1, 94°C 12min, n=35 94°C 30seg, 60°C 30seg, 72°C 45seg, ext 72°C 10min	Lomaestro et al., 2006
VIM-1-F	GTAAAAGTTATTAGTAGTTTATTG	799	n=1, 94°C 12min, n=35 94°C 30seg, 56°C 30seg, 72°C 45seg, ext 72°C 10min	Gutiérrez et al., 2007
VIM-2-F	ATGTTCAAACCTTTGAGTAAG	801	n=1, 94°C 12min, n=35 94°C 30seg, 72°C 45seg, ext 72°C 10min	Gutiérrez et al., 2007
IMP-1-F	ATGAGCAAGTTATCTGTATTC	741	n=1, 94°C 12min, n=35 94°C 30seg, 56°C 30seg, 72°C 45seg, ext 72°C 10min	Gutiérrez et al., 2007
IMP-2-F	ATGAAGAAATTATTGTTTTATG	741	n=1, 94°C 12min, n=35 94°C 30seg, 56°C 30seg, 72°C 45seg, ext 72°C 10min	Gutiérrez et al., 2007
NDM-F	GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC	621	n=1, 94°C 10min, n=36 94°C 30seg, 52°C 40seg, 72°C 50seg, ext 72°C 5min	Nordmann et al., 2011
OXA-48-F	GTGGGATGGACAGACGCG	744	n=1, 95°C 10min, n=40 95°C 5seg, 56°C 10seg, 72°C 15seg, ext 72°C 10 min	Poirel et al., 2012
CTX-M-1G-F	AAAAATCACTGCGCCAGTTC AGCTTATTCATCGCCACGTT	415	n=1, 94°C 5min, n=30 94°C 25seg, 52°C 40seg, 72°C 50seg, ext 72°C 6min	Woodford et al., 2006
CTX-M-2G-F	CGACGCTACCCCTGCTATT CCAGCGTCAGATTTTTCAGG	552	n=1, 94°C 5min, n=30 94°C 25seg, 52°C 40seg, 72°C 50seg, ext 72°C 6min	Woodford et al., 2006
CTX-M-9G-F	CAAAGAGAGTGCAACGGATG ATTGGAAAGCGTTCATCACC	205	n=1, 94°C 5min, n=30 94°C 25seg, 52°C 40seg, 72°C 50seg, ext 72°C 6min	Woodford et al., 2006

Tabla S2. Proporción de antibióticos activos (≥ 1 antibiótico) y no activos de acuerdo con el tipo de antibioterapia (empírica o definitiva) en los episodios de infección por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.

	Antibioterapia empírica [n (%)]			Antibioterapia definitiva [n (%)]		
	Activo	No activo	P-valor	Activo	No activo	P-valor
Monoterapia	40/85 (47,1)	45/85 (52,9)	0,320	49/61 (80,3)	12/61 (19,7)	0,039
Meropenem y/o imipenem	21/64 (32,8)	43/64 (23,1)	<0,001	25/28 (89,3)	3/28 (10,7)	0,122
Tigeciclina	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)	0,375	9/9 (100,0)	0/9 (0,0)	0,184
Aminoglucósidos	-	-	-	4/5 (80,0)	1/5 (20,0)	1,000
Colistina	-	-	-	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)	1,000
Fosfomicina	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)	1,000	6/6 (100,0)	0/0 (0,0)	0,338
Cotrimoxazol	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)	1,000	7/8 (87,5)	1/8 (12,5)	1,000
Ceftazidima-avibactam	-	-	-	2/2 (100,0)	0/2 (0,0)	1,000
Otros antibióticos ^a	0/38 (0,0)	38/38 (100,0)	1,000	0/10 (0)	10/10 (100,0)	1,000
Dos o más antibióticos	15/20 (75,0)	5/20 (25,0)	1,000	31/33 (93,9)	2/33 (6,1)	1,000
Meropenem o imipenem y tigeciclina	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	0,429	11/12 (91,7)	1/12 (8,3)	0,476
Meropenem o imipenem y colistina	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)	1,000	4/4 (100,0)	0/4 (0,0)	1,000
Meropenem o imipenem y aminoglucósido	5/7 (71,4)	2/7 (28,6)	1,000	8/8 (100,0)	0/8 (0,0)	1,000
Tigecycline y aminoglucósido	3/3 (100,0)	0/3 (0,0)	0,549	4/4 (100,0)	0/4 (0,0)	1,000
Otras combinaciones ^b	5/7 (71,4)	2/7 (28,6)	1,000	4/5 (80,0)	1/5 (20,0)	1,000
Tres o más antibióticos	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)	1,000	11/11 (100,0)	0/11 (0,0)	1,000
Meropenem y tigeciclina y colistina	-	-	-	3/3 (100,0)	0/3 (0,0)	1,000
Meropenem y tigeciclina y aminoglucósidos	-	-	-	6/6 (100,0)	0/6 (0,0)	1,000
Meropenem y aminoglucósidos y colistina	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)	1,000	2/2 (100,0)	0/2 (0,0)	1,000
Tipo de régimen combinado	16/21 (76,2)	5/21 (23,8)	0,002	42/44 (95,5)	2/44 (4,5)	0,039
Incluye meropenem o imipenem	9/13 (69,2)	4/13 (30,8)	0,606	34/35 (97,1)	1/35 (2,9)	0,371

Incluye aminoglucósidos	12/14 (85,7)	2/14 (14,3)	0,280	22/22 (100,0)	0/0	0,488
Incluye tigeciclina	4/5 (80,0)	1/5 (20,0)	1,000	9/9 (100,0)	0/9 (0,0)	0,202
Incluye colistina	2/2 (100,0)	0/2 (0,0)	1,000	24/25 (96,0)	1/25 (4,0)	0,014

La proporción de regímenes antibióticos activos y no activos en cada categoría se calcula en base al número de episodios en los que se dispone de resultados microbiológicos de susceptibilidad a dichos antibióticos.

^a Otros antibióticos: 38 como tratamiento empírico (14 β -lactámicos con inhibidores de la β -lactamasa, 12 cefalosporinas, 6 ertapenem, 5 quinolonas and 1 aztreonam) y 10 como tratamiento definitivo (4 β -lactámicos con inhibidores de la β -lactamasa, 2 ertapenem, 1 aztreonam, 1 moxifloxacino, 1 ciprofloxacino y 1 cefuroxima).

^b Otros antibióticos: 7 como tratamiento empírico (5 con al menos 1 antibiótico activo: ceftriaxona y cotrimoxazol, ceftriaxona y amikacina, cefepime y amikacina, aztreonam y amikacina y meropenem y aztreonam y 2 no activos: piperacilina/tazobactam y quinolonas; y ertapenem y teicoplanina) y 5 como tratamiento definitivo (4 con al menos 1 antibiótico activo: 4 (ceftriaxona y amikacina, meropenem y fosfomicina, meropenem y cotrimoxazol y ertapenem y amikacina; y 1 no activo: ertapenem y teicoplanina).

Tabla S3. Comparación entre los pacientes con curación y no curación clínica a día 14 del inicio de la infección por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.

	Curación clínica (n = 49)	No curación clínica (n = 68)	P-valor
Características basales			
Edad, años [mediana (RIQ)]	66,0 (55,5 – 81,0)	74,0 (66,3 – 84,0)	0,076
Sexo masculino	31 (63,3)	42 (61,8)	0,869
Índice Charlson [mediana (RIQ)]	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-7,0)	0,772
Índice McCabe < 5 años	35 (71,4)	53 (77,9)	0,421
Enfermedad cardiovascular	25 (51,0)	33 (48,5)	0,790
Diabetes mellitus	24 (49,0)	27 (39,7)	0,318
Inmunosupresión	14 (28,6)	17 (25,0)	0,666
Enfermedad tumoral	12 (24,5)	23 (33,8)	0,696
Enfermedad renal crónica	11 (22,4)	14 (20,6)	0,809
Enfermedad hepática	10 (20,4)	12 (17,6)	0,706
Ingreso previo en UCI	19 (38,8)	13 (19,1)	0,019
Hospitalización previa, días [mediana (RIQ)] ^b	32,0 (20,0 – 61,0)	23,5 (12,75 – 38,25)	0,044
Características del episodio infeccioso			
Sala quirúrgica	21 (42,9)	23 (33,8)	0,320
Sala médica	13 (26,5)	27 (39,7)	0,138
Sala UCI	10 (20,4)	14 (20,6)	0,981
Sala onco-hematología	5 (10,2)	2 (2,9)	0,128
Manipulaciones previas	41 (83,7)	48 (70,6)	0,102
Bacteriemia	10 (20,4)	16 (23,5)	0,689
Infección urinaria	31 (63,3)	30 (44,1)	0,041
Infección postquirúrgica	3 (6,1)	14 (20,6)	0,034
Infección respiratoria baja	2 (4,1)	12 (17,6)	0,040
Infección asociada al catéter	10 (20,4)	2 (2,9)	0,004
Infección intraabdominal	1 (2,0)	9 (13,2)	0,044
Sepsis o shock séptico	7 (14,3)	34 (50,0)	0,000
Hipotensión	7 (14,3)	30 (44,1)	0,001
Insuficiencia respiratoria aguda	6 (12,2)	27 (39,7)	0,001

Insuficiencia renal aguda	5 (10,2)	30 (44,1)	0,000
Insuficiencia cardiaca aguda	3 (6,1)	13 (19,1)	0,057
Deterioro del nivel de conciencia	10 (21,3)	31 (48,4)	0,003
Variables microbiológicas			
Resistencia a meropenem o imipenem	18 (36,7)	22 (32,4)	0,622
Meropenem o imipenem CMI ≥ 8 mg/dL	17 (34,7)	18 (26,5)	0,338
Resistencia a colistina	14 (60,9)	11 (39,3)	0,125
Resistencia a aminoglucósidos (todos)	5 (10,2)	14 (20,9)	0,124
Resistencia a aminoglucósidos (≥ 1)	41 (83,7)	58 (85,3)	0,811
Variables relacionadas con el tratamiento			
Control de foco infeccioso	48 (97,9)	60 (88,2)	0,077
Control de foco en la primera semana	38 (77,6)	36 (52,9)	0,006
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 72 horas)	23 (46,9)	30 (44,1)	0,762
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 5 días)	32 (65,3)	33 (48,5)	0,072
Tratamiento empírico con meropenem o imipenem (monoterapia o en combinación)	13 (26,5)	31 (45,6)	0,036
Tratamiento definitivo con ≥ 2 antibióticos	15 (30,6)	29 (42,6)	0,185
Tratamiento definitivo activo (≥ 1 antibiótico)	40 (81,6)	51 (76,1)	0,476
Tratamiento definitivo activo (≥ 2 antibióticos)	12 (24,5)	22 (32,4)	0,355
Tratamiento definitivo con meropenem o imipenem y aminoglucósido	5 (10,2)	3 (4,4)	0,277
Tratamiento definitivo con tigeciclina (monoterapia o en combinación)	8 (16,3)	22 (32,4)	0,050

Todos los datos se expresan en "n (%)", salvo que se indique lo contrario en el encabezado de la fila.

UCI: Unidad de cuidados intensivos; RIQ: rango intercuartílico; CMI: concentración mínima inhibitoria.

^aEn los 30 días previos.

^b En los 90 días previos.

Tabla S4. Resultados principales para las infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 de acuerdo con CMI para carbapenemes en el subgrupo de pacientes que recibe meropenem o imipenem en monoterapia o en regímenes combinados como tratamiento definitivo (n = 63).

CMI a Carbapenem	Pacientes tratados con meropenem o imipenem	No curación clínica a día 14 [n (%)]		Mortalidad global a día 30 [n (%)]	
		Bolos intermitentes	Infusión extendida	Bolos intermitentes	Infusión extendida
<i>Todos los episodios</i>					
<2 mg/L	36	16/24 (66,7)	2/12 (33,3)	8/24 (33,3)	4/12 (33,3)
2-4 mg/L	16	4/9 (44,4)	4/7 (57,1)	1/9 (11,1)	2/7 (28,6)
>4 mg/L	13	6/8 (75,0)	2/5 (40,0)	4/8 (50,0)	1/5 (20,0)
>8 mg/L	11	5/6 (83,3)	2/5 (40,0)	2/6 (33,3)	1/5 (20,0)
>16 mg/L	5	3/3 (100)	1/2 (50,0)	1/3 (33,3)	1/2 (50,0)
<i>Episodios con bacteriemia</i>					
<2 mg/L	12	4/6 (66,7)	2/6 (33,3)	2/6 (33,3)	2/6 (33,3)
2-4 mg/L	4	1/2 (50,0)	2/2 (100)	0/2 (0,0)	2/2 (100)
>4 mg/L	6	2/4 (50,0)	0/2 (0,0)	2/4 (50,0)	0/2 (0,0)
>8 mg/L	4	1/2 (50,0)	0/2 (0,0)	1/2 (50,0)	0/2 (0,0)
>16 mg/L	2	1/1 (100)	0/1 (0,0)	1/1 (100)	0/1 (0,0)

CMI: concentración mínima inhibitoria.

