

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Impacto clínico de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente:
Un estudio de casos-controles**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María del Pilar Hernández Jiménez

DIRIGIDA POR

**Mario Fernández Ruiz
Francisco López-Medrano Pérez
José María Aguado García**

Madrid

© María del Pilar Hernández Jiménez, 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Impacto clínico de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente:
Un estudio de casos-controles.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR:

María del Pilar Hernández Jiménez

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES:

Mario Fernández Ruiz
Francisco López-Medrano Pérez
José María Aguado García

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Impacto clínico de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente:
Un estudio de casos-contróles.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR:

María del Pilar Hernández Jiménez

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES:

Mario Fernández Ruiz
Francisco López-Medrano Pérez
José María Aguado García

PROGRAMA DE DOCTORADO:

Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

“La recompensa del joven científico es la emoción de ser la primera persona en la historia del mundo que ve o entiende algo. Nada se puede comparar con esa experiencia... La recompensa del científico viejo es la sensación de haber visto cómo un vago bosquejo se convertía en un paisaje majestuoso.”

Cecilia Payne-Gaposchkin

Cuando miro hacia atrás para buscar al inicio de este largo camino ese momento de inspiración para embarcarme en la tarea de la tesis y, como tal, en los inicios de la carrera investigadora, no puedo sino recordar a mi padre demostrándome con una naranja alrededor de un foco en el salón de casa cómo las sombras iban cambiando con la gravitación de aquella alrededor del “sol”. En ese y muchos momentos similares en casa, no solo con él sino también con mi Madre y mis hermanas Carmen y Macarena, se gestó una intención de visión del mundo científica que me ha acompañado desde entonces.

Podría agradecer a las muchas personas que tanto en España como en Montpellier y la Guayana Francesa me han transmitido a través de su actividad docente y clínica este aspecto fundamental de la medicina. Sin embargo, soy consciente de que mi trayectoria inició un rumbo firme y sincero gracias a la confianza y apoyo que depositaron en mí durante mi residencia Carmen Díaz Pedroche y Carlos Lumbreras, con los que realicé mis primeros trabajos de investigación relacionados con el síndrome hemofagocítico. En esos trabajos pude comprender, además, que la carrera investigadora es un trabajo en equipo, y para mí fue muy fácil de inicio entenderlo así gracias a la compañía de Olaya y Jaime en nuestros primeros pasos. Así, la residencia fue poco a poco estimulando esta vertiente de mi profesionalidad al compartir espacios, por ejemplo, con mi querido Ángel Sanz, que sembraba en nosotros la eterna hipótesis inconclusa y la necesidad de la medicina basada en la evidencia, o Juan Herrero, con su ilusión por los “proyectos olvidados”, o Antonio Lalueza, con su abordaje pragmático y sencillo del trabajo científico.

Tras los años de residencia, mi llegada a la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital 12 de octubre buscaba potenciar ese perfil investigador interrelacionado con la clínica, lo que fue muy bien recogido por mis directores de tesis: Francisco López-Medrano, Mario Fernández Ruiz y José María Aguado, quienes finalmente me propusieron la aventura de la presente tesis doctoral y el tema de estudio. Gracias a vosotros he podido aprender y progresar durante estos años en el apasionante mundo de las enfermedades infecciosas, profundizar en concreto en el

estudio de *Pseudomonas aeruginosa* y de la multirresistencia, y conocer los principales pasos en investigación tanto en producción, análisis y comunicación de resultados. Gracias. Agradezco también al Servicio de Microbiología su colaboración para poder llevar a cabo este proyecto.

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo e inspiración de Manolo Lizasoain, mi primordial maestro en el mundo de la infectología. Agradezco eternamente a mi hermana Macarena por haberse instaurado como referente para mí durante este periodo de tiempo, por haberme leído y sugerido actitud, sosiego y elegancia. He tenido la suerte de poder compartir el día a día de este largo proyecto con Gonzalo, quien me ha aportado con sus lecturas y conversaciones la visión fundamental del microbiólogo, la lectura crítica pero constructiva al trabajo científico, pero principalmente ha sido el compañero de vida que facilita que se hagan posibles los proyectos que se entrelazan con la vida personal.

Tampoco hubiera sido posible sin mi co-R Mikel Mancheño, con quien he compartido la inmersión en el mundo de la estadística y muchos momentos de “crisis de fe” que en ocasiones parecen aparecer durante la carrera investigadora. Tengo mucho que agradecer a mis compañeras de viaje Jesús, Male, Laura y Elena, sin cuya red de soporte en todos estos años el camino habría sido mucho más oscuro. A Ana, María y Belén, con las que siempre he aprendido resiliencia y alegría de vivir. A mi compañero de piso Javi, que ha sabido entenderme y acompañarme durante muchos años en esta “locura” médico-científica, y devolverme a la realidad cuando me pasaba de la raya.

Agradecer a Jaime Lora-Tamayo su apoyo fundamental para hacer posible el cierre y finalización de este proyecto, por haber estado de algún modo siempre presente en este proceso de crecimiento y recoger ahora mi ilusión post-doctoral.

Por último, quiero agradecer a todas las personas que antes que yo han realizado este camino por servir de inspiración y ejemplo para las siguientes generaciones como me han servido a mí. Y a todas las mujeres de la ciencia que nos han ido abriendo camino...

Índices

ÍNDICE GENERAL

| | | |
|-------|--|-----|
| 1. | Resumen..... | 12 |
| 2. | Abreviaturas | 17 |
| 3. | Introducción | 20 |
| 3. 1. | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y resistencia antibiótica | 23 |
| 3. 2. | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR en el ámbito hospitalario: infecciones asociadas a la asistencia hospitalaria y estudios de colonización..... | 26 |
| 3. 3. | Infecciones por <i>P. aeruginosa</i> MR en el paciente inmunodeprimido | 29 |
| 3. 4. | Factores de riesgo para la infección por <i>P. aeruginosa</i> MR | 31 |
| 3. 5. | Estrategia terapéutica en las infecciones por <i>P. aeruginosa</i> MR | 33 |
| 3. 6. | Fundamento del modelo de predicción de riesgo de multirresistencia..... | 35 |
| 3. 7. | Identificación del problema..... | 37 |
| 4. | Hipótesis..... | 38 |
| 5. | Objetivos | 40 |
| 6. | Material y métodos | 42 |
| 7. | Resultados..... | 55 |
| 7. 1. | Características clínicas, demográficas y microbiológicas de la cohorte..... | 56 |
| 7. 2. | Análisis de la estrategia terapéutica empleada en infecciones por <i>P. aeruginosa</i> MR y no-MR..... | 61 |
| 7. 3. | Relación entre la colonización por <i>P. aeruginosa</i> MR y riesgo de infección | 62 |
| 7. 4. | Eventos adversos atribuibles al tratamiento y otras complicaciones en el curso clínico | 63 |
| 7. 5. | Impacto sobre la respuesta clínica, microbiológica, estancia hospitalaria y mortalidad a los 30 días de las infecciones por <i>P. aeruginosa</i> MR..... | 64 |
| 7. 6. | Descripción del subgrupo de pacientes con inmunosupresión..... | 69 |
| 7. 7. | Desarrollo de una escala predictiva de riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> MR | 78 |
| 8. | Discusión | 82 |
| 9. | Corolario..... | 92 |
| 10. | Conclusiones..... | 95 |
| 11. | Referencias..... | 97 |
| 12. | Anexos..... | 115 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Porcentaje de resistencias en aislamientos clínicos de <i>P. aeruginosa</i> en el HU120 en 2022. Datos facilitados por el Servicio de Microbiología..... | 28 |
| Tabla 2. Factores de riesgo comúnmente relacionados con la infección por <i>P. aeruginosa</i> en la literatura..... | 32 |
| Tabla 3. Definiciones de los distintos procesos infecciosos..... | 49 |
| Tabla 4. Características basales de los casos de infección por <i>P. aeruginosa</i> MR y los controles con infección por cepas sin fenotipo de multirresistencia. | 57 |
| Tabla 5. Características del episodio de infección en ambos grupos. | 58 |
| Tabla 6. Características vinculadas a multirresistencia y gravedad en el momento del diagnóstico del episodio de infección en casos y controles. | 59 |
| Tabla 7. Fenotipo de resistencia de los aislamientos microbiológicos en casos y los controles, en base al antibiograma..... | 61 |
| Tabla 8. Distribución y finalidad de los estudios de colonización de <i>P. aeruginosa</i> MR. | 63 |
| Tabla 9. Descripción de las complicaciones o eventos clínicos durante el episodio de infección. | 64 |
| Tabla 10. Análisis de los factores asociados a mortalidad a los 30 días. | 68 |
| Tabla 11. Características clínicas del subgrupo de pacientes con inmunosupresión. | 70 |
| Tabla 12. Distribución de los tipos de infección en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión. | 71 |
| Tabla 13. Factores de riesgo epidemiológicos para el desarrollo de infección por <i>P. aeruginosa</i> MR en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión..... | 72 |
| Tabla 14. Factores de riesgo asociados a infección por <i>P. aeruginosa</i> MR en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión. | 76 |

Tabla 15. Descripción de las complicaciones o eventos clínicos durante el episodio de infección en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión. 77

Tabla 16. Análisis univariante y multivariante de factores de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* MR en la cohorte global. 78

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Proporción de resistencias en aislamientos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en Europa en 2022. Adaptada del atlas de vigilancia de enfermedades infecciosas del ECDC: https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx | 22 |
| Figura 2. Clasificación de los mecanismos de resistencia en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 26 |
| Figura 3. Factores implicados en la epidemiología de la IRAS relativos al proceso infeccioso y a aspectos ambientales..... | 30 |
| Figura 4. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para ambos grupos..... | 67 |
| Figura 5. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión. | 76 |
| Figura 6. Riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> MR con puntuaciones ascendentes en el modelo predictivo. | 80 |
| Figura 7. Área bajo la curva de características operativas del receptor..... | 81 |

1. Resumen

Título: Impacto clínico de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: Un estudio de casos-controles.

Introducción: *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (MR) constituye un problema de salud global emergente. Su asociación con estados de inmunosupresión, presencia de dispositivos y fragilidad global del paciente mantiene incertidumbres sobre el papel específico de la multirresistencia en el pronóstico de la infección. El estudio del impacto en la morbi-mortalidad y los factores de riesgo de multirresistencia en una población homogénea, así como el desarrollo de una escala predictiva de multirresistencia, podría ayudar a la adaptación temprana de las estrategias de diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

Objetivos y Resultados: Estudio unicéntrico retrospectivo de casos y controles emparejado (1:2) con 100 pacientes infectados por *P. aeruginosa* MR y 200 pacientes infectados por *P. aeruginosa* no-MR, con un emparejamiento por foco infeccioso, características clínicas de la infección y presencia de inmunosupresión. Se describieron las características demográficas de la cohorte global y de la subcohorte de inmunodeprimidos. Se analizaron los factores de riesgo de MR y se desarrolló una escala predictiva de riesgo de MR a través de un modelo de regresión logística. Se analizaron las diferencias en la evolución clínica y mortalidad, y en el desarrollo de complicaciones durante el seguimiento a 30 días.