Tabla S5. Selección del modelo final multivariante para curación clínica a los 14 días en infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.

Factor	HR	IC95%	P-value	-2LL	cCIA	Δc
Modelo A						
Edad (años)	0,99	0,97 - 1,01	0,142			
Índice de Charlson (puntos)	1,01	0,92 - 1,11	0,892	441,793	449,793	38,511
Servicio de infección onco-hematología	2,60	1,03 - 6,58	0,043			
Modelo B						
Infección urinaria	3,50	1,61 - 7,63	0,002			
Infección catéter	9,39	1,61 - 7,63	0,002	421,440	431,440	20,158
Infección respiratoria	0,73	0,15 - 3,62	0,700			
Infección postquirúrgica	0,74	0,15 - 3,64	0,706			
Modelo C						
Servicio de infección onco-hematología	0,98	0,31 - 3,13	0,975			
Infección urinaria	3,50	1,61 - 7,63	0,002	421,440	429,440	18,158
Infección catéter	9,39	3,67 - 24,02	< 0,001			
Modelo D						
Infección urinaria	3,33	1,48 - 7,04	0,003			
Infección catéter	9,87	3,83 - 25,47	< 0,001	404,867	412,867	1,585
Sepsis o shock séptico	0,24	0,11 - 0,53	< 0,001			
Modelo E						
Infección urinaria	3,33	1,48 - 7,04	0,003			
Infección catéter	9,87	3,83 - 25,47	< 0,001	404,867	412,867	1,585
Sepsis o shock séptico	0,24	0,11 - 0,53	< 0,001			
Control de foco	3,46	0,47 - 25,54	0,224			
Modelo F						
Infección urinaria	3,04	1,39 - 6,66	0,006			
Infección catéter	8,33	3,19 - 21,72	< 0,001	401,282	411,282	-
Sepsis o shock séptico	0,22	0,10 - 0,50	< 0,001			
Antibioterapia adecuada precoz	1,77	0,97 - 3,22	0,064			

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; -2LL: -2 logaritmo de la verosimilitud; cCIA: Criterio de Información de Akaike corregido; Δc: Peso de Akaike [CAIc - min (CAIc)].

Tabla S6. Comparación entre los pacientes con mortalidad y no mortalidad al día 30 del inicio de la infección por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.

	No supervivientes (n = 33)	Supervivientes (n = 84)	P-valor
Características basales			
Edad, años [mediana (RIQ)]	75,0 (56,0 – 84,5)	72,0 (58,0 – 82,75)	0,243
Sexo masculino	21 (63,6)	52 (61,9)	0,862
Índice comorbilidad Charlson [mediana (RIQ)]	4,0 (2,5 – 7,0)	4,0 (2,0 – 6,0)	0,346
Índice McCabe < 5 años	28 (84,8)	60 (71,4)	0,130
Enfermedad cardiovascular	20 (60,6)	38 (45,2)	0,135
Diabetes mellitus	15 (45,5)	36 (42,9)	0,799
Inmunosupresión	6 (18,2)	25 (29,8)	0,202
Enfermedad tumoral	9 (27,3)	26 (31,0)	0,696
Enfermedad renal crónica	9 (27,3)	16 (19,0)	0,329
Enfermedad hepática	8 (24,2)	14 (16,7)	0,345
Ingreso previo en UCI [7 (21,2)	25 (29,8)	0,351
Hospitalización previa, días [mediana (RIQ)] ^b	21,0 (12,0-46,0)	28,0 (16,0-55,0)	0,485
Características del episodio infeccioso			
Sala quirúrgica	4 (12,1)	40 (47,6)	0,000
Sala médica	16 (48,5)	24 (28,6)	0,041
Sala UCI	11 (33,3)	13 (15,5)	0,031
Sala onco-hematología	2 (6,1)	5 (6,0)	1,000
Manipulaciones previas	26 (78,8)	63 (75,0)	0,666
Bacteriemia	11 (33,3)	15 (17,0)	0,070
Infección urinaria	14 (42,4)	47 (56,0)	0,187
Infección postquirúrgica	1 (3,0)	16 (19,0)	0,038
Infección respiratoria baja	10 (30,3)	4 (4,8)	<0,001
Infección asociada al catéter	3 (9,1)	9 (10,7)	1,000
Infección intraabdominal	5 (15,2)	5 (6,0)	0,109
Sepsis o shock séptico	25 (75,8)	16 (19,0)	0,000
Hipotensión arterial	23 (69,7)	14 (16,7)	0,000
Insuficiencia respiratoria aguda	22 (66,7)	11 (13,1)	0,000

Insuficiencia renal aguda	22 (66,7)	13 (15,5)	0,000
Insuficiencia cardiaca aguda	10 (30,3)	6 (7,1)	0,002
Deterioro del nivel de conciencia	23/31 (74,2)	18/80 (22,5)	0,000
Variables microbiológicas			
Resistencia a meropenem o imipenem	13 (39,4)	27 (32,1)	0,457
Meropenem o imipenem CMI ≥ 8 mg/dL	10 (30,3)	25 (28,8)	0,954
Resistencia a colistina (n=51)	11/17 (64,7)	14/34 (41,2)	0,113
Resistencia a aminoglucósidos (todos)	4 (12,1)	15 (18,1)	0,581
Resistencia a aminoglucósidos (≥ 1)	30 (90,9)	69 (82,1)	0,393
Variables relacionadas con el tratamiento			
Control de foco infeccioso	28 (84,8)	80 (95,2)	0,115
Control de foco en la primera semana	22 (66,7)	52 (61,9)	0,631
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 5 días)	21 (63,6)	44 (52,4)	0,270
Tratamiento empírico con meropenem o imipenem (monoterapia o en combinación)	15 (45,5)	29 (34,5)	0,272
Tratamiento definitivo con ≥ 2 antibióticos	14 (42,4)	30 (35,7)	0,500
Tratamiento definitivo activo (≥ 1 antibiótico)	23 (69,7)	68 (81,9)	0,148
Tratamiento definitivo activo (≥ 2 antibióticos)	12 (36,4)	22 (26,2)	0,275
Tratamiento definitivo con meropenem o imipenem y aminoglucósido	1 (3,0)	7 (8,3)	0,438
Tratamiento definitivo con tigeciclina (monoterapia o en combinación)	11 (33,3)	19 (22,6)	0,232

Todos los datos se expresan en "n (%)", salvo que se indique lo contrario en el encabezado de la fila.

UCI: Unidad de cuidados intensivos; RIQ: rango intercuartílico; CMI: concentración mínima inhibitoria.

^a En los 30 días previos.

^b En los 90 días previos.

Tabla S7. Selección del modelo final multivariante para la mortalidad global a día 30 de las infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.

	HR	IC95%	P-value	-2LL	cCIA	Δc
Modelo A						
Edad (años)	1,02	1,00 - 1,04	0,121			
Índice de Charlson (puntos)	1,07	0,95 - 1,21	0,274	289,444	299,444	12,354
Síndrome respiratorio	3,50	1,65 - 7,43	0,001			
Síndrome postquirúrgico	0,20	0,03 -1,46	0,112			
Modelo B						
Síndrome respiratorio	4,94	2,27 - 10,74	< 0,001			
Bacteriemia	1,65	0,79 - 3,43	0,182	287,922	295,922	8,832
Control de foco	0,25	0,09 - 0,66	0,006			
Modelo C						
Síndrome respiratorio	6,58	2,83 -15,29	< 0,001			
Bacteriemia	2,33	1,05 - 5,15	0,037			
Control de foco	0,34	0,12 - 0,94	0,037	277,709	287,09	-
Antibioterapia definitiva activa (>=1 antibiótico)	0,26	0,11 - 0,63	0,003			

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; -2LL: -2 logaritmo de la verosimilitud; cCIA: Criterio de Información de Akaike corregido; Δc: Peso de Akaike [CAIc - min (CAIc)].

Tabla S8. Comparación entre los pacientes con fracaso y no fracaso terapéutico al día 30, mortalidad y no mortalidad atribuible al día 30 y recidiva y no recidiva al día 90 en las infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.

	Fracaso terapéutico al día 30			Mortalidad atribuible al día 30			Recidiva al día 90		
	Fracaso (n = 54)	No fracaso (n = 63)	<i>P</i> -valor	Muerte atribuible (n = 29)	No muerte atribuible (n = 88)	<i>P</i> - valor	Recidiva (n = 11)	No recidiva (n = 71)	<i>P</i> -valor
Características basales									
Edad, años [mediana (RIQ)]	74,0 (58,0-83,0)	70,0 (56,0-84,0)	0,410	75,0 (57,5-85,0)	72,0 (57,3-82,0)	0,155	58,0 (55,0-84,0)	72,0 (60,0-81,0)	0,500
Sexo masculino	32 (59,3)	41 (65,1)	0,517	18 (62,1)	55 (62,5)	0,967	7 (63,6)	43 (60,6)	1,000
Índice comorbilidad Charlson [mediana (RIQ)]	5,0 (2,0-7,0)	3,0 (2,0-6,0)	0,102	4,0 (2,0-7,0)	4,0 (2,0-6,0)	0,789	4,0 (3,0-7,0)	3,0 (2,0-6,0)	0,379
Índice McCabe < 5 años	44 (81,5)	44 (69,8)	0,146	24 (82,8)	64 (72,7)	0,278	9 (81,8)	49 (69,0)	0,495
Enfermedad cardiovascular	27 (50,0)	31 (49,2)	0,932	17 (58,6)	41 (46,6)	0,261	4 (36,4)	33 (46,5)	0,746
Diabetes mellitus	23 (42,6)	28 (44,4)	0,840	12 (41,4)	39 (44,3)	0,782	1 (9,1)	33 (46,5)	0,022
Inmunosupresión	14 (25,9)	17 (27,0)	0,897	6 (20,7)	25 (28,4)	0,414	4 (36,4)	17 (23,9)	0,460
Enfermedad tumoral	19 (35,2)	16 (25,4)	0,249	8 (27,6)	27 (30,7)	0,752	7 (63,6)	18 (25,4)	0,029
Enfermedad renal crónica	15 (27,8)	10 (15,9)	0,117	7 (24,1)	18 (20,5)	0,675	4 (36,4)	10 (14,1)	0,087
Enfermedad hepática	12 (22,2)	10 (15,9)	0,381	6 (20,6)	16 (18,2)	0,764	3 (27,3)	12 (16,9)	0,414
Ingreso previo en UCI	13 (24,1)	19 (39,2)	0,462	6 (20,7)	26 (29,5)	0,353	3 (27,3)	23 (32,4)	1,000
Hospitalización previa, días [mediana (RIQ)] ^b	29,0 (14,5-47,0)	27,0 (15,3-56,8)	0,920	21,0 (11,5-45,8)	28,0 (16,0-52,0)	0,407	25,0 (12,0-43,0)	29,0 (16,0-54,0)	0,468

Características del episodio infeccioso									
Sala quirúrgica	12 (22,2)	32 (50,8)	0,001	3 (10,3)	41 (46,6)	0,000	7 (63,6)	33 (46,5)	0,344
Sala médica	25 (46,3)	15 (23,8)	0,011	14 (48,3)	26 (29,5)	0,065	0 (0,0)	21 (29,6)	0,058
Sala UCI	14 (25,9)	10 (15,9)	0,179	10 (34,5)	14 (15,9)	0,032	2 (18,2)	12 (16,9)	1,000
Sala onco-hematología	3 (5,6)	4 (6,3)	1,000	2 (6,9)	5 (5,7)	1,000	2 (18,2)	3 (4,2)	0,131
Manipulaciones previas	42 (77,8)	47 (74,6)	0,688	21 (72,4)	68 (77,3)	0,595	10 (90,9)	55 (77,5)	0,306
Bacteriemia	15 (27,8)	11 (17,5)	0,181	10 (34,5)	16 (18,2)	0,067	3 (27,3)	11 (15,5)	0,389
Infección urinaria	21 (38,9)	40 (63,5)	0,008	12 (41,4)	49 (55,7)	0,181	6 (54,5)	43 (60,3)	0,749
Infección postquirúrgica	9 (16,7)	8 (12,7)	0,544	1 (3,4)	16 (18,2)	0,067	1 (9,1)	13 (18,3)	0,680
Infección respiratoria baja	11 (20,4)	3 (4,8)	0,011	10 (34,5)	4 (4,5)	0,000	0 (0,0)	3 (4,2)	1,000
Infección asociada al catéter	5 (9,3)	7 (11,1)	0,771	2 (6,9)	10 (11,4)	0,728	3 (27,3)	7 (9,9)	0,128
Infección intraabdominal	7 (13,0)	3 (4,8)	0,184	4 (13,8)	6 (6,8)	0,262	1 (9,1)	3 (4,2)	0,444
Sepsis o shock séptico	30 (55,6)	11 (17,5)	0,000	25 (86,2)	16 (18,2)	0,000	1 (9,1)	12 (16,9)	1,000
Hipotensión arterial	27 (50,0)	10 (15,9)	0,000	23 (79,3)	14 (15,9)	0,000	4 (36,4)	8 (11,3)	0,051
Insuficiencia respiratoria aguda	25 (46,3)	8 (12,7)	0,000	22 (75,9)	11 (12,5)	0,000	1 (9,1)	9 (12,7)	1,000
Insuficiencia renal aguda	26 (48,1)	9 (14,3)	0,000	22 (75,9)	13 (14,8)	0,000	1 (9,1)	10 (14,1)	1,000
Insuficiencia cardiaca aguda	12 (22,2)	4 (6,3)	0,016	10 (34,5)	6 (6,8)	0,000	1 (9,1)	5 (7,0)	1,000
Deterioro del nivel de conciencia	28 (54,9)	13 (21,7)	0,000	22 (81,5)	19 (22,6)	0,000	1 (9,1)	16 (23,9)	0,439
Variables microbiológicas									

Resistencia a meropenem o imipenem	17 (31,5)	23 (36,5)	0,568	11 (37,9)	29 (33,0)	0,624	4 (36,4)	23 (32,4)	1,000
Meropenem o imipenem CMI \geq 8 mg/dL	15 (27,8)	20 (31,7)	0,640	8 (27,6)	27 (30,7)	0,752	2 (18,2)	23 (32,4)	0,490
Resistencia a colistina	13 (56,5)	12 (42,9)	0,331	9 (60,0)	16 (44,4)	0,311	1 (20,0)	15 (48,4)	0,355
Resistencia a aminoglucósidos (todos)	8 (14,8)	11 (17,7)	0,671	4 (13,8)	15 (17,2)	0,664	1 (9,1)	14 (20,0)	0,679
Resistencia a aminoglucósidos (\geq 1)	48 (88,9)	51 (81,0)	0,236	26 (89,7)	73 (83,0)	0,386	11 (100)	57 (80,3)	0,197
<i>Variables relacionadas con el tratamiento</i>									
Control de foco infeccioso	46 (85,2)	62 (98,4)	0,011	25 (86,2)	83 (94,3)	0,155	10 (90,9)	69 (97,2)	0,355
Control de foco en la primera semana	30 (55,6)	44 (69,8)	0,110	19 (65,5)	55 (62,5)	0,770	5 (45,5)	49 (69,0)	0,173
Antibioterapia adecuada precoz (\leq 72 horas)	28 (51,9)	25 (39,7)	0,187	17 (58,6)	36 (40,9)	0,097	5 (45,5)	29 (40,8)	1,000
Antibioterapia adecuada precoz (\leq 5 días)	33 (61,1)	32 (50,8)	0,263	19 (65,5)	46 (52,3)	0,213	7 (63,6)	37 (52,1)	0,533
Tratamiento empírico con meropenem o imipenem (monoterapia o combinación)	26 (48,1)	18 (28,6)	0,029	15 (51,7)	29 (33,0)	0,070	6 (54,5)	20 (28,2)	0,094
Tratamiento definitivo con \geq 2 antibióticos	26 (48,1)	18 (28,6)	0,029	14 (48,3)	30 (34,1)	0,171	5 (45,5)	23 (32,4)	0,498
Tratamiento definitivo activo (\geq 1 antibiótico)	41 (75,9)	50 (80,6)	0,537	20 (69,0)	71 (81,6)	0,152	10 (90,9)	57 (81,4)	0,679
Tratamiento definitivo activo (\geq 2 antibióticos)	21 (38,9)	13 (20,6)	0,030	12 (41,4)	22 (25,0)	0,092	4 (36,4)	16 (22,5)	0,449
Tratamiento definitivo con meropenem o imipenem y aminoglucósido	3 (5,6)	5 (7,9)	0,724	1 (3,4)	7 (8,0)	0,677	1 (9,1)	6 (8,5)	1,000
Tratamiento definitivo con tigeciclina (monoterapia o combinación)	16 (29,6)	14 (22,2)	0,360	11 (37,9)	19 (21,6)	0,081	2 (18,2)	15 (21,1)	1,000

Todos los datos se expresan en “n (%)”, salvo que se indique lo contrario en el encabezado de la fila.

UCI: Unidad de cuidados intensivos; RIQ: rango intercuartílico; CMI: concentración mínima inhibitoria.

^a En los 30 días previos.

^b En los 90 días previos.

Tabla S9. Comparación entre los pacientes con curación y no curación clínica al día 14 en el total de infecciones por *K. pneumoniae*.

	Curación clínica (n = 144)	No curación clínica (n = 90)	P-valor
Características basales			
Edad, años [mediana (RIQ)]	68,5 (54,3 - 80,8)	74,0 (63,5 - 82,3)	0,043
Sexo masculino	77 (53,5)	54 (60,0)	0,328
Índice Charlson [mediana (RIQ)]	4,0 (2,0 - 6,0)	4,0 (2,0 - 7,0)	0,421
Índice McCabe < 5 años	96 (66,7)	70 (77,8)	0,069
Enfermedad cardiovascular	62 (43,1)	41 (45,6)	0,708
Diabetes mellitus	64 (44,4)	36 (40,0)	0,504
Inmunosupresión	30 (20,8)	22 (24,4)	0,518
Enfermedad tumoral	36 (25,0)	30 (33,3)	0,168
Enfermedad renal crónica	33 (22,9)	20 (22,2)	0,902
Enfermedad hepática	29 (20,1)	17 (18,9)	0,815
Ingreso previo en UCI	47 (32,6)	18 (20,0)	0,036
Hospitalización previa, días [mediana (RIQ)] ^b	21,0 (9,0 - 39,0)	20,0 (11,0 - 36,0)	0,845
Características del episodio infeccioso			
Sala quirúrgica	57 (39,6)	31 (34,4)	0,430
Sala médica	47 (32,6)	33 (36,7)	0,527
Sala UCI	28 (19,4)	20 (22,2)	0,609
Sala onco-hematología	11 (7,6)	3 (3,3)	0,258
Manipulaciones previas	113 (78,5)	65 (72,2)	0,276
Bacteriemia	31 (21,5)	21 (23,3)	0,747
Infección urinaria	88 (61,1)	34 (37,8)	0,001
Infección postquirúrgica	10 (6,9)	24 (26,7)	0,000
Infección respiratoria baja	12 (8,3)	16 (17,8)	0,030
Infección asociada al catéter	21 (14,6)	3 (3,3)	0,007
Infección intraabdominal	9 (6,3)	11 (12,2)	0,112
Sepsis o shock séptico	14 (9,7)	44 (48,9)	0,000
Hipotensión arterial	31 (21,5)	42 (46,7)	0,000
Insuficiencia respiratoria aguda	19 (13,2)	38 (42,2)	0,000

Insuficiencia renal aguda	21 (14,6)	42 (46,7)	0,000
Insuficiencia cardiaca aguda	9 (6,3)	19 (21,1)	0,001
Deterioro del nivel de conciencia	17 (13,1)	37 (45,1)	0,000
Variables microbiológicas			
Co-expresión de BLEE	82 (56,9)	82 (91,1)	0,000
Carbapenemasa OXA-48	49 (34,0)	68 (75,6)	0,000
Resistencia a imipenem o meropenem	18 (12,5)	22 (24,4)	0,018
Resistencia a aminoglucósidos (≥ 1)	75 (52,1)	71 (78,9)	0,000
Resistencia a fosfomicina	37 (42,0)	29 (72,5)	0,001
Resistencia a ciprofloxacino	88 (61,1)	81 (90,0)	0,000
Variables relacionadas con el tratamiento			
Control foco infeccioso	136 (94,4)	79 (87,8)	0,069
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 72 horas)	103 (71,5)	45 (50,0)	0,001
Tratamiento activo (≥ 1 antibiótico)	128 (88,9)	72 (80,0)	0,060
Tratamiento activo (≥ 2 antibióticos)	19 (13,2)	27 (30,0)	0,002
Tratamiento con nefrotóxicos	29 (20,1)	28 (31,1)	0,057

Todos los datos se expresan en "n (%)", salvo que se indique lo contrario en el encabezado de la fila.

UCI: Unidad de cuidados intensivos; RIQ: rango intercuartílico; CMI: concentración mínima inhibitoria.

^a En los 30 días previos.

^b En los 90 días previos.

Tabla S10. Modelos multivariantes (regresión de Cox) para la curación clínica a los 14 días en el total de infecciones por *K. pneumoniae*.

Factor	HR	IC 95%	P-valor	-2LL	cAIC	Δc
Modelo A						
Edad, años ^a	-	-	-			
Ingreso previo en UCI ^b	1,648	1,156 - 2,348	0,006			
Hospitalización previa, días ^{a, c}	-	-	-			
Infección urinaria	3,054	2,045 - 4,562	0,000			
Infección asociada al catéter	5,519	3,169 - 9,610	0,000	1351,131365,624,6		
Insuficiencia renal aguda ^d	0,368	0,228 - 0,594	0,000			
Insuficiencia respiratoria aguda ^d	-	-	-			
Infección por Kp-OXA48	0,403	0,262 - 0,622	0,000			
Co-expresión de BLEE	0,689	0,454 - 1,046	0,080			
Modelo B						
Índice McCabe < 5 años	-	-	-			
Índice comorbilidad Charlson ^a	-	-	-			
Bacteriemia	-	-	-			
Ingreso previo en UCI ^b	1,648	1,156 - 2,348	0,006			
Infección urinaria	3,054	2,045 - 4,562	0,000	1351,131365,624,6		
Infección asociada al catéter	5,519	3,169 - 9,610	0,000			
Insuficiencia renal aguda ^d	0,368	0,228 - 0,594	0,000			
Infección por Kp-OXA48	0,403	0,262 - 0,622	0,000			
Co-expresión de BLEE	0,689	0,454 - 1,046	0,080			
Modelo C						
Ingreso previo en UCI ^b	1,522	1,058 - 2,189	0,024			
Infección urinaria	3,335	2,222 - 5,006	0,000			
Infección asociada al catéter	5,374	3,067 - 9,416	0,000			
Insuficiencia renal aguda ^d	0,324	0,199 - 0,528	0,000	1343,66	1362,47	1,5
Infección por Kp-OXA48	0,446	0,287 - 0,695	0,000			
Co-expresión de BLEE	0,653	0,430 - 0,992	0,046			
Antibioterapia adecuada precoz (≤72horas)	1,785	1,106 - 2,883	0,018			

Tratamiento activo (≥ 1 antibiótico)	2,121	1,099 - 4,094	0,025
Tratamiento activo (≥ 2 antibiótico)	-	-	-

Modelo D

Ingreso previo en UCI ^b	1,422	0,983 - 2,057	0,062			
Infección urinaria	3,072	2,032 - 4,645	0,000			
Infección asociada al catéter	5,336	3,052 - 9,328	0,000			
Insuficiencia renal aguda ^d	0,332	0,204 - 0,539	0,000			
Infección por Kp-OXA48	0,440	0,283 - 0,684	0,000	1340,03	1361,01	0
Co-expresión de BLEE	0,685	0,450 - 1,044	0,078			
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 72 horas)	1,747	1,084 - 2,814	0,022			
Tratamiento activo (≥ 1 antibiótico)	2,269	1,173 - 4,389	0,015			
Control del foco infeccioso ^c	1,856	0,940 - 3,666	0,075			

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; -2LL: -2 logaritmo natural de la máxima razón de verosimilitud; cAIC: Criterio de Información de Akaike corregido; IC: intervalo de confianza; Δc : Peso de Akaike [cAIC - min (cAIC)]; UCI: Unidad de cuidados Intensivos; Kp-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA48; BLEE: beta-lactamasas de espectro extendido.

^a Incremento de HR por unidad.

^b En los 30 días previos al episodio infeccioso.

^c En los 90 días previos al episodio infeccioso.

^d Al inicio del episodio infeccioso.

Tabla S11. Comparación entre los pacientes con mortalidad y no mortalidad al día 30 del inicio de la infección en el total de infecciones por *K. pneumoniae*.