Los casos fueron más jóvenes que los controles (67,5 vs. 73,0 años; $p=0,031$), y la cirrosis fue más prevalente (9,0% vs. 2,0%; $p=0,005$). El 53% de la cohorte presentaba algún tipo de inmunosupresión. Los principales factores de riesgo de MR fueron el tratamiento antibiótico en los tres meses previos (80,0% vs. 50,5%; $p<0,001$), la colonización por *P. aeruginosa* MR en los tres meses previos (26,0 % vs. 0,02%, $p<0,001$), la adquisición de la infección en ámbito nosocomial (63,0% vs. 47,0%; $p=0,009$) y la presencia de shock séptico al diagnóstico (33,0% vs. 14,0%; $p<0,001$). El tratamiento empírico fue adecuado menos frecuentemente en las infecciones MR (31,0% vs. 66,5%; $p<0,001$). Las complicaciones a 30 días fueron más frecuentes

en los casos (27% vs 9,5%, $p < 0,001$) al contrario que la curación (62% vs 85%, $p < 0,001$). Se realizó una escala predictiva de multirresistencia con un área bajo la curva ROC de 0,755 (IC 95% 0,70-0,81). La mortalidad a los 30 días fue mayor en los casos que en los controles (38% vs 18%, $p < 0,001$).

Conclusiones: Las infecciones por *P. aeruginosa* MR tienen un peor pronóstico y mayor mortalidad que las no-MR a los 30 días de seguimiento. La adquisición nosocomial, el antecedente de antibioterapia y/o colonización por *P. aeruginosa* MR en los tres meses previos, y el shock séptico al diagnóstico son factores predictores de riesgo de multirresistencia útiles para incluir en una escala predictiva. El impacto de la multirresistencia y los factores de riesgo de esta son similares a la cohorte global en el subgrupo de pacientes inmunosuprimidos.

Title: Clinical impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A case-control study.

Introduction: Multidrug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* is an emerging global health problem. Its association with immunosuppressed states, presence of devices and global patient frailty maintains uncertainties about the specific role of multidrug-resistance in the prognosis of infection. The study of the impact on morbidity-mortality and risk factors for multidrug resistance in a homogeneous population, as well as the development of a predictive score for multidrug resistance, could help early adaptation of diagnostic and treatment strategies for patients.

Aims and Results: A single-centre retrospective case-control matched (1:2) study of 100 MR *P. aeruginosa*-infected patients and 200 non-MDR *P. aeruginosa*-infected patients, matched by infectious focus, clinical features of infection and presence of immunosuppression was conducted. Demographic characteristics of the overall cohort and the immunocompromised subcohort were described. Risk factors for MDR were analysed and a predictive scale for MDR risk was developed using a logistic regression model. Differences in clinical outcome and mortality, and in the development of complications at 30-day follow-up were analysed.

Cases were younger than controls (67,5 vs. 73,0 years; $p=0,031$), and cirrhosis was more prevalent (9,0% vs. 2,0%; $p=0,005$). Immunosuppression was present in 53% of the cohort. The main risk factors for MDR were antibiotic treatment in the previous three months (80,0% vs. 50,5%; $p<0,001$), *P. aeruginosa* MDR colonization in the previous three months (26,0% vs. 0,02%, $p<0,001$), acquisition of infection in a nosocomial setting (63,0% vs. 47,0%; $p=0,009$) and presence of septic shock at diagnosis (33,0% vs. 14,0%; $p<0,001$). Empirical treatment was less frequently adequate in MDR infections (31,0% vs. 66,5%; $p<0,001$). Complications at 30 days were more frequent in cases (27% vs. 9,5%, $p<0,001$) as opposed to cure (62% vs. 85%, $p<0,001$). A predictive scale for multi-resistance was performed with an area under the ROC curve of 0,755

(95% CI 0,70-0,81). Mortality at 30 days was higher in cases than in controls (38% vs 18%, $p<0,001$).

Conclusions: *P. aeruginosa* MDR infections have a worse prognosis and higher mortality than non-MDR infections at 30-day follow-up. Nosocomial acquisition, history of antibiotic therapy and/or colonization with *P. aeruginosa* MR in the previous three months, and septic shock at diagnosis are useful predictors of multidrug-resistance risk to include in a predictive score. The impact of and risk factors for multi-resistance are similar to the overall cohort in the subgroup of immunosuppressed patients.

2. Abreviaturas

| | |
|-------------|--|
| ADN-girasa: | ácido desoxirribonucleico - girasa |
| AIC: | Criterio de Información de Akaike, del inglés <i>Akaike Information Criterium</i> |
| AmpC: | β -lactamasa de clase C resistente a ampicilina, del inglés <i>Ampiciline-resistant class C β-lactamase</i> |
| aOR: | razón de ventajas ajustada, del inglés <i>adjusted odds ratio</i> |
| AUC: | área bajo la curva (del inglés <i>area under curve</i>) |
| BIC: | Criterio de Información Bayesiano, del inglés <i>Bayesian Information Criterium</i> |
| BLEE: | β -lactamasas de espectro extendido |
| CDC: | Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, del inglés <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> |
| CRD: | cuaderno de recogida de datos |
| CVC: | catéter vascular central |
| DE: | desviación estándar |
| DM: | diabetes mellitus |
| DT: | cepa de difícil tratamiento, del inglés <i>difficult to treat</i> |
| EARS-Net: | Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, del inglés <i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i> |
| ECDC: | Centro Europeo de Control y Prevención de enfermedades, del inglés <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> |
| EPINE: | Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España |
| ES: | error estándar, del inglés <i>error standard</i> |
| ESAC-Net: | Red Europea de Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos, del inglés <i>European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network</i> |
| ESCAPE: | acrónimo que engloba los microorganismos <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridioides difficile</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , y Enterobacterales. |
| HAI-Net: | Red de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria, del inglés <i>Healthcare Associated Infections Surveillance Network</i> |
| HCIS: | historia clínica electrónica, del inglés <i>Health Care Information System</i> |
| HR: | cociente de riesgo, del inglés <i>Hazard ratio</i> |
| IC: | intervalo de confianza |
| IOT: | intubación orotraqueal |

| | |
|----------|---|
| IPPB: | infección de piel y partes blandas |
| IRAS: | infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria |
| ITU: | infección del tracto urinario |
| MexXY: | bomba de expulsión multi-fármaco codificada por los genes <i>mexX</i> y <i>mexY</i> bacterianos |
| MR: | multirresistente |
| ND: | no disponible |
| OMS: | Organización Mundial de la Salud |
| OprD: | porina de la pared bacteriana codificada por el gen bacteriano <i>oprD</i> |
| OR: | razón de ventajas, del inglés <i>odds ratio</i> |
| pfitHL: | parámetro de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, del inglés <i>Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit</i> |
| pGof: | parámetro de bondad de ajuste de Pearson, del inglés <i>Pearson goodness-of-fit</i> |
| PK/PD: | índice farmacocinético/farmacodinámico de un fármaco, del inglés <i>pharmacokinetic/pharmacodynamic</i> |
| PNA: | pielonefritis aguda |
| PR: | pan-resistente |
| REDCap: | <i>software</i> de recogida de datos, del inglés <i>Research Electronic Data Capture</i> |
| RIQ: | rango intercuartílico |
| ROC: | característica del operativo receptor, del inglés <i>Receiver Operating Characteristic</i> |
| SARM: | <i>S. aureus</i> resistente a meticilina |
| STATA: | paquete de <i>software</i> estadístico creado en 1985 por la empresa StataCorp |
| TOS: | trasplante de órgano sólido |
| UFC: | unidades formadoras de colonias |
| UCI: | Unidad de Cuidados Intensivos |
| VIF: | factor de inflación de la varianza, del inglés <i>Variance Inflation Factor</i> |
| VIH: | virus de la inmunodeficiencia humana |
| VM: | ventilación mecánica |
| VPN: | valor predictivo negativo |
| VPP: | valor predictivo positivo |
| XR: | extremadamente resistente |
| %ft>CMI: | porcentaje de tiempo del intervalo de administración en que la concentración de antibiótico libre supera la concentración mínima inhibitoria del microorganismo |

3. Introducción

Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (MR) se han constituido como un problema de salud pública en todo el mundo a lo largo de los últimos 20 años (1). Su impacto en términos de morbilidad, mortalidad y costes sanitarios (2), ha generado un problema institucional que justifica el desarrollo de estrategias de colaboración entre países y organismos de control y vigilancia de resistencias. El Centro Europeo para el Control y la prevención de Enfermedades (ECDC del inglés *European Centre for Disease Prevention and Control*) viene realizando desde 2004 una vigilancia estrecha de las tasas de infección por bacterias multirresistentes a través de la información suministrada por varios países. Esta comunicación se vehiculiza mediante diversas redes, como la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARS-Net del inglés *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*), la Red Europea de Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos (ESAC-Net del inglés *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*) y la Red de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria (HAI-Net del inglés *Healthcare-Associated Infections Surveillance Network*) (3). Gracias a los informes anuales realizados por esta organización, sabemos que en España el porcentaje de multirresistencia se sitúa entre el 10-25% de las cepas aisladas, en línea con otros países del sur y centro de Europa. Las estimaciones son incluso más negativas para algunos países del sureste europeo (**Figura 1**). Gracias a estos esfuerzos colaborativos a nivel europeo y otros similares realizados en otras áreas geográficas, en 2018 fue establecida una lista de prioridades para el desarrollo de antimicrobianos por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (4), dentro de la cual *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos figura en el grupo de prioridad 1 (crítica). Recientemente, en 2023, ha sido publicada la estimación más exhaustiva del impacto sobre la mortalidad y morbilidad de la multirresistencia en el mundo (5), con *P. aeruginosa* situada entre los seis microorganismos con mayor mortalidad asociada a nivel global.

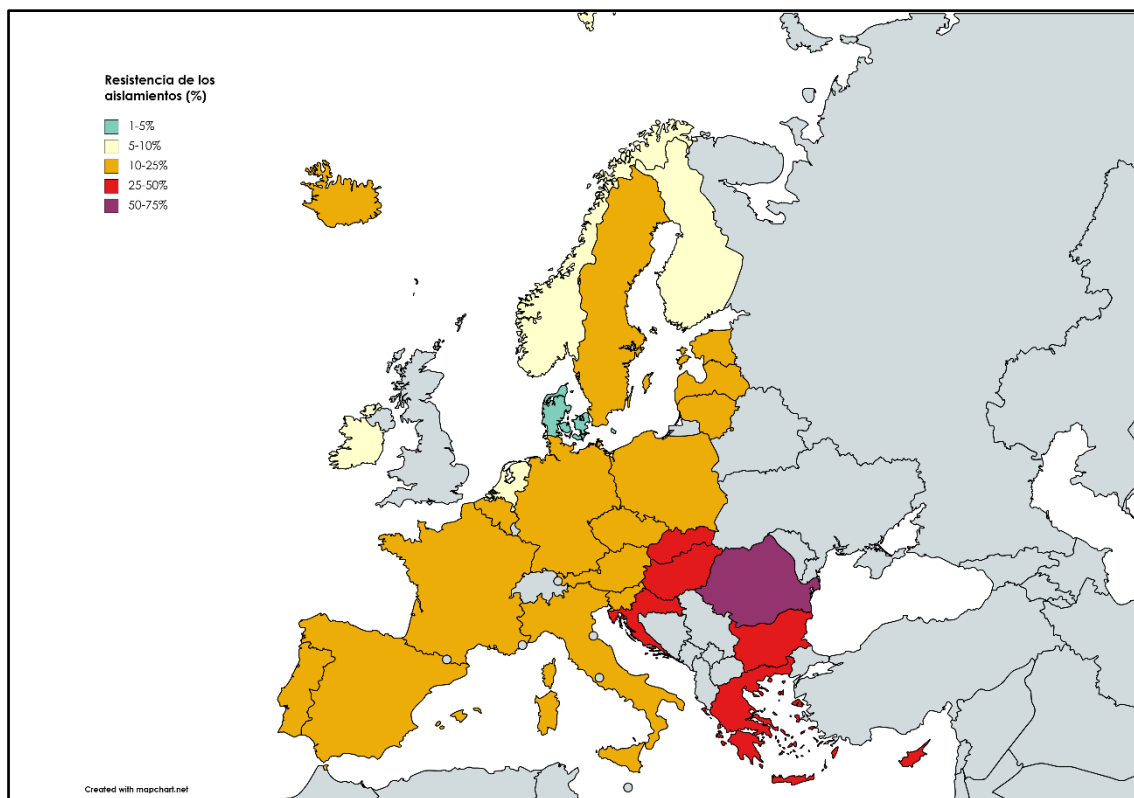


Figura 1. Proporción de resistencias en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en Europa en 2022. Adaptada del atlas de vigilancia de enfermedades infecciosas del ECDC: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.

Las infecciones por *P. aeruginosa* sin mecanismos adquiridos de resistencia afectan a un perfil de paciente (típicamente hospitalizado, crítico o inmunodeprimido) particularmente vulnerable, por lo que la aparición de fenotipos de multirresistencia en este escenario no hace sino complicar su abordaje terapéutico (6), ya de por sí complejo. Por otra parte, con frecuencia existe una superposición entre los factores de riesgo identificados tanto para el desarrollo de infecciones por *P. aeruginosa* en general como para la infección por cepas resistentes a antibióticos en particular (7), circunstancia que dificulta la identificación precoz de los pacientes que pueden beneficiarse de pautas de tratamiento empírico específico. El retraso en la iniciación de un tratamiento eficaz en las primeras horas desde la aparición de las manifestaciones clínicas, se ha revelado como un factor asociado a mayor mortalidad en varios trabajos recientes, en los que se analizaban infecciones por diferentes microorganismos (incluyendo *P. aeruginosa*) y focos (8,9).

Sin embargo, el efecto clínico de la multirresistencia en la infección por *P. aeruginosa*, más allá del impacto derivado del retraso en la instauración del tratamiento adecuado, presenta todavía incógnitas no resueltas. Los estudios disponibles hasta el momento ofrecen resultados contradictorios en cuanto al impacto de este tipo de infección sobre la mortalidad y morbilidad (10–13). Tal discordancia podría explicarse por las limitaciones impuestas por el número de pacientes y el diseño de estudio, que no permiten controlar la heterogeneidad en el grado de susceptibilidad del huésped, el tipo de infección (14) o la pérdida de *fitness* bacteriano asociado a genes de resistencia (15).

Se hace patente, por tanto, la necesidad de estudios que afronten estos espacios del conocimiento no resueltos y respondan a la necesidad de identificar a los pacientes de mayor riesgo de infección por *P. aeruginosa* MR, a fin de mejorar su aproximación tanto diagnóstica como terapéutica.

3. 1. *Pseudomonas aeruginosa* y resistencia antibiótica

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gram negativo (BGN) no fermentador de distribución ubicua. Presenta una gran capacidad de supervivencia sobre distintas superficies y en estados de bajo metabolismo, lo que justifica su propensión a colonizar dispositivos y materiales (16). Este fenotipo facilita su implicación como patógeno humano principalmente en el ámbito nosocomial, así como en pacientes debilitados, con ruptura de barreras y portadores de dispositivos (17). De manera intrínseca *P. aeruginosa* dispone de múltiples mecanismos de virulencia y adhesión, así como de resistencia a diversos antimicrobianos.

La resistencia en *P. aeruginosa* puede clasificarse en tres tipos: intrínseca, adaptativa y adquirida, resultado de un rico y diverso resistoma (18) (**Figura 2**).

- Resistencia intrínseca: la resistencia intrínseca en esta especie a diversos antibióticos β -lactámicos y de otras familias se explica principalmente por la baja permeabilidad de su

membrana en comparación con el resto de BGN (19). Los principales canales de entrada de los antibióticos (las porinas) son de tamaño muy pequeño, lo que limita la difusión al espacio periplásmico de ciertas moléculas en función del tamaño molecular. Además, la combinación de bombas de expulsión activa y de β -lactamasas cromosómicas de tipo AmpC que se expresan de forma constitutiva, confiere a *P. aeruginosa* un amplio arsenal de mecanismos de resistencia que limita las posibilidades terapéuticas (20).

- Resistencia adquirida: los mecanismos de transferencia de material genético y la aparición de mutaciones espontáneas permiten a *P. aeruginosa* modular de forma muy heterogénea su resistoma. La transferencia horizontal de material genético - ya sea a través de plásmidos, integrones, u otros elementos móviles - confiere resistencia principalmente a aminoglucósidos y β -lactámicos (21). La adquisición de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y de carbapenemasas (típicamente de tipo metalo- β -lactamasas) tiene lugar por este mecanismo (22). Por otro lado, las mutaciones espontáneas se ven favorecidas por condiciones ambientales como la exposición a concentraciones subinhibitorias de determinados antibióticos o en el seno de biopelículas (23). La ratio mutacional es variable en función del tipo de cepa. Las cepas hipermutantes, por ejemplo, son más frecuentes en pacientes con fibrosis quística (24). Estas mutaciones pueden implicar cambios en la función de las porinas o de las bombas de expulsión, así como la sobreexpresión de β -lactamasas cromosómicas de tipo AmpC. La resistencia a quinolonas, por su parte, también se produce de forma mayoritaria por mutaciones adquiridas a nivel de subunidades de ciertas enzimas (ADN-girasas y topoisomerasas), así como en las bombas de expulsión activa (25).
- Resistencia adaptativa: es dependiente y modulable en función de estímulos ambientales o la exposición a concentraciones subinhibitorias de antibiótico (26). Este tipo de estímulo desencadena una respuesta genética en áreas susceptibles - aproximadamente el 9% del material genético de *P. aeruginosa* (27) - que, característicamente, es reversible una vez cesa el estímulo. Esta circunstancia, por otra parte, explica las discordancias encontradas

entre la actividad *in vitro* e *in vivo* para algunas cepas de *P. aeruginosa*. La inducción de resistencia adaptativa se hace patente en infecciones en las que está implicada la presencia de biopelículas, como ocurre en la bacteriemia relacionada con catéteres intravasculares, la infección del tracto urinario asociada a sonda vesical o la neumonía asociada a ventilación mecánica, así como en la fibrosis quística. La resistencia adaptativa es responsable, por ejemplo, de la hiperproducción de β -lactamasas cromosómicas de tipo AmpC (28) que puede conllevar el fracaso intra-tratamiento basado en dosis subóptimas de β -lactámicos. También es el mecanismo subyacente a la sobreexpresión de los genes que codifican para ciertas bombas de expulsión activa, como el sistema MexXY-OprM, que confieren resistencia a aminoglucósidos (29).

Todos estos mecanismos de resistencia, tanto constitutivos como potencialmente adquiridos, en *P. aeruginosa* implican una mayor probabilidad de fracaso terapéutico (tanto empírico como dirigido) y, previsiblemente, una peor evolución clínica del paciente. Por otra parte, los mecanismos que intervienen en la resistencia de *P. aeruginosa* en determinados casos se pueden desarrollar en paralelo con los factores de virulencia de la bacteria (30,31). Los genes de virulencia modulan y modifican la expresión de los principales mecanismos que contribuyen a la patogenicidad de la bacteria: toxinas, proteasas y lipasas, capacidad citotóxica y patrones específicos de motilidad bacteriana como los denominados “*swarming*” y “*surfing*” (32,33).

En los últimos años se han descrito clones denominados de “alto riesgo” que exhiben fenotipos MR o extremadamente resistentes (XR), con elevada capacidad de diseminación. En nuestro medio, tres clones de alto riesgo (ST175, ST235 y ST111) son responsables del 90% del total (34). Diferentes grupos han estudiado los factores de virulencia asociados a estos clones. Por ejemplo, se ha observado que la presencia de factores de virulencia ligados al clon ST235, como el sistema de secreción tipo III mediado por *exo-U*, confieren una mayor agresividad y peor evolución clínica en comparación con el clon ST175 (genotipo *exo-S*) (35). Por el contrario, ha sido

igualmente descrita en estos clones de alto riesgo una pérdida de *fitness* por otros mecanismos, como defectos en la movilidad, pioverdina y piocianina (30).