	No supervivientes (n = 51)	Supervivientes (n = 183)	P-valor
Características basales			
Edad, años [mediana (RIQ)]	74,0 (60,0 -84,0)	71,0 (56,0 - 81,0)	0,073
Sexo masculino	32 (62,7)	99 (54,1)	0,271
Índice Charlson [mediana (RIQ)]	5,0 (2,0 - 7,0)	3,0 (2,0 - 6,0)	0,031
Índice McCabe < 5 años	45 (88,2)	121 (66,1)	0,002
Enfermedad cardiovascular	29 (56,9)	74 (40,4)	0,037
Diabetes mellitus	24 (47,1)	76 (41,5)	0,480
Inmunosupresión	9 (17,6)	43 (23,5)	0,374
Enfermedad tumoral	15 (29,4)	51 (27,9)	0,829
Enfermedad renal crónica	15 (29,4)	38 (20,8)	0,192
Enfermedad hepática	16 (31,4)	30 (16,4)	0,017
Ingreso previo en UCI	13 (25,5)	52 (28,4)	0,680
Hospitalización previa, días [mediana (RIQ)] ^b	21,0 (11,0 - 39,0)	21,0 (10,0 - 37,0)	0,700
Características del episodio infeccioso			
Sala quirúrgica	9 (17,6)	79 (43,2)	0,001
Sala médica	22 (43,1)	58 (31,7)	0,128
Sala UCI	17 (33,3)	31 (16,9)	0,010
Sala onco-hematología	3 (5,9)	11 (6,0)	1,000
Manipulaciones previas	41 (80,4)	137 (74,9)	0,413
Bacteriemia	14 (27,5)	38 (20,8)	0,310
Infección urinaria	20 (39,2)	102 (55,7)	0,037
Infección postquirúrgica	3 (5,9)	31 (16,9)	0,070
Infección respiratoria baja	13 (25,5)	15 (8,2)	0,001
Infección asociada al catéter	5 (9,8)	19 (10,4)	0,904
Infección intraabdominal	9 (17,6)	11 (6,0)	0,009
Sepsis o shock séptico	34 (66,7)	24 (13,1)	0,000
Hipotensión arterial	33 (64,7)	40 (21,9)	0,000
Insuficiencia respiratoria aguda	32 (62,7)	25 (13,7)	0,000

Insuficiencia renal aguda	31 (60,8)	32 (17,5)	0,000
Insuficiencia cardiaca aguda	16 (31,4)	12 (6,6)	0,000
Deterioro del nivel de conciencia	30 (68,2)	24 (14,3)	0,000
Variables microbiológicas			
Co-expresión de BLEE	45 (88,2)	119 (65,0)	0,001
Carbapenemasa OXA-48	33 (64,7)	84 (45,9)	0,018
Resistencia a imipenem o meropenem	13 (25,5)	27 (14,8)	0,072
Resistencia a aminoglucósidos (≥ 1)	42 (82,4)	104 (56,8)	0,001
Resistencia a fosfomicina	17 (73,9)	49 (46,7)	0,018
Resistencia a ciprofloxacino	45 (88,2)	124 (67,8)	0,004
Variables relacionadas con el tratamiento			
Control de foco infeccioso	42 (82,4)	173 (94,5)	0,005
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 72 horas)	31 (60,8)	117 (63,9)	0,680
Tratamiento activo (≥ 1 antibiótico)	39 (76,5)	161 (88,0)	0,039
Tratamiento activo (≥ 2 antibióticos)	17 (33,3)	29 (15,8)	0,005
Tratamiento con nefrotóxicos	18 (35,3)	39 (21,3)	0,040

Todos los datos se expresan en "n (%)", salvo que se indique lo contrario en el encabezado de la fila.

UCI: Unidad de cuidados intensivos; RIQ: rango intercuartílico; CMI: concentración mínima inhibitoria.

^a En los 30 días previos.

^b En los 90 días previos.

Table S12. Modelos multivariantes (regresión de Cox) para la mortalidad global a los 30 días en el total de las infecciones por *K. pneumoniae*.

Factor	HR	IC 95%	P-valor	-2LL	cAIC	Δc
Modelo A^a						
Edad, años ^b	1,025	1,004 - 1,046	0,017			
Índice McCabe < 5 años	3,188	1,357 - 7,492	0,008			
Enfermedad hepática	-	-	-	510,99	521,25	122,92
Infección respiratoria baja	3,964	2,043 - 7,693	0,000			
Infección intra-abdominal	3,635	1,709 - 7,731	0,001			
Modelo B^a						
Edad, años ^b	1,021	1,001 - 1,041	0,039			
Índice McCabe < 5 años	3,646	1,548 - 8,590	0,003			
Infección respiratoria baja	-	-	-	479,99	488,17	89,84
Infección intra-abdominal	-	-	-			
Insuficiencia respiratoria aguda ^c	7,935	4,467 - 14,094	0,000			
Modelo C^a						
Edad, años ^b	1,027	1,006 - 1,049	0,013			
Índice de McCabe < 5 años	2,543	0,895 - 7,220	0,080			
Insuficiencia respiratoria aguda ^c	5,417	2,536 - 11,572	0,000	388,07	398,33	0
Deterioro nivel de conciencia ^c	-	-	-			
Necesidad drogas vasoactivas ^c	3,037	1,452 - 6,351	0,003			
Modelo D						
Edad, años ^b	1,025	1,005 - 1,045	0,014			
Índice McCabe < 5 años	4,113	1,743 - 9,706	0,001			
Insuficiencia respiratoria aguda ^c	4,416	1,743 - 8,777	0,000	465,762	478,13	6,85
Necesidad drogas vasoactivas ^c	3,126	1,636 - 6,321	0,001			
Infección por Kp-OXA48	1,702	0,956 - 3,029	0,071			
Modelo E						
Edad, años ^b	1,033	1,012 - 1,055	0,002			
Índice McCabe < 5 años	4,877	2,025 - 11,747	0,000			
Infección respiratoria	2,539	1,302 - 4,953	0,006	477,132	489,50	18,22
Infección intra-abdominal	-	-	-			
Necesidad drogas vasoactivas ^c	7,178	4,004 - 12,870	0,000			
Infección por Kp-OXA48	1,684	0,945 - 2,999	0,077			

Modelo F						
Edad, años ^b	1,032	1,011 - 1,054	0,003			
Índice McCabe < 5 años	4,728	1,965 - 11,377	0,001			
Infección respiratoria baja	2,990	1,494 - 5,981	0,002	473,44	484,94	13,66
Necesidad drogas vasoactivas ^c	6,198	3,384 - 11,353	0,000			
Infección por Kp-OXA48	1,842	1,025 - 3,309	0,041			
Control del foco infeccioso	0,436	0,197 - 0,965	0,041			
Modelo G						
Edad, años ^b	1,032	1,011 - 1,054	0,003			
Índice McCabe < 5 años	4,572	1,885 - 11,094	0,001			
Infección respiratoria baja	2,818	1,435 - 5,534	0,003	468,697	483,19	11,91
Necesidad drogas vasoactivas ^c	8,765	4,740 - 16,206	0,000			
Infección por Kp-OXA48	1,685	0,945 - 3,003	0,077			
Tratamiento activo (≥1 antibiótico)	0,325	0,160 - 0,657	0,002			
Modelo H						
Edad, años ^b	1,033	1,012 - 1,055	0,002			
Índice McCabe < 5 años	4,877	2,025 - 11,747	0,000			
Infección respiratoria baja	2,539	1,302 - 4,953	0,006	477,132	489,50	18,21
Necesidad drogas vasoactivas ^c	7,178	4,004 - 12,870	0,000			
Infección por Kp-OXA48	1,684	0,945 - 2,999	0,077			
Tratamiento activo (≥2 antibióticos)	-	-	-			
Modelo I						
Edad, años ^b	1,032	1,011 - 1,054	0,003			
Índice McCabe < 5 años	4,572	1,885 - 11,094	0,001			
Infección respiratoria	2,818	1,435 - 5,534	0,003	468,697	483,19	11,91
Necesidad drogas vasoactivas ^c	8,765	4,740 - 16,206	0,000			
Infección por Kp-OXA48	1,685	0,945 - 3,003	0,077			
Control del foco infeccioso	-	-	-			
Tratamiento activo (≥1 antibiótico)	0,325	0,160 - 0,657	0,002			
Modelo J						
Edad, años ^b	1,023	1,003 - 1,043	0,023			
Índice McCabe < 5 años	3,685	1,550 - 8,761	0,003			
Insuficiencia respiratoria aguda ^a	5,052	2,466 - 10,349	0,000	456,79	471,28	0
Necesidad drogas vasoactivas ^c	3,578	1,774 - 7,216	0,000			
Infección por Kp-OXA48	1,646	0,921 - 2,941	0,093			

Tratamiento activo (≥ 1 antibiótico)	0,310	0,152 - 0,631	0,000
--	-------	---------------	-------

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; -2LL: -2 logaritmo natural de la máxima razón de verosimilitud; cAIC: Criterio de Información de Akaike corregido; IC: intervalo de confianza; Δc : Peso de Akaike [$cAIC - \min(cAIC)$]; UCI: Unidad de cuidados Intensivos; Kp-OXA48: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA48.

^a Modelos que no incluyen la carbapenemasa OXA-48 como variable explicativa

^b Incremento de HR por unidad.

^c Al inicio del episodio infeccioso.

Tabla S13. Comparación entre los pacientes con fracaso y no fracaso terapéutico al día 30, mortalidad y no mortalidad atribuible al día 30; y recidiva y no recidiva al día 90 del inicio de la infección en el total de las infecciones por *K. pneumoniae*.

	Fracaso terapéutico al día 30			Mortalidad atribuible al día 30			Recidiva al día 90		
	Fracaso (n = 80)	No fracaso (n = 154)	<i>P</i> -valor	Muerte (n = 39)	No muerte (n = 195)	<i>P</i> -valor	Recidiva (n = 18)	No recidiva (n = 171)	<i>P</i> -valor
Características basales									
Edad, años [mediana (RIQ)]	74,0 (58,5 - 82,3)	69,0 (54,0 - 80,3)	0,060	74,0 (64,0 - 84,0)	71,0 (56,0 - 81,0)	0,059	59,5 (55,8 - 83,0)	71,0 (56,0 - 80,0)	0,888
Sexo masculino	46 (57,5)	85 (55,2)	0,736	25 (64,1)	106 (54,4)	0,263	12 (66,7)	89 (52,0)	0,237
Índice Charlson [mediana (RIQ)]	5,0 (2,3 - 7,0)	3,0 (2,0 - 6,0)	0,004	4,0 (2,0 - 7,0)	4,0 (2,0 - 6,0)	0,170	4,0 (3,0 - 7,0)	3,0 (2,0 - 6,0)	0,322
Índice McCabe < 5 años	66 (82,5)	100 (64,9)	0,005	34 (87,2)	132 (67,7)	0,014	12 (66,7)	114 (66,7)	1,000
Enfermedad cardiovascular	38 (47,5)	65 (42,2)	0,439	22 (56,4)	81 (41,5)	0,088	6 (33,3)	71 (41,5)	0,501
Diabetes mellitus	37 (46,3)	63 (40,9)	0,433	17 (43,6)	83 (42,6)	0,906	5 (27,8)	73 (42,7)	0,315
Inmunosupresión	20 (25,0)	32 (20,8)	0,461	7 (17,9)	45 (23,1)	0,482	5 (27,8)	36 (21,1)	0,549
Enfermedad tumoral	28 (35,0)	38 (24,7)	0,096	12 (30,8)	54 (27,7)	0,697	9 (50,0)	43 (25,1)	0,025
Enfermedad renal crónica	24 (30,0)	29 (18,8)	0,053	9 (23,1)	44 (22,6)	0,944	5 (27,8)	35 (20,5)	0,470
Enfermedad hepática	20 (25,0)	26 (16,9)	0,138	11 (28,2)	35 (17,9)	0,141	4 (22,2)	30 (17,5)	0,746
Ingreso previo en UCI	22 (27,5)	43 (27,9)	0,945	11 (28,2)	54 (27,7)	0,948	7 (38,9)	47 (27,5)	0,308
Hospitalización previa, días [mediana (RIQ)] ^b	24,0 (12,0 - 43,0)	19,5 (9,0 - 36,0)	0,050	21,0 (11,0 - 40,0)	21,0 (10,0 - 37,0)	0,520	25,0 (11,0 - 55,5)	20,0 (10,0 - 36,0)	0,360