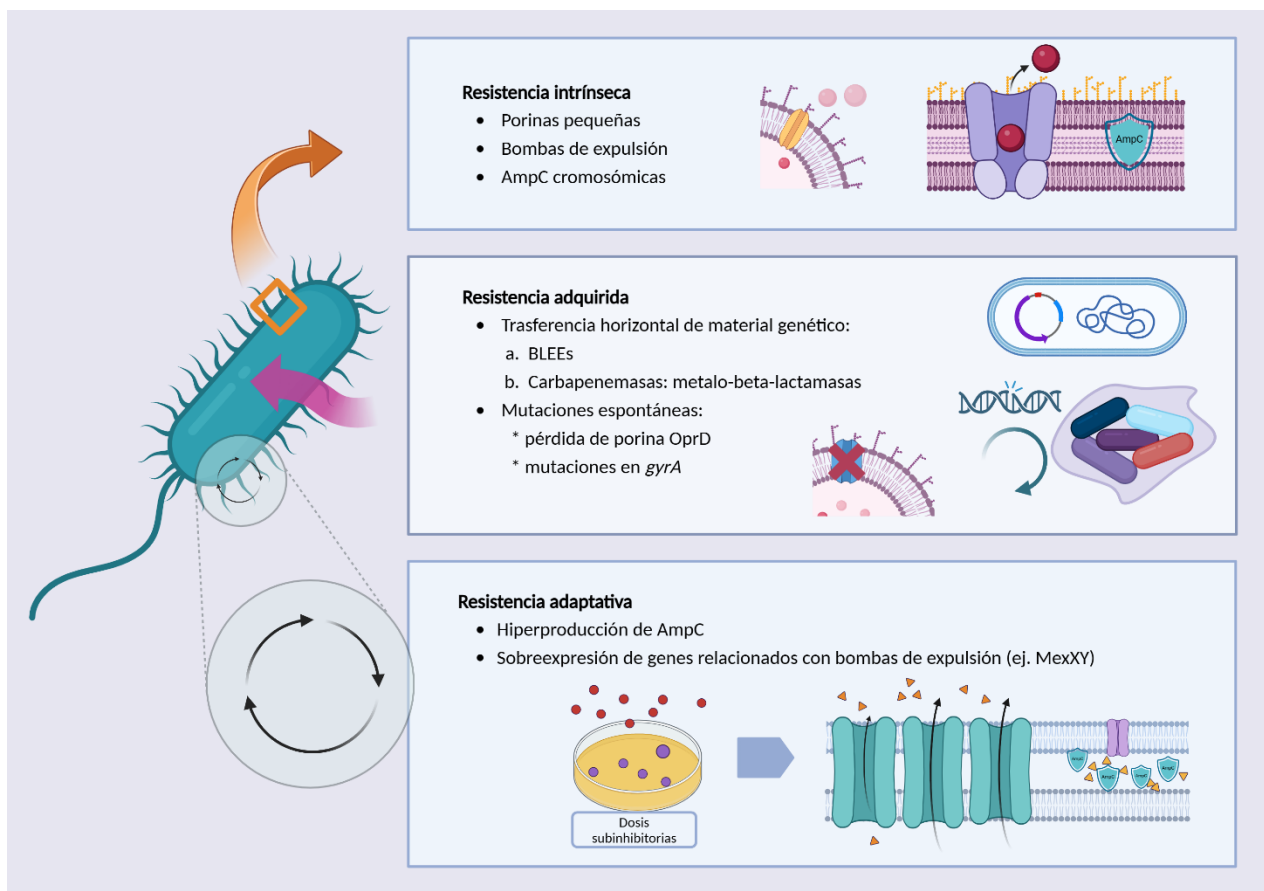


Figura 1. Clasificación de los mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*.

La implicación de *P. aeruginosa* MR, por tanto, es más frecuente en escenarios clínicamente complejos, como son las infecciones relacionadas con dispositivos o cuerpos extraños con formación de biopelículas o los pacientes con fibrosis quística, y pueden desencadenar cuadros clínicos fulminantes asociados a cepas hipervirulentas.

3. 2. *Pseudomonas aeruginosa* MR en el ámbito hospitalario: infecciones asociadas a la asistencia hospitalaria y estudios de colonización

En España las infecciones nosocomiales, más correctamente denominadas infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IRAS), presentan una incidencia del 7-8,2% de acuerdo con los datos

más recientes proporcionados por el estudio EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España) (36). Los principales microorganismos implicados se pueden recoger bajo el acrónimo ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridioides difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y Enterobacterales), y todos ellos se caracterizan por su elevada capacidad para el desarrollo de mecanismos de resistencia a antimicrobianos (37–40). La prevalencia de IRAS por estos patógenos se ha mantenido estable a lo largo de los últimos 10 años, si bien con distinta distribución geográfica según la Comunidad Autónoma; en la Comunidad de Madrid se ha estimado del 8,1% (41). La incidencia es mayor en hospitales de tercer nivel, en servicios quirúrgicos y en unidades de cuidados intensivos (UCI). En orden decreciente, los focos de infección más frecuentemente implicados son el urinario (un 75% de las IRAS), la bacteriemia relacionada con catéteres o dispositivos intravasculares, las infecciones del sitio quirúrgico y la neumonía adquirida en el hospital (41).

De acuerdo con el EPINE, las cepas resistentes a carbapenémicos suponen un 28,2% del total de IRAS producidas por *P. aeruginosa*. En el Hospital Universitario “12 de Octubre” (HU12O) esta cifra fue del 21,8% entre 2017 y 2021, con una evolución descendente a lo largo de este periodo. Si solo se analizan los aislamientos obtenidos en el servicio de Urgencias, la tasa se reduce al 8,5%. La **Tabla 1** recoge las tasas de resistencia en aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* frente a los principales agentes con actividad antipseudomónica en el año 2022, en función del área asistencial considerada.

Como aproximación al control de las IRAS y con la intención de disponer de estrategias de detección de pacientes en riesgo de infecciones por microorganismos MR, se han desarrollado estrategias de estudio de la colonización mucocutánea de los pacientes, implementadas especialmente en las UCI y servicios de onco-hematológicos. Los estudios realizados en estos grupos de alto riesgo han arrojado resultados variables respecto a la asociación entre la colonización preexistente por microorganismos MR y el posterior desarrollo de infección (42). Parte de esta heterogeneidad se explica atendiendo a los diferentes escenarios clínicos y a

patógenos concretos. Por ejemplo, mientras que la colonización por BGN MR en receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) ha sido vinculada a una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con los pacientes no colonizados (Lübbert et al., 2014), así como a un mayor riesgo de infección por la misma bacteria (Heidenreich et al., 2017), la evidencia disponible para *P. aeruginosa* MR en concreto en esta población es muy escasa.

Tabla 1. Porcentaje de resistencias en aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* en el HU120 en 2022. Datos facilitados por el Servicio de Microbiología.

| <i>P. aeruginosa</i> | n | Antimicrobiano | | | | | | | | | |
|----------------------|-----|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | P/T | CAZ | CEF | AZT | IMP | MER | TO | AK | CIP | COL |
| Hospital | 388 | 26,3 | 29,4 | 28,1 | 13,9 | 32,7 | 18,8 | 22,7 | 15,5 | 30,1 | 4,6 |
| Urgencias | 251 | 16,7 | 17,1 | 18,3 | 10,7 | 19,9 | 8,4 | 15,9 | 11,1 | 26,3 | 4,0 |
| UCI | 42 | 38,1 | 42,9 | 38,1 | 21,4 | 40,5 | 28,6 | 40,5 | 28,6 | 40,5 | 14,0 |
| Reanimación* | 9 | | | | | | | | | | |

*No se realiza % de resistencia porque el número de aislamientos es inferior a 30.

AK: Amikacina; AZT: Aztreonam; CAZ: Ceftazidima; CEF: Cefepime; CIP: Ciprofloxacino; COL: Colistina; IMP: Imipenem; MER: Meropenem; P/T: Piperacilina/Tazobactam; TO: Tobramicina.

Sin embargo, se ha comprobado que los pacientes inmunodeprimidos presentan, de forma global, un mayor riesgo tanto de colonización como de infección por *P. aeruginosa* MR respecto de la población general (43), así como una relación más evidente entre la colonización previa y el riesgo de desarrollo posterior de infección por el mismo microorganismo (44).

En base a esta evidencia, se han ensayado estrategias de descolonización que no se han visto acompañadas de resultados concluyentes en términos de infección por BGN MR, por lo que su realización actualmente no está recomendada (45). Además, la evidencia disponible relativa a la modificación del riesgo se limita a estudios pequeños retrospectivos, lo que condiciona su transferibilidad a otros entornos. Más allá del impacto clínico, tampoco disponemos de estudios que evalúen el coste-beneficio de realizar de forma sistemática estudios de colonización en estos pacientes (46) y, menos aún, en otros grupos sin una susceptibilidad aumentada (47). Un

mejor conocimiento de estos aspectos epidemiológicos de la infección por *P. aeruginosa* MR podría aportar información de gran utilidad para el abordaje de los pacientes.

3. 3. Infecciones por *P. aeruginosa* MR en el paciente inmunodeprimido

La inmunosupresión está descrita como un factor de riesgo de infección por microorganismos MR (48) (**Figura 3**). Por un lado, el huésped inmunodeprimido en sus diferentes modalidades (enfermedades onco-hematológicas sometidas a tratamiento quimioterápico, receptores de TOS, neutropenia, etc) se enfrenta a una mayor susceptibilidad a la infección bacteriana, así como a un peor pronóstico de estas (49). Por otra parte, este tipo de pacientes tiene un contacto sanitario más estrecho y sostenido con el entorno sanitario derivado y una exposición prolongada a antimicrobianos, ya sea como profilaxis o como tratamiento de sus complicaciones infecciosas. A menudo son portadores de dispositivos (catéteres vasculares, en tracto urinario o biliar...) que también condicionan un mayor riesgo de infección por bacterias MR (50). Diferentes estudios señalan el impacto que esto supone en el fracaso de la profilaxis estándar prequirúrgica (51). Es más frecuente la presencia de bacteriemia persistente, de diseminación hematógena y de ausencia de respuesta terapéutica (52).

Del mismo modo, los pacientes inmunodeprimidos son una población especialmente susceptible a las infecciones por *P. aeruginosa* MR. En el paciente neutropénico, *P. aeruginosa* es una de las principales causas de sepsis y de muerte relacionada con la infección (53). El desarrollo progresivo de resistencias supone, por tanto, un reto terapéutico en este escenario clínico que depende especialmente del abordaje diagnóstico agresivo y del inicio precoz de un tratamiento empírico adecuado. Diversos estudios han demostrado que la inadecuación del tratamiento empírico conlleva un peor pronóstico en las infecciones bacteriémicas (11). Por este motivo, en los últimos años se han diseñado herramientas de predicción de riesgo de bacteriemia por cepas MR de *P. aeruginosa* en pacientes con neoplasias hematológicas y de tumores sólidos (54).