Características del episodio infeccioso

Sala quirúrgica	20 (25,0)	68 (44,2)	0,004	6 (15,4)	82 (42,1)	0,002	11 (61,1)	70 (40,9)	0,100
Sala médica	33 (41,3)	47 (30,5)	0,101	16 (41,0)	64 (32,8)	0,324	0 (0,0)	59 (34,5)	0,003
Sala UCI	22 (27,5)	26 (16,9)	0,056	15 (38,5)	33 (16,9)	0,002	5 (27,8)	28 (16,4)	0,225
Sala onco-hematología	5 (6,3)	9 (5,8)	1,000	2 (5,1)	12 (6,2)	1,000	2 (11,1)	10 (5,8)	0,384
Manipulaciones previas	65 (81,3)	113 (73,4)	0,181	30 (76,9)	148 (75,9)	0,891	16 (88,9)	129 (75,4)	0,199
Bacteriemia	22 (27,5)	30 (19,5)	0,162	12 (30,8)	40 (20,5)	0,160	7 (38,9)	31 (18,1)	0,037
Infección urinaria	30 (37,5)	92 (59,7)	0,001	14 (35,9)	108 (55,4)	0,026	10 (55,6)	98 (57,3)	0,886
Infección postquirúrgica	13 (16,3)	21 (13,6)	0,590	3 (7,7)	31 (15,9)	0,184	1 (5,6)	28 (16,4)	0,317
Infección respiratoria baja	14 (17,5)	14 (9,1)	0,060	13 (33,3)	15 (7,7)	0,000	1 (5,6)	13 (7,6)	1,000
Infección asociada al catéter	10 (12,5)	14 (9,1)	0,415	2 (5,1)	22 (11,3)	0,248	5 (27,8)	17 (9,9)	0,041
Infección intraabdominal	11 (13,8)	9 (5,8)	0,040	6 (15,4)	14 (7,2)	0,094	1 (5,6)	11 (6,4)	1,000
Sepsis o shock séptico	40 (50,0)	18 (11,7)	0,000	34 (87,2)	24 (12,3)	0,000	2 (11,1)	19 (11,1)	1,000
Hipotensión arterial	41 (51,3)	32 (20,8)	0,000	32 (82,1)	41 (21,0)	0,000	9 (50,0)	30 (17,5)	0,001
Insuficiencia respiratoria	35 (43,8)	22 (14,3)	0,000	32 (82,1)	25 (12,8)	0,000	2 (11,1)	22 (12,9)	1,000
Insuficiencia renal aguda	40 (50,0)	23 (14,9)	0,000	31 (79,5)	32 (16,4)	0,000	4 (22,2)	26 (15,2)	0,495
Insuficiencia cardíaca aguda	18 (22,5)	10 (6,5)	0,000	16 (41,0)	12 (6,2)	0,000	2 (11,1)	10 (5,8)	0,320
Deterioro nivel conciencia	35 (49,3)	19 (13,5)	0,000	28 (84,8)	26 (14,5)	0,000	1 (6,3)	23 (14,6)	0,702

Variables microbiológicas

Co-expresión de BLEE	73 (91,3)	91 (59,1)	0,000	37 (94,9)	127 (65,1)	0,000	16 (88,9)	105 (61,4)	0,021
Carbapenemasa OXA-48	54 (67,5)	63 (40,9)	0,000	29 (74,4)	88 (45,1)	0,001	11 (61,1)	71 (41,5)	0,111
Resistencia a imipenem o meropenem	17 (21,3)	23 (14,9)	0,224	11 (28,2)	29 (14,9)	0,043	4 (22,2)	23 (13,5)	0,312
Resistencia a aminoglucósidos (≥ 1)	67 (83,8)	79 (51,3)	0,000	33 (84,6)	113 (57,9)	0,002	16 (88,9)	92 (53,8)	0,004
Resistencia a fosfomicina	23 (67,6)	43 (45,7)	0,029	13 (72,2)	53 (48,2)	0,058	5 (50,5)	48 (48,0)	1,000
Resistencia a ciprofloxacino	72 (90,0)	97 (63,0)	0,000	36 (92,3)	133 (68,2)	0,002	16 (88,9)	111 (64,9)	0,061
Variables relacionadas con el tratamiento									
Control de foco infeccioso	68 (85,0)	147 (95,5)	0,005	32 (82,1)	183 (93,8)	0,014	17 (94,4)	162 (94,7)	0,958
Antibioterapia adecuada precoz (≤ 72 horas)	48 (60,0)	100 (64,9)	0,458	24 (61,5)	124 (63,6)	0,808	11 (61,1)	111 (64,9)	0,748
Tratamiento activo (≥ 1 antibiótico)	64 (80,0)	136 (88,3)	0,087	29 (74,4)	171 (87,7)	0,031	17 (94,4)	150 (87,7)	0,397
Tratamiento activo (≥ 2 antibióticos)	27 (33,8)	19 (12,3)	0,000	16 (41,0)	30 (15,4)	0,000	5 (27,8)	23 (13,5)	0,153
Tratamiento con nefrotóxicos	27 (33,8)	30 (19,5)	0,016	15 (38,5)	42 (21,5)	0,025	5 (27,8)	35 (20,5)	0,543

Todos los datos se expresan en "n (%)", salvo que se indique lo contrario en el encabezado de la fila.

UCI: Unidad de cuidados intensivos; RIQ: rango intercuartílico; CMI: concentración mínima inhibitoria.

^a En los 30 días previos.

^b En los 90 días previos.

Anexo 4. Variables recogidas y definiciones.

Variables relacionadas con datos de filiación:

- Número de identificación del episodio: número asignado a cada episodio y correlativo al número de historia clínica tras el el proceso de anonimización.
- Fecha de nacimiento: fecha de nacimiento del paciente al que corresponde el episodio.
- Sexo: codificado como hombre (1) o mujer (0).
- Tipo episodio: codificado como caso (1, correspondiente a infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo OXA-48) o control (0, infecciones por *K. pneumoniae* sensibles a carbapenemes).
- Fecha del episodio: fecha del primer día de los signos y/o síntomas infecciosos.

Variables relacionadas con antecedentes personales:

- Índice de comorbilidad de Charlson: calculado a partir de sus distintos componentes, cada uno de ellos codificados de manera dicotómica como sí (1) o no (0):

○ Cardiopatía isquémica.	○ Enfermedad péptica.	○ Diabetes mellitus con lesión de órgano diana.
○ Insuficiencia cardiaca.	○ Enfermedad hepática leve.	○ Enfermedad renal crónica.
○ Arteriopatía.	○ Enfermedad hepática moderada o severa.	○ Neoplasia de órgano sólido.
○ Enfermedad cerebrovascular.	○ Síndrome Inmunodeficiencia humana Adquirida (SIDA).	○ Neoplasia de órgano sólido con presencia de metástasis.
○ Demencia.	○ Diabetes mellitus sin lesión de órgano diana.	○ Leucemia.
○ Hemiplejía.		○ Linfoma
○ Enfermedad pulmonar.		
○ Enfermedad tejido conectivo.		
- Índice de McCabe y Jackson modificado (McCabe referencia).
 - Enfermedad con pronóstico vital mayor de 5 años (1).
 - Enfermedad con pronóstico vital inferior a 5 años, pero mayor a 1 año (2).
 - Enfermedad con pronóstico vital inferior a 1 año (3).
- Estado de inmunosupresión:

- Inmunosupresión: sí (1) o no (0).
- Tipo de inmunosupresión: recogido como texto libre.
- Enfermedades graves previas: codificado como sí (1) o no (0).
 - Enfermedad cardiovascular: si enfermedad cerebrovascular y/o insuficiencia cardíaca y/o cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica.
 - Diabetes mellitus: si diabetes mellitus con o sin lesión de órgano diana.
 - Malignidad previa: si neoplasia con o sin metástasis y/o neoplasia hematológica.
 - Enfermedad hepática: si enfermedad hepática leve o moderada o severa.
 - Enfermedad renal previa: si enfermedad renal crónica previa.
- VARIABLES RELACIONADAS CON INGRESO PREVIO en hospitalización convencional o en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):
 - Ingreso en los 3 meses previos: sí (1) o no (0).
 - Fecha de inicio del ingreso anterior al actual episodio infeccioso.
 - Fecha de fin del ingreso anterior al actual episodio infeccioso.
 - Tiempo acumulado de ingreso en los 3 meses anteriores al episodio infeccioso: registrado de manera numérica en días, incluyendo el actual ingreso en el que se produce el episodio infeccioso.
 - Servicio en el que se produce el último ingreso anterior al actual episodio infeccioso: registrado según la Tabla 1 de Servicios de hospitalización.
 - Ingreso en los 3 meses previos en (UCI): codificada de manera dicotómica como sí (1) o no (0).
 - Fecha de inicio de ingreso en UCI.
 - Fecha de fin de ingreso en UCI.
 - Tiempo acumulado de ingreso en UCI en los 3 meses anteriores al episodio infeccioso: registrado de manera numérica en días.

VARIABLES RELACIONADAS CON EL EPISODIO INFECCIOSO:

- Servicio dónde se produce el episodio infeccioso: registrado de acuerdo a la Tabla *Servicios de hospitalización*.
- Síndrome infeccioso por foco: categorizada de la siguiente manera, con el objetivo de definir el **emparejamiento** de los casos y los controles:
 - Bacteriemia primaria sin foco (1): sin neutropenia (11), con neutropenia febril (12).
 - Infección asociada al catéter (2): infección del catéter sin bacteriemia (21), bacteriemia asociada al catéter (22).

- Infección respiratoria baja (3): neumonía no asociada a ventilación mecánica invasiva [VMI] (310), neumonía asociada a VMI (311), traqueobronquitis no asociada a VMI (320), traqueobronquitis asociada a VMI (321).
- Infección de la vía biliar (4): no asociada a manipulación de la VB (41), asociada a manipulación de la VB (42).
- Infección intraabdominal (5): colecistitis (51), peritonitis primaria (52), peritonitis secundaria (53), abscesos (54), diverticulitis (55), otras infecciones intraabdominales (56).
- Infección post-quirúrgica (6): incisional o superficial (61), profunda (62), del espacio quirúrgico (63).
- Infección urinaria (7): cistitis aguda (71) asociada (711) o no asociada (710) a manipulación/cateterización previa; pielonefritis aguda (72) asociada (721) o no asociada (720) a manipulación/cateterización previa; prostatitis aguda (73) asociada (731) o no asociada (730) a manipulación/cateterización previa.
- Infección de piel y partes blandas (8): celulitis (81), fascitis y/o miositis (82), pie diabético (83), osteomielitis (84).

Tabla Servicios. *Servicios de hospitalización donde ingresa el paciente y/o tiene lugar la infección.*

Servicio Médico (1)	Servicio Quirúrgico (2)	Onco-hematología	Cuidados Intensivos
Cardiología (11)	Cirugía Cardíaca (21)	Hematología (31)	Politrauma (41)
Dermatología (12)	Cirugía General (22)	Oncología Médica (32)	Polivalente (42)
Digestivo (13)	Cirugía Maxilofacial (23)	Radioterapia (33)	Cardíaca (43)
Endocrinología (14)	Cirugía Plástica (24)		Reanimación (44)
Medicina Interna (15)	Otorrinolaringología (25)		
Nefrología (16)	Cirugía Torácica (26)		
Neurología (17)	Traumatología (27)		
Reumatología (18)	Urología (28)		
Urgencias (19)	Cirugía Vasculár (29)		
Otros (10)	Otros (20)		

- Síndrome infeccioso para el **análisis**:
 - Infección urinaria: se incluyen todas las infecciones urinarias: sí (1) o no (0).
 - Infección post-quirúrgica: se incluyen todas las infecciones post-quirúrgicas: sí (1) o no (0).
 - Infección respiratoria: se incluyen todas las infecciones respiratorias: sí (1) o no (0).
 - Infección asociada al catéter: se incluyen todas las infecciones asociadas al catéter vascular: sí (1) o no (0).
 - Infección intraabdominal: se incluyen todas las infecciones intraabdominales e infecciones de la vía biliar: sí (1) o no (0).
 - Otras: se incluyen las bacteriemias primarias y las infecciones de piel y partes blandas: sí (1) o no (0).
- Relación con manipulación/cateterización previa: sí asociada a manipulación y/o cateterización previa (1) o no asociada con manipulación y/o cateterización previa (0).
- Ámbito: nosocomial (1), asociado a cuidados sanitarios (2) o comunitario (3).
- Infección concomitante: sí (1) o no (0).

Variables relacionadas con la gravedad del episodio infeccioso:

- Bacteriemia: presencia (1) o ausencia (0) de bacteriemia asociada al síndrome infeccioso.
- Fiebre: se recoge esta variable de diferentes maneras:
 - Temperatura: recogida como variable continua la máxima temperatura registrada en los primeros 3 días del inicio de los signos y/o síntomas infecciosos.
 - Fiebre dicotómica: si temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<35,5^{\circ}\text{C}$ se considera como presencia de fiebre (1); si temperatura entre $35,5^{\circ}\text{C}$ y 38°C se codifica como ausencia de fiebre (0).
- Sepsis o shock séptico: de acuerdo con las definiciones del apartado 4 de material y métodos, se codifica como ausencia (0) o presencia de sepsis (1). Así mismo, se recogen las siguientes variables como variables secundarias:
 - Hipotensión arterial: definida como tensión arterial sistólica (TAS) $<90\text{mmHg}$ y/o tensión arterial media (TAM) $<65\text{mmHg}$. Codificada como sí (1) o no (0) según presencia o ausencia.
 - Drogas vasoactivas: si la hipotensión no responde a la expansión de volumen y se requiere drogas vasoactivas (noradrenalina, adrenalina, dopamina, dobutamina): Codificada como sí (1) o no (0) según requiera o no requiera.