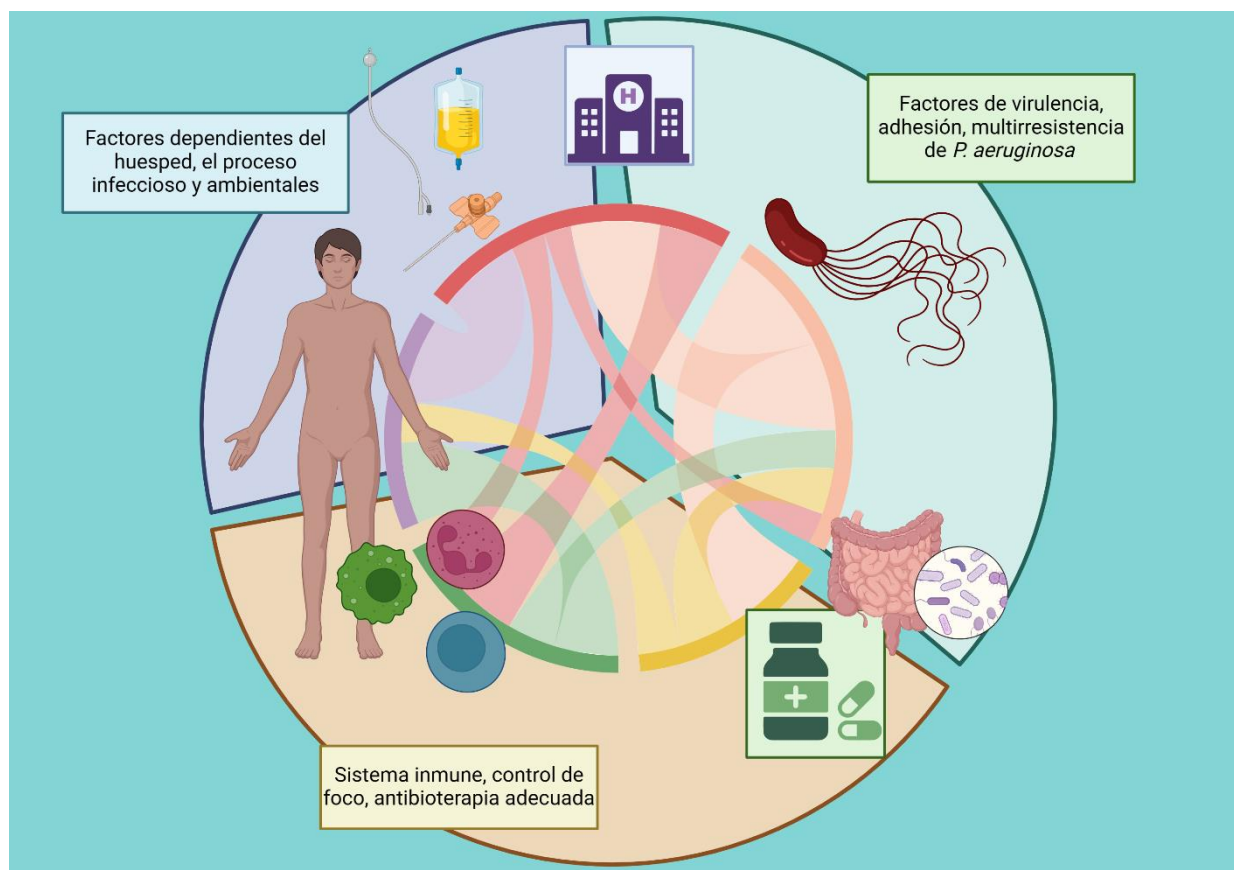


Figura 2. Factores implicados en la epidemiología de la IRAS relativos al proceso infeccioso y a aspectos ambientales.

El TOS es otro escenario particular en el que las infecciones por *P. aeruginosa* MR están aumentando, requieren un abordaje específico e individualizado, y suponen un impacto importante en términos de morbi-mortalidad (55). No es infrecuente que los candidatos a trasplante, aún en lista de espera, estén colonizados por bacterias MR debido a su frecuente contacto con el medio sanitario en forma de hospitalizaciones frecuentes o dispositivos (como catéteres de hemodiálisis o endoprótesis biliares, por ejemplo) y a la propia naturaleza de la enfermedad que motiva el trasplante (como cirrosis avanzada, hepatopatía autoinmune o broncopatía crónica). Además, los receptores de TOS se exponen durante el primer año post-trasplante a una inmunosupresión marcada, al ingreso más o menos prolongado en la UCI durante el periodo postoperatorio inmediato y, de nuevo, a un contacto estrecho con el medio sanitario que incluye procedimientos y dispositivos invasivos (56,57). Por otro lado, el propio

donante puede ser el origen de infecciones por bacterias MR, transmitidas en el proceso del trasplante, que no siempre habían sido identificadas con anterioridad (58). Este grupo de pacientes suelen recibir además ciclos de antibioterapia profiláctica o terapéutica, contribuyendo de este modo a la presión antibiótica selectiva y a la emergencia de multirresistencia.

3. 4. Factores de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* MR

La detección de factores de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* MR que ayude al clínico a la identificación precoz de los pacientes que puedan beneficiarse de un tratamiento empírico de mayor espectro, ha sido abordado por distintos grupos desde hace al menos 20 años (59). Sin embargo, estos estudios previos adolecen de ciertas limitaciones metodológicas que dificultan la generalización de sus resultados. Por un lado, las definiciones de multirresistencia empleadas son muy heterogéneas (6) y a menudo incluyen infecciones de focos muy diversos que no permiten la comparación entre diferentes cohortes (60). En un intento de abordar este problema, algunos autores han empleado un diseño de casos y controles; la ausencia de un grupo comparativo homogéneo, desafortunadamente, representa una limitación habitual (61). Aun teniendo en cuenta las restricciones metodológicas apuntadas, algunos factores de riesgo han sido identificados de forma consistente en los estudios disponibles, como son el uso de antibioterapia (especialmente quinolonas), el ingreso hospitalario o la estancia previa en la UCI, la presencia de un catéter urinario, la gravedad del cuadro clínico y el origen respiratorio del mismo (62) (**Tabla 2**).

Otro pilar del manejo de la patología infecciosa es la precocidad del diagnóstico microbiológico. Habitualmente la identificación de especie y los resultados del estudio de sensibilidad *in vitro* (antibiograma) presentan una demora de al menos 48-72 horas, dependiendo del centro, lo que supone una pérdida de oportunidad en caso de que el tratamiento antibiótico sea inadecuado. El desarrollo de técnicas de identificación microbiológica rápida no basadas en el cultivo, como las basadas en la espectrometría de masas, pretende minimizar esta circunstancia (63). Sin

embargo, y particularmente en el paciente con sepsis y shock séptico, la precocidad requerida en el inicio del tratamiento antibiótico es difícilmente reconciliable con la demora inevitable en todo proceso de diagnóstico microbiológico, por lo que el desarrollo y validación de herramientas que permitan la identificación a la cabecera del paciente de los escenarios de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* MR es crucial. Del mismo modo, los factores de virulencia descritos en diversos estudios, y que en ocasiones se vinculan con factores de resistencia como se ha descrito para el clon ST235 (31), no suelen ser conocidos por parte del clínico en el momento de la toma de decisiones terapéuticas.

Tabla 2. Factores de riesgo comúnmente relacionados con la infección por *P. aeruginosa* en la literatura.

| Infección por <i>P. aeruginosa</i> | Infección por <i>P. aeruginosa</i> MR |
|--|---|
| Ingreso hospitalario previo | Ingreso hospitalario previo |
| Inmunodepresión innata o adquirida | Inmunodepresión |
| Procedimientos invasivos (cirugía, trasplante) | Procesos oncohematológicos |
| Presencia de catéteres | Estancia en UCI previa o prolongada |
| Grandes quemados | Presencia de catéteres |
| Patología del aparato respiratorio | Uso previo de antibióticos (quinolonas) |
| Diabetes mellitus | Foco respiratorio |
| Situación sociosanitaria deficitaria | Gravedad del proceso infeccioso |
| Usuarios de droga parenteral | Mayor puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson |
| Malnutrición | |
| Mal pronóstico en infección por <i>P. aeruginosa</i> | |
| Inadecuación del tratamiento antibiótico | |
| Neutropenia | |
| Desarrollo de shock séptico | |
| Foco de infección de alto riesgo: neumonía, infección abdominal no biliar, bacteriemia sin foco. | |
| Desarrollo de complicaciones a distancia | |
| Comorbilidades | |
| Cepas hipervirulentas (genotipo <i>exo-U</i> positivo) | |

MR: multirresistente; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

La conclusión de la mayoría de los estudios comunicados hasta el momento es que el paciente más frágil y con más contacto con el medio sanitario es, simultáneamente, el de mayor riesgo para el desarrollo de infecciones por BGN MR (60,64). El consenso en torno a los factores de riesgo para que en pacientes similares se desarrollen infecciones por cepas de *P. aeruginosa* con fenotipo habitual o MR y a los determinantes pronósticos de las mismas, por el contrario, es menor. Emerge por tanto como objetivo prioritario de investigación el análisis de factores de riesgo a partir de poblaciones suficientemente homogéneas que permita establecer el papel de los estudios de colonización para orientar la selección de las pautas de tratamiento antibiótico empírico, así como de las estrategias de control de infección y de los brotes por cepas de *P. aeruginosa* hipervirulentas o de alto riesgo.

3. 5. Estrategia terapéutica en las infecciones por *P. aeruginosa* MR

Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos está considerada por la OMS desde 2017 como uno de los tres microorganismos que forman el grupo de prioridad crítica para la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos, en consideración a su relevancia en términos de morbilidad y mortalidad asociadas en pacientes hospitalizados y residentes de centros sociosanitarios (65). Los pacientes con infecciones por microorganismos MR presentan mayor riesgo de no recibir un tratamiento empírico adecuado en las primeras 24-72 horas desde el diagnóstico, circunstancia que se asocia a una mayor mortalidad y peor evolución (66). Debido a su resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos y a la capacidad de *P. aeruginosa* para adquirir nuevos mecanismos de resistencia, la elección del tratamiento empírico en los pacientes con riesgo de infección por este microorganismo supone un auténtico desafío clínico. La limitada disponibilidad de agentes con actividad *in vitro* frente a las cepas de *P. aeruginosa* MR obliga a recurrir a regímenes de tratamiento dirigido basados en fármacos de segunda línea, que con frecuencia presentan menor eficacia, limitaciones farmacocinéticas y un perfil de seguridad más desfavorable, con mayor riesgo de toxicidad, como es el caso de los aminoglucósidos y las polimixinas (67).