-
- Insuficiencia respiratoria aguda: definida como $SaO_2 < 90\%$ y/o $PaO_2 < 60\text{mmHg}$ y/o PAFI (PaO_{22}/FiO_2) $< 200\text{ mmHg}$ y/o $PCO_2 > 45\text{ mmHg}$ con $pH < 7.30$. Codificada como sí (1) o no (0) según presencia o ausencia.
 - Ventilación mecánica invasiva: si deterioro de función respiratoria de tal forma que se requiera VMI. Codificada como sí (1) o no (0) según requiera o no requiera.
 - Insuficiencia renal aguda: definida como el aumento en los niveles de creatinina en 1.5 veces el valor basal del paciente (definido una semana antes del inicio del síndrome infeccioso) y/o disminución de un 20% en el filtrado glomerular y/o diuresis $< 0.5\text{mL/Kg/h}$ durante al menos 6 horas. Codificada como sí (1) o no (0) según presencia o ausencia.
 - Terapia sustitutiva renal: si requiere cualquier tipo de terapia de depuración renal continua o intermitente como consecuencia del proceso infeccioso. Codificada como sí (1) o no (0) según requiera o no requiera.
 - Insuficiencia cardíaca aguda: aparición de signos de insuficiencia cardíaca (ortopnea, empeoramiento de PAFI, edemas y datos de insuficiencia cardíaca radiológicos en la radiografía de tórax). Codificada como sí (1) o no (0) según presencia o ausencia.
 - Nivel de conciencia: en pacientes no sedoanalgesiados, se categoriza como alerta (1), desorientado (2), estuporoso (3), coma (4). Se dicotomiza dicha variable como deterioro del nivel de conciencia (1) a los pacientes no sedoanalgesiados desorientados, estuporosos o en coma y a los sedoanalgesiados que presentan un incremento o disminución en la escala RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale, referencia) de 2 puntos. Si no se produce ninguna de estas se clasifica como no alteración del nivel de conciencia (0).
- **Score de Pitt:** cada ítem se evalúa en el momento del inicio de los síntomas y/o signos infecciosos y se aplica la siguiente puntuación (Pitt referencia):
- Fiebre: $\leq 35^\circ\text{C}$ o $\geq 40^\circ\text{C}$ (2 puntos); $35,1^\circ\text{C}$ - $36,0^\circ\text{C}$ o $39,0^\circ\text{C}$ - $39,9^\circ\text{C}$ (1 punto); $36,1^\circ\text{C}$ - $38,9^\circ\text{C}$ (0 puntos).
 - Hipotensión arterial: $TAS < 90\text{mmHg}$ o descenso de la $TAS > 30\text{ mmHg}$ o de la $TAD > 20\text{ mmHg}$ o requerimiento de soporte vasoactivo (2 puntos).
 - Necesidad de ventilación mecánica (2 puntos).
 - Insuficiencia cardíaca aguda (4 puntos).
 - Nivel de conciencia: alerta (0 puntos); desorientado (1 punto); estuporoso (2 puntos); coma (4 puntos).
En los pacientes sedoanalgesiados que presentan un incremento o disminución en la escala RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale, referencia) se les asigna 2 puntos.
- **Score INCREMENT:** se evalúa cada ítem en el momento del inicio de los síntomas y/o signos infecciosos y se aplica la siguiente puntuación (referencia INCREMENT):
- Sepsis o shock séptico: 5 puntos.
-

- Pitt \geq 6 puntos (aplicado también en episodios sin bacteriemia): 4 puntos.
- Índice de Charlson \geq 2 puntos: 3 puntos.
- Foco de la infección distinto de la vía urinaria o vía biliar: 3 puntos.

Variables analíticas:

- Leucocitos: se registran los niveles de leucocitos en el día 1 (+/- 48 horas), en el día 7 (+/- 48 horas) y en el día 14 (+/- 48 horas) del inicio de los signos y/o síntomas infecciosos. Se registra como variable continua (células/mm³). Posteriormente se dicotomizan a presencia de leucocitosis (>12000 células/mm³ o <4000 células/mm³; codificado como 1) o ausencia de leucocitosis (recuento leucocitario entre 4000 y 12000 células/mm³).
- Proteína C reactiva (PCR): se registran los niveles en el día 1 (+/- 48 horas), en el día 7 (+/- 48 horas) y en el día 14 (+/- 48 horas) del inicio de los signos y/o síntomas infecciosos. Se registra como variable continua (mg/dL). Posteriormente se dicotomizan a elevación de PCR (≥ 5 mg/dL; codificado como 1) o ausencia de elevación de PCR (<5 mg/dL; codificado como 0).
- Procalcitonina: se registran los niveles en el día 1 (+/- 48 horas) y en el día 7 (+/- 48 horas) del inicio de los signos y/o síntomas infecciosos. Se registra como variable continua (ng/dL). Posteriormente se dicotomizan a elevación de PCT (≥ 1 ng/dL; codificado como 1) o ausencia de elevación de PCR (<1 ng/dL; codificado como 0).

Variables microbiológicas:

- Mecanismo de resistencia: variable categórica compuesta por las siguientes categorías: ningún mecanismo de resistencia (0); producción de BLEE (si resistencia a cefotaxima; 1); producción de carbapenemasa OXA-48 (2); producción de carbapenemasa tipo OXA-48 y BLEE (3).
- Variables relacionadas con el antibiograma: se registran las CMI a los distintos antibióticos testados en el antibiograma a partir de los informes microbiológicos. Así mismo, se registran como sensibles (0), resistentes (1) y sensibilidad intermedia (2) según la versión 12.0 de EUCAST vigente durante el proceso de análisis (referencia EUCAST). Se registran los siguientes antibióticos con los siguientes puntos de corte en las CMIs para resistencia aportados por EUCAST:
 - Amoxicilina-clavulánico: sensible (CMI ≤ 8 mg/dL); resistente (CMI >8 mg/dL).
 - Piperacilina-tazobactam: sensible (CMI ≤ 8 mg/dL); resistente (CMI >8 mg/dL).
 - Cefoxitina: sensible (CMI ≤ 8 mg/dL); resistente (CMI >8 mg/dL).
 - Cefotaxima: sensible (CMI ≤ 1 mg/dL); resistente (CMI >1 mg/dL).
 - Ceftriaxona: sensible (CMI ≤ 1 mg/dL); resistente (CMI >1 mg/dL).
 - Ertapenem: sensible (CMI $\leq 0,5$ mg/dL); resistente (CMI $>0,5$ mg/dL).
 - Imipenem: sensible (CMI ≤ 2 mg/dL); resistente (CMI >4 mg/dL); intermedio (2-4 mg/dL).

- Meropenem: (CMI \leq 2 mg/dL); resistente (CMI $>$ 8 mg/dL); intermedio (2-8 mg/dL).
- Ceftolozano-tazobactam: sensible (CMI \leq 2 mg/dL); resistente (CMI $>$ 2 mg/dL).
- Ceftazidima-avibactam: sensible (CMI \leq 8 mg/dL); resistente (CMI $>$ 8 mg/dL).
- Colistina: sensible (CMI \leq 2 mg/dL); resistente (CMI $>$ 2 mg/dL).
- Aztreonam: sensible (CMI \leq 1 mg/dL); resistente (CMI $>$ 4 mg/dL); intermedio (CMI 1-4 mg/dL).
- Tigeciclina: sensible (CMI \leq 0,5 mg/dL); resistente (CMI $>$ 0,5 mg/dL).
- Amikacina: sensible (CMI \leq 8 mg/dL); resistente (CMI $>$ 8 mg/dL).
- Tobramicina: sensible (CMI \leq 2 mg/dL); resistente (CMI $>$ 2 mg/dL).
- Gentamicina: sensible (CMI \leq 2 mg/dL); resistente (CMI $>$ 2 mg/dL).
- Trimetoprim-sulfometoxazol: sensible (CMI \leq 4 mg/dL); resistente (CMI $>$ 4 mg/dL).
- Ciprofloxacino: sensible (CMI 0,25 mg/dL); resistente (CMI \geq 0,5 mg/dL).
- Fosfomicina: sensible (CMI \leq 32 mg/dL); resistente (CMI $>$ 32 mg/dL).
- Nitrofurantoína: sensible (CMI \leq 64 mg/dL); resistente (CMI $>$ 64 mg/dL).

Variables relacionadas con el tratamiento:

- **Control de foco:** se registran las siguientes variables relacionadas con el control de foco:
 - Control de foco dicotómica: sí control de foco (1); no control de foco (0).
 - Fecha de control de foco: definida como la fecha en la que se considera que el foco está controlado (por ejemplo, fecha de drenaje quirúrgico, fecha de retirada de catéter vascular, etc.). En el caso que no exista posibilidad por el foco infeccioso de controlar el foco (por ejemplo, neumonía o traqueobronquitis no asociada a ventilación mecánica) se considera la fecha de control de foco como el primer día de inicio de síntomas y/o signos infecciosos.
 - Tipo de control de foco: codificado como texto libre donde se especifica el tipo de control de foco.
- **Antibioterapia empírica:** se define como aquella iniciada tras el inicio de los síntomas y/o signos infecciosos y antes de disponer del resultado microbiológico de las muestras extraídas (considerando una demora en el resultado de 48 horas respecto la extracción de las mismas). Se registran los siguientes apartados:
 - Antibioterapia empírica 1.
 - Antibioterapia empírica 2.
 - Antibioterapia empírica 3.
- **Antibioterapia dirigida:** definida como la antibioterapia iniciada tras los resultados de las muestras microbiológicas extraídas tras el inicio de los síntomas y/o signos infecciosos, considerándose que el resultado

del mismo está disponible tras 48 horas de su recepción en el laboratorio de microbiología. Se registran los siguientes apartados:

- Antibioterapia empírica 1.
- Antibioterapia empírica 2.
- Antibioterapia empírica 3.
- Antibioterapia total: definida como la antibioterapia recibida en cualquier momento (empírica y/o dirigida) de tal forma que agrupa a los dos apartados anteriores con el fin de simplificar.

Para cada una de ellas se recogen las siguientes variables primarias:

- Tipo antibioterapia: tabla *Antibioterapia*.
- Fecha de inicio.
- Fecha de fin.
- Dosis: dosis estándar (1); perfusión extendida o continua (2); nebulizado o inhalado (3).

De manera global se recogen, además, las siguientes variables secundarias:

- Dicotómica: definida como si recibe (1) o no recibe (0) antibioterapia empírica o dirigida, según corresponda.
- Adecuada o activa *in vitro*: si recibe al menos un antibiótico adecuado considerando el tipo de antibiótico y la dosis del mismo en función del foco infeccioso y las CMI del antibiograma. Codificada como sí (1) o no (0).
- Combinada: si el paciente recibe dos o más fármacos ≥ 48 h simultáneamente. Codificada como sí (1) o no (0).
- Tipo de antibioterapia combinada: texto libre.
- Toxicidad: texto libre.

Tabla Antibioterapia. Codificación de antibioterapia en la base de datos.

Amoxicilina/clavulánico	1	Amoxicilina	0
Piperacilina/tazobactam	2		
Cefalosporinas primera y segunda generación	3	Cefixima	31
		Cefuroxima	32
		Cefoxitina	33
Cefalosporinas de tercera generación	4	Ceftriaxona	41
		Cefotaxima	42
Cefalosporinas de cuarta generación	5	Cefepime	51
		Ceftazidima	52
Ertapenem	6		
Meropenem	7		
Imipenem	8		
Aztreonam	9		
Quinolonas	10	Ciprofloxacino	101
		Levofloxacino	102
		Moxifloxacino	103
Colistina	11		
Aminoglucósidos	12	Gentamicina	121
		Tobramicina	122
		Amikacina	123
Trimetoprim-sulfometoxazol	13		
Tigeciclina	14		
Fosfomicina	15		
Nitrofurantoina	16		
Ceftazidima-avibactam	17		
Ceftolozano-tazobactam	18		
Otros	19		

Dentro del apartado de Antibioterapia total, se recogen además los siguientes apartados:

- **Antibioterapia total dicotómica:** definida como si recibe (1) o no recibe (0) antibioterapia.
- **Antibioterapia total precoz:** definida como si recibe antibioterapia en las primeras 72 horas del inicio de los síntomas y/o signos infecciosos (1) o no la recibe (0).
- **Antibioterapia total adecuada:** si recibe al menos un antibiótico adecuado en cuanto al tipo de antibiótico y la dosis del mismo en función del foco infeccioso y las CMI del antibiograma. Codificada como sí (1) o no (0).
- **Tipo de antibioterapia total adecuada:** registrada como texto libre.