La relevancia de la elección de la terapia empírica ha sido investigada por diferentes autores. Algunos han comunicado diferencias pronósticas en cuanto a la adecuación del tratamiento según el foco primario de infección (11). Así, se ha propuesto establecer un grupo de infecciones de alto riesgo, que serían aquéllas en las que no es posible un control directo del foco: bacteriemias secundarias a neumonía, infecciones intraabdominales no relacionadas con el tracto hepatobiliar y bacteriemias primarias sin foco aparente, por ejemplo. En contraste, el grupo de bajo riesgo abarca los cuadros susceptibles de un control de foco efectivo, como las bacteriemias de origen urinario o relacionadas con el catéter intravascular, y las infecciones hepatobiliares, entre otras. Diversos estudios han señalado la importancia de las intervenciones terapéuticas no médicas sobre el foco de infección (por ejemplo, drenaje de colecciones o retirada de catéteres y otros dispositivos) en el abordaje de las infecciones de difícil tratamiento, al margen de las características propias del microorganismo implicado y del huésped.

Por otro lado, existe un debate no zanjado en torno a las ventajas que conlleva el empleo de terapia combinada en infecciones por *P. aeruginosa* frente a las pautas de monoterapia, debido a la escasez de estudios bien diseñados e implementados a nivel clínico. La literatura al respecto aporta resultados en ocasiones discrepantes (68–70). Si bien existe un fundamento teórico para los regímenes combinados, basado en la demostración de un efecto sinérgico *in vitro* y en el menor riesgo de emergencia de resistencias intra-tratamiento (17), distintos estudios clínicos y un meta-análisis no han podido confirmar su impacto en la mortalidad en las infecciones por *P. aeruginosa* (71). Se ha comunicado, no obstante, una tendencia hacia una mayor probabilidad de curación en los pacientes tratados con biterapia respecto a los que reciben monoterapia (72). De hecho algunas recomendaciones recientes apoyan la combinación de más de un agente con previsible actividad anti-*Pseudomonas* en el paciente con infección grave, toda vez que permitiría optimizar las probabilidades de acierto una vez que esté disponible el patrón de susceptibilidad *in vitro* (73,74). Este concepto, una vez más, es especialmente relevante en las infecciones por *P. aeruginosa* MR y en el paciente inmunodeprimido (Gutiérrez-Gutiérrez et al.,

2017). De este modo es preciso tener en cuenta los patrones epidemiológicos locales de cara a guiar la elección de la antibioterapia.

La adecuación del tratamiento no sólo debe fundamentarse en la naturaleza del agente y en su actividad *in vitro*, sino que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD) también son cruciales. Algunos trabajos han evaluado la proporción del intervalo entre dosis en el que la concentración libre de antibiótico permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (%ft > CMI), principalmente en infecciones respiratorias y en pacientes críticos. Estos estudios señalan que el éxito terapéutico con β -lactámicos es más probable cuando este parámetro se sitúa al menos en el 53% (75). En el caso de *P. aeruginosa* este objetivo terapéutico obliga a la administración a dosis altas y en pautas de perfusión extendida (76). Idealmente, la monitorización terapéutica de los niveles de fármacos (TDM, del inglés *therapeutic drug monitoring*) permitiría la individualización de la dosificación y la optimización PK/PD en estos pacientes. Por desgracia la TDM de los β -lactámicos no está actualmente disponible en la mayoría de los centros.

En conclusión, son muchas las necesidades de información en el abordaje de las infecciones por *P.aeruginosa*: identificación precoz de los pacientes con cepas MR, papel del tratamiento antibiótico de combinación y aplicación del TDM para la optimización PK/PD en la práctica clínica. El eventual desarrollo de nuevos fármacos con actividad frente a *P. aeruginosa* MR y XR, por tanto, debe ir acompañado de un mayor conocimiento basado en estudios observacionales bien diseñados.

3. 6. Fundamento del modelo de predicción de riesgo de multirresistencia

Los estudios de casos y controles son estudios observacionales más coste-eficaces que los ensayos clínicos, ya que permiten identificar factores de riesgo para enfermedades poco frecuentes (77). Sin embargo, están sujetos a un no despreciable número de sesgos inherentes a su propio diseño, que pueden comprometer la generalización de sus conclusiones y que implican la necesidad de realizar ajustes metodológicos rigurosos (78). El emparejamiento

(*matching*) en este tipo de estudios intenta equilibrar las características de ambos grupos tanto en aquellas variables a partir de las cuales se realiza dicho emparejamiento como en las relacionadas con la propia exposición de interés; este abordaje, a su vez, puede introducir nuevos sesgos (79). Sin embargo, a pesar de las limitaciones mencionadas, la realización de estudios de casos y controles con un adecuado emparejamiento tanto en su fase de diseño como en la de análisis estadístico, constituye una fuente de evidencia científica robusta, probablemente solo inferior al ensayo clínico controlado.

El diseño de herramientas que permitan la identificación de pacientes con alto riesgo de infección por *P. aeruginosa* MR y, eventualmente, la optimización de su tratamiento es uno de los principales objetivos en esta área de investigación. El desarrollo y validación de modelos de predicción implica, en primer lugar, la identificación de aquellas variables con capacidad de predicción del evento de interés dentro de un conjunto previamente seleccionado. Posteriormente se asignan pesos relativos para cada variable retenida en el modelo, a fin de obtener una puntuación de riesgo integrada (*score*). Estos modelos pueden ayudar al clínico a realizar una estimación más precisa y objetiva de las probabilidades de ocurrencia de un determinado fenómeno. Una vez construido, se debe evaluar su rendimiento predictivo y su capacidad diagnóstica mediante técnicas de validación interna (80).

Si bien los modelos de predicción deberían ser idealmente elaborados a partir de cohortes de naturaleza prospectiva, la mayor parte de la literatura se sustenta en estudios retrospectivos debido a las dificultades logísticas de los primeros. Dentro de los estudios retrospectivos, una vez más, el diseño de casos y controles presenta unas características que facilitan la aplicación de estrategias matemáticas de predicción (81). Su limitación principal es la imposibilidad de estimar riesgos absolutos, salvo en los casos-controles anidados (82); esto limita la extrapolación del poder predictivo del modelo a una población mayor. Hay que señalar, no obstante, que el diseño de estudios retrospectivos de casos y controles puede ser comparable al de casos y controles anidado, por lo que permiten el desarrollo de escalas predictivas de riesgo, siempre y

cuando incluyan un número adecuado de individuos con y sin el evento de interés, estén sometidos a la evaluación y corrección de sesgos, y sean finalmente validados interna y externamente (83).

3. 7. Identificación del problema

Pese a la evidencia desarrollada en los últimos 25 años, aún persisten muchas incógnitas acerca de los factores que influyen en el pronóstico de las infecciones por *P. aeruginosa* MR: cuál es el impacto real de los factores de virulencia de la bacteria (84), cómo influyen las características del huésped en términos de comorbilidad y fragilidad, cómo identificar de forma precoz a los pacientes con mayor riesgo de fracaso terapéutico y peor evolución (60), cuál es el impacto de los diferentes focos de infección (76) y, naturalmente, cuál es la estrategia terapéutica óptima en esta entidad.

Las infecciones por *P. aeruginosa* MR suponen un reto diagnóstico y terapéutico en escenarios clínicos de alta complejidad asociados a una elevada mortalidad. El desarrollo de estudios bien diseñados desde un punto de vista metodológico que ayuden a profundizar en esta entidad y a desarrollar modelos predictivos se plantea, por tanto, indispensable.

4. Hipótesis

Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente conllevan una peor evolución clínica en comparación con las producidas por cepas de esta bacteria que no exhiben un fenotipo de multirresistencia, con independencia de las características del huésped.

5. Objetivos

5.1. OBJETIVOS PRIMARIOS:

- i. Analizar el impacto sobre la probabilidad de respuesta clínica y microbiológica, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad por cualquier causa a los 30 días de las infecciones por *P. aeruginosa* MR en relación con las producidas por cepas de *P. aeruginosa* que no exhiben dicho fenotipo de multirresistencia (no-MR).
- ii. Desarrollar una escala predictiva que identifique a los pacientes en riesgo de presentar una infección por *P. aeruginosa* MR.
- iii. Analizar el impacto pronóstico de las infecciones por *P. aeruginosa* MR en el subgrupo específico de pacientes inmunodeprimidos.

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- i. Describir las características clínicas, demográficas y microbiológicas de una cohorte de pacientes con diversos tipos de infección por *P. aeruginosa* tanto MR como no-MR.
- ii. Describir los regímenes de tratamiento antibiótico empleados en función del fenotipo de resistencia de *P. aeruginosa*.
- iii. Analizar la relación entre la colonización previa documentada por *P. aeruginosa* MR y el riesgo de infección por este microorganismo.
- iv. Analizar el impacto del fenotipo de resistencia de *P. aeruginosa* (MR y no-MR) sobre la incidencia de eventos adversos del tratamiento antibiótico y de otras complicaciones durante el curso clínico del evento infeccioso.

6. Material y métodos

a) Diseño del estudio y descripción general

El presente estudio de casos y controles fue desarrollado en el HU12O, un centro hospitalario de tercer nivel adscrito a la Universidad Complutense y situado al suroeste de la Comunidad de Madrid. Es un centro con 1.300 camas de hospitalización que actúa como referencia para la atención de patologías oncohematológicas complejas y para procedimientos de TOS y de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

El tamaño muestral se calculó considerando una prevalencia en España de *P. aeruginosa* MR del 14%, según datos del ECDC, con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%. La identificación e inclusión de pacientes fue realizada de forma retrospectiva. Se seleccionaron 100 pacientes consecutivos que desarrollaron una infección por *P. aeruginosa* MR entre Enero de 2012 y Diciembre de 2017 ("casos"). A continuación, se seleccionaron 200 pacientes que presentaron, durante el mismo periodo, una infección por una cepa de *P. aeruginosa* no-MR ("controles"). Se realizó un emparejamiento con una proporción 1:2 entre casos y controles en función de los siguientes criterios: (a) tipo de infección; (b) presencia de dispositivos relacionados con el sitio de infección; y (c) presencia de inmunosupresión y carga de comorbilidad. De cada uno de los pacientes se recogieron sus datos demográficos, las características clínicas y microbiológicas del episodio de infección en el momento del diagnóstico, las variables analíticas al cabo de 7 y 14 días, la información microbiológica completa del aislamiento índice de *P. aeruginosa*, la información microbiológica disponible durante el seguimiento, y los objetivos de respuesta clínica, estancia hospitalaria y mortalidad por cualquier causa al cabo de 30 días.

El procesamiento de las muestras clínicas se llevó a cabo en el Servicio de Microbiología del H12O. La identificación de *P. aeruginosa* se realizó mediante paneles de identificación bioquímica y sensibilidad antibiótica utilizando el sistema MicroScan WalkAway (Beckman Coulter, EEUU), en todos los urocultivos y en los aislamientos con características macroscópicas compatibles en el resto de tipos de muestras. El resto de los aislamientos microbiológicos se

identificaron mediante espectroscopía de masas MALDI-TOF (del inglés: *Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight*; Bruker, EEUU) siguiendo las instrucciones del fabricante. La concentración mínima inhibitoria (CMI) para cada fármaco se determinó mediante microdilución en caldo en paneles del sistema MicroScan WalkAway (Beckman Coulter, EEUU) siguiendo las directrices y puntos de corte de EUCAST (del inglés: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

b) Selección de pacientes

Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes:

- Paciente adulto (≥ 18 años) con un cuadro clínico compatible con infección y al menos un cultivo positivo para *P. aeruginosa* obtenido de una muestra significativa (orina, sangre o muestra de tracto respiratorio) entre Enero de 2012 y Diciembre de 2017.
- Seguimiento clínico de al menos 30 días desde el inicio de síntomas y signos del episodio índice de infección.
- Disponibilidad de información clínica, demográfica y microbiológica del episodio.

Fueron considerados como criterios de exclusión los siguientes:

- Pacientes trasladados desde otro centro hospitalario con el diagnóstico de infección por *P. aeruginosa*.
- Tratamiento con ceftolozano-tazobactam o ceftazidima-avibactam.
- Ausencia de información disponible relativa a los objetivos primarios del estudio.
- Infección polimicrobiana.

La inclusión de los casos de infección por *P. aeruginosa* MR se realizó de forma consecutiva desde la fecha de inicio del periodo de estudio (1 de Enero de 2012) a partir de la base de datos informatizada del Servicio de Microbiología del HU12O con aislamientos positivos en orina, hemocultivos y esputo, siempre y cuando el episodio cumpliera todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Una vez identificados los 100 casos, se realizó una búsqueda

selectiva de 200 controles que cumplieran los criterios de emparejamiento previamente establecidos (ratio 1:2).

c) Criterios de emparejamiento

El emparejamiento (*matching*) entre casos y controles fue realizado en base a tres características del episodio de infección de acuerdo con una justificación fisiopatológica:

- *Síndrome infeccioso*: infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario (ITU), infección intraabdominal (con referencia diferenciada a las infecciones de la vía biliar), infección de piel y partes blandas (IPPB), bacteriemia relacionada con catéter venoso central (CVC), y bacteriemia primaria.
- *Presencia de dispositivos en el foco de infección en el momento del diagnóstico*: sonda vesical, catéteres de derivación urinaria, CVC, intubación orotraqueal (IOT), prótesis biliar, o infección relacionada temporalmente con la manipulación de los mismos (por ejemplo, recambio de catéter biliar o urinario).
- *Factores del paciente*: presencia y tipo de inmunosupresión, y comorbilidades de acuerdo con el índice de comorbilidad de Charlson.

d) Variables del estudio y definiciones

La información de cada episodio fue obtenida de la historia clínica electrónica (HCE) del H12O, y registrada en una base de datos informatizada y adecuadamente anonimizada mediante el *software* en línea REDCap (*Research Electronic Data Capture*).

La descripción de variables recogidas en el Cuaderno de Recogida de Datos electrónico (CRDe) se detalla en el **Anexo I**. Estas variables han sido agrupadas en las siguientes secciones:

- Variables demográficas y basales y presencia de inmunosupresión: edad en el momento del diagnóstico, sexo, procedencia (domicilio, institución socio-sanitaria o centro de larga estancia), índice de comorbilidad de Charlson (85), expectativa vital de la enfermedad de base según la escala de McCabe-Jackson (86), y presencia y tipo de

dispositivos en el foco de infección (sonda vesical, catéter urinario, CVC o catéter en vía biliar). La presencia y causa de inmunosupresión fue recogida con arreglo a las siguientes categorías: tumor sólido o neoplasia hematológica en tratamiento activo, TOS, TPH, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y “otras causas” (tratamientos con esteroides y/o fármacos biológicos). La infección por VIH se consideró como factor de inmunosupresión cuando la cifra de CD4 fue menor a 350 cel./mm³. La neutropenia fue por un recuento absoluto de neutrófilos < 500 cel./mm³.

- Variables relacionadas con el episodio de infección: las características del foco de infección fueron clasificadas según las siguientes categorías mutuamente excluyentes: cistitis, pielonefritis aguda, ITU relacionada con catéter, traqueobronquitis aguda, neumonía no asociada a ventilación mecánica (VM), neumonía asociada a VM, infección intraabdominal, infección del sitio quirúrgico, colangitis aguda, colangitis aguda asociada a catéter, IPPB, bacteriemia relacionada con CVC y bacteriemia primaria. Estas formas de infección fueron definidas según los criterios aplicables en cada caso (**Tabla 3**). Se recogió igualmente la gravedad del episodio según el índice de bacteriemia de Pitt (87,88), la presencia de criterios de sepsis o shock séptico según el Tercer Consenso Internacional de 2016 (89), el resultado del estudio de sensibilidad *in vitro* del aislamiento de *P. aeruginosa* y el tipo de muestra clínica.

La infección nosocomial fue definida por el inicio de síntomas y signos tras ≥ 48 horas de ingreso hospitalario (90).

La definición de multirresistencia se estableció a partir de los criterios de consenso establecidos por el ECDC y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, del inglés: *Centers for Disease Control and Prevention*) (Magiorakos et al., 2012); de este modo, fue precisa la demostración de resistencia o no susceptibilidad a al menos un agente perteneciente a tres o más categorías antimicrobianas (cefalosporinas, penicilinas asociadas a inhibidores de la β -lactamasa y

carbapenémicos antipseudomónicos, monobactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y polimixinas). La resistencia intrínseca no fue considerada en esta definición. El fenotipo XR requirió la resistencia a todas las categorías referidas salvo a una. Si el antibiograma no demostraba sensibilidad *in vitro* a ninguno de los agentes estudiados, la cepa fue definida como pan-resistente (PR) (91). Por otra parte, definimos como cepa de difícil tratamiento (DT, del inglés *difficult to treat*) a la que mostrara resistencia a β -lactámicos y quinolonas (92).

- Variables relacionadas con la colonización previa por microorganismos MR: aislamientos a lo largo de los tres meses previos al episodio índice de alguno de los siguientes microorganismos: *P. aeruginosa* MR, Enterobacterales MR, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Para ello fueron considerados tanto los estudios de colonización en exudados mucocutáneos (axilares, inguinales, rectales o fosas nasales) realizados con finalidad de vigilancia epidemiológica como las muestras clínicamente relevantes. La colonización fue definida como el aislamiento de un determinado microorganismo MR en una muestra clínica en ausencia de manifestaciones clínicas de infección, incluyendo esta definición la bacteriuria asintomática.
- Variables relacionadas con riesgo de multirresistencia: consumo antibiótico en los tres meses previos, ingreso en UCI o intervención quirúrgica en los 30 días previos.
- Variables relacionadas con la estrategia terapéutica: fechas de inicio y de finalización de tratamiento, antibióticos administrados, posología (bolo o perfusión extendida). Se exponen a continuación las principales definiciones empleadas en esta categoría:
 - El *tratamiento empírico* fue considerado adecuado si al menos uno de los antibióticos empleados mostraba actividad *in vitro* y fue iniciado en la dosis y frecuencia adecuadas, en las primeras 24 horas desde la obtención de la muestra microbiológica.

- El *tratamiento dirigido* fue considerado adecuado si se ajustaba al patrón de sensibilidad *in vitro* del aislamiento.
- La *terapia combinada* fue definida por el uso simultáneo de al menos 2 antibióticos activos durante ≥ 24 horas.
- La administración del antibiótico en perfusión extendida fue registrada en la HCE, siempre que se mantuviera durante ≥ 24 horas.
- Variables relacionadas con las complicaciones durante el seguimiento: recidiva de la bacteriemia (≥ 10 días desde el inicio del tratamiento adecuado, o recurrencia dentro de los primeros 60 días tras su suspensión), necesidad de procedimientos invasivos relacionados con el foco de infección (no específicamente dirigidos al control inicial del foco), infección por *Clostridioides difficile*, empiema, perforación del tracto digestivo, tromboflebitis séptica, neumonía secundaria, necesidad de retirada definitiva del CVC, desarrollo de abscesos secundarios, eventos tromboembólicos, infección fúngica invasiva, eventos adversos atribuibles al tratamiento antibiótico, e ingreso en UCI durante el episodio índice de hospitalización.
- Variables relacionadas con la evolución: se emplearon las siguientes definiciones:
 - La estancia hospitalaria fue calculada como el intervalo en días entre la fecha de calendario de obtención de la muestra microbiológica y la fecha del alta hospitalaria o fallecimiento.
 - La evolución clínica favorable o “curación” requirió la resolución de los síntomas y signos atribuibles a la infección y la normalización de parámetros analíticos en el momento de finalización del tratamiento. En aquellos pacientes en los que constaba esta información de forma precisa en la HCE o se podía inferir de la misma se recogió específicamente la fecha de curación.
 - La curación microbiológica requirió la presencia de un cultivo negativo, del mismo tipo que el del diagnóstico inicial o equivalente.

- La mortalidad por cualquier causa fue recogida durante los primeros 30 días y fue registrada como una variable dicotómica, así como la fecha de fallecimiento.

Tabla 3. Definiciones de los distintos procesos infecciosos.

| Tipo de infección | Definición |
|--|--|
| <i>Cistitis aguda</i> | Presencia simultánea en un urocultivo adecuadamente recogido de un recuento de $\geq 10^5$ UFC/mL acompañado de uno o más de los siguientes síntomas: dolor en hipogastrio, disuria, polaquiuria, urgencia o hematuria, en ausencia de fiebre o bacteriemia (93). |
| <i>Pielonefritis aguda</i> | Presencia simultánea de fiebre y un recuento $\geq 10^5$ UFC/mL en un urocultivo adecuadamente recogido, acompañados de uno o más de los siguientes síntomas: dolor lumbar, dolor del injerto renal, escalofríos, disuria o cistitis (93). |
| <i>ITU relacionada con catéter</i> | Presencia de síntomas o signos compatibles con ITU, sin otro foco de infección alternativo, asociado a un recuento de $\geq 10^3$ UFC/mL en urocultivo de muestra del catéter, o en muestra de orina de media micción, en aquellos pacientes en los que se le hubiera retirado el catéter hace menos de 48 horas (94). |
| <i>Traqueobronquitis aguda</i> | Presencia de tos con expectoración purulenta o cambios en las características del esputo habitual, o frecuencia de la tos en pacientes con broncopatía crónica, con aislamiento de un microorganismo relevante en una muestra de esputo de características adecuadas (95). |
| <i>Neumonía no asociada a ventilación mecánica</i> | Presencia de síntomas de infección del tracto respiratorio en presencia de un infiltrado pulmonar en prueba de imagen y con crecimiento significativo de un microorganismo en una muestra de esputo de características adecuadas en un paciente no sometido a VM invasiva (95). |
| <i>Neumonía asociada a VM</i> | Neumonía de nueva aparición tras ≥ 48 horas desde la IOT (96). |