- Antibioterapia total adecuada precoz: si recibe antibioterapia adecuada en las primeras 72 horas del inicio de los síntomas y/o signos infecciosos.
- Antibioterapia total combinada: si el paciente recibe dos o más fármacos combinados para el tratamiento del síndrome infeccioso. Codificada como sí (1) o no (0).
- Tipo de antibioterapia total combinada: texto libre.
- Antibioterapia total combinada adecuada: si recibe dos o más fármacos de manera concomitante considerados como adecuados teniendo en cuenta el tipo de antibiótico y la dosis del mismo en función del foco infeccioso y las CMI del antibiograma. Codificada como sí (1) o no (0).
- Tipo de antibioterapia total combinada adecuada: texto libre.
- Toxicidad antibioterapia total: texto libre donde se describe la toxicidad y por qué fármaco se produce.

Variables relacionadas con el pronóstico:

- Curación clínica: definida como la completa resolución de los signos y síntomas de infección en ausencia de recidiva. Consideramos que dicha curación clínica ocurre el primer día de la resolución de signos y síntomas infecciosos siempre y cuando en la siguiente semana se mantuviera la ausencia de los mismos.
 - o Curación clínica dicotómica: registrada como curación clínica (1) o no curación clínica (0).
 - o Fecha de la curación clínica: fecha del primer de la resolución de signos y síntomas infecciosos siempre y cuando en la siguiente semana se mantiene la ausencia de los mismos.
 - o Tiempo a la curación clínica: calculado como los días entre la fecha del inicio de los síntomas y/o signos infecciosos y la fecha de curación clínica.
- Curación clínica a los 14 días; registrada de manera dicotómica como sí (1) o no (0).
- Curación microbiológica: definida como la presencia de cultivos negativos posteriores al inicio de síntomas y/o signos infecciosos del mismo foco infeccioso de la infección.
 - o Curación microbiológica dicotómica: registrada como sí (1) o no (0).
 - o Fecha de la curación microbiológica: fecha del primer cultivo negativo.
 - o Tiempo a la curación microbiológica: calculado como los días entre la fecha del inicio de los síntomas y/o signos infecciosos y la fecha de curación microbiológica.
 - o Curación microbiológica a los 14 días: registrada de manera dicotómica como sí (1) o no (0).
- Mortalidad: si se registra la defunción del paciente a lo largo de la evolución.
 - o Mortalidad global dicotómica: registrada de manera dicotómica como sí (1) o no (0).
 - o Fecha de la muerte: fecha en la que se produce el fallecimiento del paciente.

-
- o Tiempo a la muerte: calculado como los días entre la fecha del inicio de los síntomas y/o signos infecciosos y la fecha de la muerte.
 - o Mortalidad global a los 30 días del inicio de signos y/o síntomas infecciosos: registrada de manera dicotómica como sí (1) o no (0).
 - **Mortalidad atribuible:** es aquella que se produce como consecuencia de la infección según el médico tratante y revisado por dos investigadores del estudio (LCV, RSJ) y verificado por un tercer investigador en caso de discrepancia (MFR).
 - o Tiempo a la muerte atribuible: calculado como los días entre la fecha del inicio de los síntomas y/o signos infecciosos y la fecha de la muerte en caso de que se considere que esta se produce como consecuencia de la infección.
 - o Mortalidad atribuible a los 30 días del inicio de signos y/o síntomas infecciosos: registrada de manera dicotómica como sí (1) o no (0).
 - **Recidiva:** definida como la aparición de signos o síntomas de infección del mismo o distinto foco infeccioso junto con el aislamiento de *K. pneumoniae* en uno o varios cultivos clínicamente relevantes tras haberse producido la curación clínica y haberse mantenido la ausencia de signos y/o síntomas de infección durante al menos 1 semana.
 - o Recidiva dicotómica: registrada de manera dicotómica como sí (1) o no (0).
 - o Fecha de la recidiva: fecha en la que se produce la recidiva.
 - o Tiempo a la recidiva: calculado como los días entre la fecha de la curación clínica y la fecha de la recidiva.
 - o Recidiva a los 90 días del inicio de signos y/o síntomas infecciosos: registrada como sí (1) o no (0).
 - **Fracaso terapéutico a los 30 días:** evento secundario combinado definido como la ausencia de curación clínica a los 14 días y/o muerte a los 30 días y/o recidiva en los primeros 30 días desde el inicio de los síntomas y/o signos infecciosos. Por su naturaleza, sólo se puede definir dicotómicamente como sí (1) o no (0), sin ser posible calcular tiempo al evento.
-

Anexo 5. Informe del Comité de Ética.



Hospital Universitario
12 de Octubre
Comunidad de Madrid



Nº CEI: 16/214

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación del HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCE DE OCTUBRE.

CERTIFICA:

Que este Comité, en la reunión celebrada el día **14/07/2016**, ha evaluado los aspectos éticos del Proyecto de Investigación titulado:

CLINICAL IMPACT OF CARBAPENEMASES IN ENTEROBACTERIAL INFECTIONS. A CASE-CONTROL STUDY. CARBA-IMPACT STUDY.

Del cual es el Investigador Principal el Dr. **AGUADO GARCIA, Jose Maria** del Servicio de **UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 15 de julio de 2016



Firmado: **Dra. María Ugalde Díez**
Secretaria del CEI Hospital Universitario 12 de Octubre.

Comité de Ética de la Investigación, Hospital 12 de Octubre • Av. de Córdoba s/n 28041 Madrid
Centro Actividades Ambulatoria, Bloque D, Planta 6ª • Telf. 91 779 26 16 • e-mail: ceic@h12o.es

Anexo 6. Informes de los Directores de Tesis.



Documento 1 Informe del Director/a de la Tesis Doctoral *PhD Thesis Supervisor Report*

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL / PhD THESIS DATA			
Apellidos del Doctorando/a <i>Student Surnames</i>	CORBELLA VÁZQUEZ	Nombre del Doctorando/a <i>Student Name</i>	LAURA
Título de la Tesis <i>Thesis title</i>	IMPACTO CLINICO DE LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS		
Programa de Doctorado <i>PhD Programme</i>	DOCTORADO EN INVESTIGACION EN CIENCIAS MEDICO-QUIRURGICAS		

DATOS DEL DIRECTOR/A DE LA TESIS DOCTORAL / PhD THESIS SUPERVISOR DATA			
Apellidos <i>Surnames</i>	AGUADO GARCIA	Nombre <i>Name</i>	JOSE MARIA
Centro al que pertenece y dirección <i>University or Centre and address</i>	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, FACULTAD DE MEDICINA (Pl. de Ramón y Cajal, s/n, 28040 Madrid)		
D.N.I./Pasaporte <i>ID/Passport</i>	01092365A	Nacionalidad <i>Nationality</i>	ESPAÑOLA
Correo electrónico <i>E-mail</i>	jomagua@ucm.es	Teléfono <i>Phone</i>	639742393
Indique si es el/la tutor/a <i>Mark if you are the tutor</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Sí / Yes	<input type="checkbox"/> No / No	<input type="checkbox"/> NO

(1) Las actividades desarrolladas por el/ta doctorando/a, incluidas en su "Documento de Actividades", han sido revisadas y cumple con las exigencias establecidas en el R.D. 99/2011 y en la Normativa de Doctorado de la UCM? <i>(1) The activities carried out by the PhD candidate, recorded in the "activities document", have been reviewed and meet the established requirements in R.D. 99/2011 and in the UCM PhD regulations</i>			
<input checked="" type="checkbox"/> SÍ / YES	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO / NO	<input type="checkbox"/>

	VALORACIÓN DE LA TESIS / THESIS ASSESSMENT			
	Muy Buena <i>Very Good</i>	Buena <i>Good</i>	Suficiente <i>Adequate</i>	Deficiente <i>Poor</i>
Originalidad <i>Originality</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Definición de Objetivos <i>Definition of Objectives</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metodología <i>Methodology</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relevancia de los Resultados <i>Relevance of Results</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Discusión y Conclusiones <i>Discussion y Conclusions</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

INFORME RAZONADO EN RELACIÓN CON CADA UNO DE LOS APARTADOS VALORADOS, TENIENDO EN CUENTA LOS TÉRMINOS INICIALMENTE ESTABLECIDOS EN EL PLAN DE INVESTIGACIÓN.

REASONED REPORT IN RELATION TO EACH OF THE ASSESSED SECTIONS, CONSIDERING THE INITIALLY ESTABLISHED TERMS IN THE RESEARCH PLAN.

1. Originalidad / Originality

Este trabajo de investigación plantea un tema muy original que es la relevancia clínica que tiene la producción de ciertas carbapenemas (y concretamente OXA-48) en la evolución clínica de los pacientes con infecciones producidas por *Klebsiella pneumoniae* productor de este enzima.

De manera clara demuestra que la producción de esta carbapenemasa condiciona un peor pronóstico con mayor mortalidad y pero respuesta al tratamiento.

El trabajo es original porque existe muy poca información sobre a trascendencia clínica de la infección por cepas de Enterobacterales productoras de estas carbapenemas, a pesar de que OXA-48 es la carbapenemasa más frecuentemente detectada en Enterobacterales en España.

2. Definición de Objetivos / Definition of Objectives

Los objetivos están claramente definidos y básicamente consisten en analizar el significado de la producción de carbapenemasa OXA-48 en las infecciones producidas por *K. pneumoniae* en un hospital español de tercer nivel (objetivo primario) para lo que se realizó un análisis comparativo de los factores predictivos de curación clínica, mortalidad y recidiva y el papel de los diferentes antibióticos en pacientes con infecciones graves por *K. pneumoniae* productora de OXA-48, comparándolos con un grupo control. Además se valoraron diferentes escalas pronósticos (INCREMENT y escala de Pitt) en estos pacientes.

3. Metodología / Methodology

Se diseñó un estudio retrospectivo del tipo caso-cohorte, emparejamiento por foco clínico, la presencia de bacteriemia asociada, el antecedente de manipulación o procedimiento invasivos relacionados con el foco de infección, y el tipo de sala de hospitalización donde tuvo lugar la infección.

Se incluyeron pacientes de edad ≥ 18 años con documentación microbiológica de infección por *K. pneumoniae* con demostración de resistencia *in vitro* a ertapenem y detección mediante con reacción en cadena de la polimerasa del gen blaOXA48 (casos) y demostración de susceptibilidad *in vitro* a ertapenem (controles).

4. Relevancia de los resultados / Relevance of Results

Los datos obtenidos de este trabajo de investigación tienen gran relevancia ya que ayudarán a definir mejor los tratamientos empíricos elegidos en la infección grave por *K pneumoniae* productora de OXA-4. El doctorando ha demostrado que el uso combinado de antibióticos no parece necesario en la infección grave producida por este tipo de bacterias, lo que contribuirá a reducir también el gasto en antimicrobianos y evitar la aparición de resistencias a fármacos alternativos usados en presencia de carbapenemasas en Enterobacterales.

5. Discusión y Conclusiones / Discussion and Conclusions

La discusión es adecuada y ajustada a los resultados. La redacción es excelente con un adecuado razonamiento de los resultados obtenidos y una escritura que permite su fácil lectura.

Valoración global / Global Assessment

Este trabajo evidencia un enorme trabajo y esfuerzo desarrollado por la doctorando, lo que se manifiesta en la ingente cantidad de datos suministrados. La doctorando ha aprendido metodología científica con el desarrollo de esta Tesis, lo que le permitirá el desarrollo de futuros proyectos de investigación relacionados con éste y otros temas.

Fecha / Date: Madrid 4 de diciembre de 2023

(2) Fdo. / Sgd.: José María Aguado García

AGUADO
GARCIA
JOSE MARIA
- 01092365A

Firmado digitalmente por
AGUADO GARCIA JOSE MARIA -
01092365A
Nombre de reconocimiento (DN):
c=ES,
serialNumber=dDCES-01092365A,
givenName=JOSE MARIA,
sn=AGUADO GARCIA,
em=AGUADO GARCIA JOSE MARIA
-01092365A
Fecha: 2023.12.04 18:47:13 +01'00'

(1) Antes de firmar este documento deberá revisar en RAPI si el Plan de Investigación está aceptado y hay actividades aceptadas en el Documento de Actividades del doctorando.

(2) Este documento deberá ser firmado con firma manuscrita original o la firma electrónica de acuerdo con el art. 10 de la ley 39/2015. No se considera válida la inserción de imágenes de firmas al no poder garantizar su autenticidad.

(1) Before signing this document, please check in the RAPI platform whether the Research Plan has been accepted and if there are any accepted activities in the PhD Candidate Activities Document.

(2) This document must be signed with original handwritten signature or electronic signature in accordance with art. 10 of Law 39/2015. The insertion of images of signatures is not considered valid given that their authenticity cannot be guaranteed.



Documento 1 Informe del Director/a de la Tesis Doctoral

PhD Thesis Supervisor Report

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL / PhD THESIS DATA			
Apellidos del Doctorando/a <i>Student Surnames</i>	CORBELLA VÁZQUEZ	Nombre del Doctorando/a <i>Student Name</i>	LAURA
Título de la Tesis <i>Thesis title</i>	IMPACTO CLINICO DE LAS INFECCIONES POR ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS		
Programa de Doctorado <i>PhD Programme</i>	DOCTORADO EN INVESTIGACION EN CIENCIAS MEDICO-QUIRURGICAS		

DATOS DEL DIRECTOR/A DE LA TESIS DOCTORAL / PhD THESIS SUPERVISOR DATA			
Apellidos <i>Surnames</i>	SAN JUAN GARRIDO	Nombre <i>Name</i>	RAFAEL
Centro al que pertenece y dirección <i>University or Centre and address</i>	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, FACULTAD DE MEDICINA (Pl. de Ramón y Cajal, s/n, 28040 Madrid)		
D.N.I./Pasaporte <i>ID/Passport</i>	33516934T	Nacionalidad <i>Nationality</i>	ESPAÑOLA
Correo electrónico <i>E-mail</i>	rsanjuan@ucm.es	Teléfono <i>Phone</i>	609488076
Indique si es el/la tutor/a <i>Mark if you are the tutor</i>	Sí / Yes	No / No	NO

(1) Las actividades desarrolladas por el/la doctorando/a, incluidas en su "Documento de Actividades", han sido revisadas y cumple con las exigencias establecidas en el R.D. 99/2011 y en la Normativa de Doctorado de la UCM?

(1) The activities carried out by the PhD candidate, recorded in the "activities document", have been reviewed and meet the established requirements in R.D. 99/2011 and in the UCM PhD regulations

SÍ / YES	SI	NO / NO	
----------	----	---------	--

	VALORACIÓN DE LA TESIS / THESIS ASSESSMENT			
	Muy Buena <i>Very Good</i>	Buena <i>Good</i>	Suficiente <i>Adequate</i>	Deficiente <i>Poor</i>
Originalidad <i>Originality</i>	X			
Definición de Objetivos <i>Definition of Objectives</i>		X		
Metodología <i>Methodology</i>	X			
Relevancia de los Resultados <i>Relevance of Results</i>		X		
Discusión y Conclusiones <i>Discussion y Conclusions</i>		X		

INFORME RAZONADO EN RELACIÓN CON CADA UNO DE LOS APARTADOS VALORADOS, TENIENDO EN CUENTA LOS TÉRMINOS INICIALMENTE ESTABLECIDOS EN EL PLAN DE INVESTIGACIÓN.

REASONED REPORT IN RELATION TO EACH OF THE ASSESSED SECTIONS, CONSIDERING THE INITIALLY ESTABLISHED TERMS IN THE RESEARCH PLAN.

1. Originalidad / Originality

La hipótesis es original, parte de preguntas planteadas desde la práctica clínica en el contexto de un problema emergente como el de la emergencia de infecciones por enterobacterias con carbapenemasa (ECP). La relación de la multirresistencia con la virulencia de estos microorganismos es una cuestión no resuelta y de especial interés.

2. Definición de Objetivos / Definition of Objectives

Los objetivos principales están bien definidos y se incluyen distintos objetivos secundarios exploratorios pertinentes y ajustados.

3. Metodología / Methodology

La metodología es la adecuada para el tipo de estudio planteado. Se ha realizado un importante esfuerzo en una selección de los controles para que otros factores relacionados con el pronóstico de las infecciones por ECP se encuentren adecuadamente ajustados. Las cohortes clínicas están muy bien caracterizadas y analizadas. Los métodos de análisis estadístico están bien ajustados y explicados.

4. Relevancia de los resultados / Relevance of Results

Los hallazgos encontrados son relevantes desde el punto de vista clínico y la presentación de los mismos es limpia y precisa.

5. Discusión y Conclusiones / Discussion and Conclusions

Las conclusiones extraídas son acordes con las hipótesis planteadas. Finalmente, la redacción del manuscrito es correcta y fácilmente comprensible para el lector.

Valoración global / Global Assessment

En nuestra opinión se trata de un estudio riguroso, con una hipótesis razonable y pertinente, metodología precisa y exposición y discusión adecuada por el que puede optar al Grado de Doctor

Fecha / Date: 02/12/2023

(2) Fdo. / Sgd.: Dr. Rafael San Juan Garrido.

33516934T
RAFAEL
SAN JUAN

Firmado digitalmente por
33516934T RAFAEL SAN JUAN
Nombre de reconocimiento (DN):
cn=33516934T RAFAEL SAN JUAN,
givenName=RAFAEL, sn=SAN JUAN
GARRIDO,
serialNumber=IDCES-33516934T,
c=ES
Fecha: 2023.12.02 16:28:03 +01'00'

(1) Antes de firmar este documento deberá revisar en RAPI si el Plan de Investigación está aceptado y hay actividades aceptadas en el Documento de Actividades del doctorando.

(2) Este documento deberá ser firmado con firma manuscrita original o la firma electrónica de acuerdo con el art. 10 de la ley 39/2015. No se considera válida la inserción de imágenes de firmas al no poder garantizar su autenticidad.

(1) Before signing this document, please check in the RAPI platform whether the Research Plan has been accepted and if there are any accepted activities in the PhD Candidate Activities Document.

(2) This document must be signed with original handwritten signature or electronic signature in accordance with art. 10 of Law 39/2015. The insertion of images of signatures is not considered valid given that their authenticity cannot be guaranteed.



Documento 1
Informe del Director de la Tesis Doctoral
PhD Thesis Supervisor Report

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL / PhD THESIS DATA			
Apellidos del Doctorando/a <i>Student Surnames</i>	Corbella Vázquez	Nombre del Doctorando/a <i>Student Name</i>	Laura
Título de la Tesis <i>Thesis title</i>	Impacto clínico de las infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasas		
Programa de Doctorado <i>PhD Programme</i>	Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas		

DATOS DEL DIRECTOR/A DE LA TESIS DOCTORAL / PhD THESIS SUPERVISOR DATA			
Apellidos <i>Surnames</i>	Fernández Ruiz	Nombre <i>Name</i>	Mario
Centro al que pertenece y dirección <i>University or Centre and address</i>	Hospital Universitario "12 de Octubre", Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid		
D.N.I./Pasaporte <i>ID/Passport</i>	51082278Z	Nacionalidad <i>Nationality</i>	Española
Correo electrónico <i>E-mail</i>	mariof31@ucm.es	Teléfono <i>Phone</i>	699450190
Indique si es el/la tutor/a <i>Mark if you are the tutor</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Sí / Yes	<input type="checkbox"/> No / No	<input checked="" type="checkbox"/> X

(1) Las actividades desarrolladas por el/la doctorando/a, incluidas en su "Documento de Actividades", han sido revisadas y cumple con las exigencias establecidas en el R.D. 99/2011 y en la Normativa de Doctorado de la UCM? <i>(1)The activities carried out by the PhD candidate, recorded in the "activities document", have been reviewed and meet the established requirements in R.D. 99/2011 and in the UCM PhD regulations</i>			
SÍ / YES	<input checked="" type="checkbox"/> X	NO / NO	<input type="checkbox"/>

	VALORACIÓN DE LA TESIS / THESIS ASSESSMENT			
	Muy Buena <i>Very Good</i>	Buena <i>Good</i>	Suficiente <i>Adequate</i>	Deficiente <i>Poor</i>
Originalidad <i>Originality</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Definición de Objetivos <i>Definition of Objectives</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metodología <i>Methodology</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relevancia de los Resultados <i>Relevance of Results</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Discusión y Conclusiones <i>Discussion y Conclusions</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

INFORME RAZONADO EN RELACIÓN CON CADA UNO DE LOS APARTADOS VALORADOS, TENIENDO EN CUENTA LOS TÉRMINOS INICIALMENTE ESTABLECIDOS EN EL PLAN DE INVESTIGACIÓN.

REASONED REPORT IN RELATION TO EACH OF THE ASSESSED SECTIONS, CONSIDERING THE INITIALLY ESTABLISHED TERMS IN THE RESEARCH PLAN.

1. Originalidad / Originality

El trabajo de investigación presentado por la Doctoranda aborda un aspecto de gran relevancia clínica como es el impacto pronóstico de la producción de carbapenemasas tipo OXA-48 en las infecciones producidas por Enterobacterales y, concretamente, *Klebsiella pneumoniae*. Los trabajos que hasta la fecha han abordado este aspecto estaban centrados de forma mayoritaria en otro tipo de enzimas (por ejemplo, KPC) o no tuvieron en cuenta el potencial efecto confusor derivado de las diferencias basales en el tipo de infección o en la exposición a procedimientos invasivos previos respecto a los episodios producidos por cepas sin este mecanismo de resistencia. Tanto la hipótesis inicial como el desarrollo metodológico empleado obedecen a un plan coherente de investigación, que se ve complementado por un detallado análisis de los factores clínicos y relacionados con el tratamiento que determinan el pronóstico en las infecciones por *K. pneumoniae* productora de OXA-48.

2. Definición de Objetivos / Definition of Objectives

Los objetivos que vertebran la presente Tesis Doctoral están claramente formulados, se ajustan a la hipótesis de investigación inicialmente formulada, y combinan de forma satisfactoria rigor metodológico y pertinencia clínica.

3. Metodología / Methodology

La metodología aplicada es coherente con la hipótesis y los objetivos planteados y aparece descrita de forma detallada en la Tesis. Permite soslayar muchos de los defectos detectables en los trabajos previos que han tratado de analizar el impacto clínico de la producción de carbapenemasa (y en concreto OXA-48) en las infecciones producidas por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos. Por otra parte, el abordaje estadístico es adecuado, con un diseño de tipo caso-cohorte en el que los casos de infección por *K. pneumoniae* productora de OXA-48 fueron cuidadosamente emparejados con controles con infección por cepas no productoras de esta enzima en función del foco de infección, los procedimientos invasivos previos, la presencia de bacteriemia, y la sala de hospitalización en el momento del diagnóstico. La construcción de los modelos estadísticos es apropiada, con control del posible exceso de colinealidad entre las variables explicativas y selección en función del criterio de información de Akaike.

4. Relevancia de los resultados / Relevance of Results

Los resultados derivados de la presente Tesis Doctoral son clínicamente relevantes, ya que contribuyen a esclarecer el impacto pronóstico de la resistencia a carbapenémicos mediada por la carbapenemasa de tipo OXA-48, que es la más prevalente en nuestro medio. Las infecciones producidas por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos conllevan una elevada morbilidad y mortalidad, por lo que resulta urgentemente necesario mejorar su manejo. El detallado análisis de las variables relacionadas con el tratamiento (terapia antibiótica combinada, inclusión de carbapenémicos en la pauta o uso de perfusión extendida) puede contribuir a optimizar el abordaje de las infecciones por *K. pneumoniae*, con su correspondiente aplicabilidad inmediata en la práctica clínica. Es de esperar, por tanto, que la investigación desarrollada por la Doctoranda represente una aportación apreciable a la literatura existente en este campo.

5. Discusión y Conclusiones / Discussion and Conclusions

La discusión permite poner en contexto los hallazgos derivados de la presente Tesis Doctoral en relación con los estudios previos, destacando la fortaleza metodológica de la investigación emprendida. Las limitaciones son analizadas de forma adecuada. Las conclusiones aparecen alineadas con los objetivos inicialmente planteados y se sustentan en una interpretación crítica de los resultados obtenidos.

Valoración global / Global Assessment

En mi opinión la Doctoranda ha llevado a cabo un excelente trabajo de investigación clínica que la cualifica para la obtención del título de Doctora en Medicina, y que permite augurar una prometedora trayectoria investigadora en los próximos años.

Fecha / Date: Madrid, 4 de Diciembre de 2023

(2) Fdo. / Sgd.:

**FERNANDEZ
RUIZ MARIO -
51082278Z**

Firmado digitalmente
por FERNANDEZ RUIZ
MARIO - 51082278Z
Fecha: 2023.12.04
13:03:50 +01'00'

(1) Antes de firmar este documento deberá revisar en RAPI si el Plan de Investigación está aceptado y hay actividades aceptadas en del Documento de Actividades del doctorando.

(2) Este documento deberá ser firmado con firma manuscrita original o la firma electrónica de acuerdo con el art. 10 de la ley 39/2015. No se considera válida la inserción de imágenes de firmas al no poder garantizar su autenticidad.

(1) Before signing this document, please check in the RAPI platform whether the Research Plan has been accepted and if there are any accepted activities in the PhD Candidate Activities Document.

(2) This document must be signed with original handwritten signature or electronic signature in accordance with art. 10 of Law 39/2015. The insertion of images of signatures is not considered valid given that their authenticity cannot be guaranteed.