| | |
|--|---|
| <i>Traqueobronquitis aguda asociada a VM</i> | Traqueobronquitis de nueva aparición tras ≥ 48 h desde la IOT en ausencia de infiltrado pulmonar en la prueba de imagen (96). |
| <i>Infección intraabdominal</i> | Presencia de síntomas, signos, datos analíticos y de imagen compatibles de acuerdo con la valoración del clínico responsable en ausencia de criterios de infección del sitio quirúrgico. Dependiendo de la localización podría tratarse de peritonitis, absceso hepático, u otro absceso intrabdominal (97). |
| <i>Infección del sitio quirúrgico</i> | Presencia de síntomas y signos de infección en los primeros 30 días tras la cirugía, con afectación de piel y partes blandas, tejido celular subcutáneo, o espacio profundo / órganos, con aislamiento simultáneo de al menos una muestra microbiológica recogida de forma aséptica. Dependiendo de la profundidad podía tratarse de infección incisional superficial, incisional profunda o de órgano / espacio profundo (97). |
| <i>Colangitis aguda</i> | Presencia de síntomas y signos de infección del tracto biliar, acompañados de alteraciones de la bioquímica hepática y/o hiperbilirrubinemia y de pruebas de imagen o antecedentes de alteración anatómica, con aislamiento microbiológico de un microorganismo en cultivo de bilis o hemocultivos (98). |
| <i>Colangitis aguda asociada a catéter</i> | Colangitis aguda en presencia de un catéter de derivación biliar, ya sea interno, externo, temporal o permanente. |
| <i>IPPB</i> | Presencia de dolor, eritema, rubor y edema, a nivel de piel y tejido celular subcutáneo, acompañados de fiebre, y de un aislamiento microbiológico local o en hemocultivos. Puede acompañarse de exudado purulento, especialmente en caso de abscesificación, úlceras o pie diabético (99,100). |
| <i>Bacteriemia relacionada con CVC</i> | Presencia de síntomas (fiebre, escalofríos, hipotensión arterial) asociada a bacteriemia en al menos un set de hemocultivos obtenido por venopunción periférica y cultivo positivo de la punta del catéter con el mismo microorganismo, o un set de hemocultivos extraídos a través del catéter todavía implantado con una diferencia en el tiempo de positividad de ≥ 2 horas a favor del catéter. Los cultivos de la punta del |

| | |
|-----------------------------|--|
| | catéter se consideran positivos en presencia de >15 UFC por segmento con medios semicuantitativos (101). |
| <i>Bacteriemia primaria</i> | Bacteriemia documentada en ausencia de un foco de infección aparente. |
| <i>Neutropenia febril</i> | Fiebre en presencia de un recuento absoluto de neutrófilos de <500 cel./ μ l (102). |

CVC: catéter venoso central; IOT: intubación orotraqueal; IPPB: infección de piel y partes blandas; VM: ventilación mecánica; UFC: unidad formadora de colonias.

e) Aspectos éticos

Los datos e información de carácter personal de los pacientes fueron tratados de forma confidencial de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki, a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, 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, y la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica. El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del H12O (código 18/351). No se requirió el consentimiento informado de los pacientes dado el carácter retrospectivo del estudio con información anonimizada (103).

f) Análisis estadístico

Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas fueron expresadas mediante su media o mediana como medidas de tendencia central y su desviación estándar (DE) o intervalo intercuartílico (RIC) como medidas de dispersión, respectivamente, según presentaran una distribución asimilable o no a la normal. La normalidad de la distribución fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la igualdad de varianzas con la prueba de Levène. Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

Para comparar las variables cuantitativas continuas se empleó la prueba de la t de Student cuando su distribución cumplía la normalidad y mediante la prueba de suma de rangos de

Wilcoxon en caso contrario. La comparación de variables categóricas se basó en la prueba de χ^2 , excepto en los casos en los que la frecuencia absoluta esperada fue menor de 5, en cuyo caso se empleó la prueba de Fisher.

Se construyó un modelo de regresión para explorar los factores de riesgo independientes asociados a la infección por *P. aeruginosa* MR. Esta asociación se expresó mediante su razón de ventajas (*odds ratio* [OR]) con su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%. Aquellas variables con un valor de $p \leq 0,20$ en el análisis univariante fueron incluidas en el modelo multivariante. El modelo finalmente seleccionado fue el más parsimonioso.

Fijamos un valor de $p < 0,05$ como nivel de significación estadística. Todas las pruebas de contraste de hipótesis fueron bilaterales (dos colas), sin colinealidad. Fue empleado el paquete estadístico *Stata Statistical* (StataCorp LLC. 2017: Release 15. College Station, Texas, EEUU) para la realización de todos los análisis y las curvas de supervivencia. Los gráficos e imágenes fueron realizados con GraphPad (Prism 10, versión 10.1.0) y BioRender (BioRender.com).

Diseño del modelo predictivo

La construcción de la escala predictiva se basó en aquellas variables que mostraron una asociación con la infección por *P. aeruginosa* MR y que cumplieron las características de factor de riesgo independiente.

Para ello, fueron seleccionadas según los siguientes criterios:

- Todas las variables que presentaron un valor de $p < 0,05$ en el análisis multivariante fueron incluidas en el modelo predictivo.
- Las variables con un valor de $p \leq 0,20$ en el análisis univariante fueron testadas a fin de evaluar su posible papel confusor y modificador del efecto.
- Se ha utilizado el comando *allsets* de STATA para la selección del modelo de regresión logística más adecuado. Las variables del modelo final fueron seleccionadas de acuerdo con el criterio de información bayesiano (BIC, del inglés *Bayesian Information Criterium*), de forma que se seleccionó el modelo cuya área bajo la curva (AUC, del inglés *area under*

the curve) no fuera mucho menor que la del modelo máximo, que tuviera el menor Criterio de Información de Akaike (AIC, del inglés *Akaike Information Criterion*), y como condición necesaria que la bondad de ajuste medida con la prueba de Hosmer-Lemeshow fuera $> 0,10$. Se determinó, así mismo, la bondad de ajuste de Pearson, la sensibilidad y la especificidad de la prueba.

Se construyó un modelo predictivo con las variables finalmente seleccionadas, basado en un sumatorio de puntos, atribuyendo a cada variable un peso proporcional a su coeficiente β (104). La OR se ha redondeado al número entero más cercano.

- La bondad de ajuste del modelo final fue evaluada con la prueba de Hosmer-Lemeshow, considerando un buen ajuste con un valor de $p \geq 0,05$. La capacidad de discriminación del modelo fue analizada usando el AUC de características operativas del receptor (ROC, del inglés *receiving operating characteristic*), y fue expresada acompañada de su IC del 95% (105). Una mayor puntuación en la escala predictiva implica un mayor riesgo de infección por *P. aeruginosa* MR.
- Con una prevalencia en la cohorte global del 33,33%, se han explorado los puntos de corte óptimos para los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Análisis de mortalidad

El objetivo primario de mortalidad por todas las causas a los 30 días fue estimado por el método no paramétrico de Kaplan-Meier y su representación gráfica mediante las curvas de supervivencia (106). La comparación de la mortalidad entre los dos grupos (casos y controles) se ha estimado por medio de la prueba de rangos logarítmicos. La mortalidad a los 7, 14 y 21 días fue explorada mediante tablas de supervivencia.

Para evaluar la posible relación entre otras variables pronósticas y la mortalidad observada fue construido un modelo de regresión logística multivariado con efectos aleatorios y un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox (107). Se evaluó la presencia de colinealidad por

el factor de inflación de la varianza (del inglés, *Variance Inflation Factor* [VIF]), considerando un valor por encima de 10 como elevada colinealidad, entre 5 y 10 moderada, y por debajo de 5 como baja; y a través de una matriz de correlación cuando correspondía.

Este análisis fue aplicado tanto sobre la cohorte global como en el subgrupo de pacientes inmunodeprimidos.

7.Resultados

7. 1. Características clínicas, demográficas y microbiológicas de la cohorte

Se describen 100 casos con infección por *P. aeruginosa* MR y 200 controles con infección por *P. aeruginosa* no MR con un emparejamiento 1:2 según los criterios anteriormente detallados. Las características clínicas y demográficas se muestran en la **Tabla 4**. Los pacientes con infección por *P. aeruginosa* MR fueron más jóvenes, con una mediana de edad de 67,5 años (RIC: 56,5-79,0) frente a los 73,0 años (RIC: 61,0-83,0) del grupo control ($p = 0,031$). La cohorte global de infecciones por *P. aeruginosa* fue predominantemente masculina, sin diferencias entre ambos grupos (74 [74,0%] versus 143 [71,5%]; $p = 0,648$). No se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de comorbilidades, salvo para la cirrosis, que fue más frecuente en los casos de *P. aeruginosa* MR (9 [9,0%] versus 4 [2,0%]; $p = 0,005$). Esta característica se exploró por subgrupos, siendo únicamente significativa en el grupo de pacientes no inmunodeprimidos (4 [9,1%] versus 0 [0,0%], $p = 0,008$). La inmunosupresión fue muy prevalente, con cifras similares en ambos grupos (56 [56,0%] casos de *P. aeruginosa* MR versus 99 [49,5%] controles de *P. aeruginosa* no-MR; $p = 0,288$). Tras el emparejamiento se comprobó la ausencia de diferencias significativas respecto de la presencia de dispositivos en el foco de infección entre los grupos (58 [58,0%] versus 100 [50,0%]; $p = 0,191$).

El resto de las características basales fueron igualmente comparables entre los grupos.

Las características del proceso infeccioso se detallan en la **Tabla 5**. El foco de infección más frecuente fue la ITU (58 [58,0%] casos de *P. aeruginosa* MR y 114 [57,0%] controles de *P. aeruginosa* no-MR; $p=0,971$), sin diferencias entre ambos grupos en la proporción de bacteriemias ($p=0,863$). Dentro de las ITU, el 42,0% de los casos se relacionó con la presencia de catéteres. El segundo foco infeccioso más frecuente fue la bacteriemia primaria (14,0% del global de la cohorte), seguido de las infecciones intraabdominales (11,0%), respiratorias (10,0%), la bacteriemia relacionada con el CVC (7,6%), y las IPPB (1,6%).

Tabla 4. Características basales de los casos de infección por *P. aeruginosa* MR y los controles con infección por cepas sin fenotipo de multirresistencia.

| Variable | <i>P. aeruginosa</i> MR | <i>P. aeruginosa</i> no-MR | <i>p</i> |
|---|-------------------------|----------------------------|----------|
| Edad, mediana (RIC) (años) | 67,5 (56,5-79,0) | 73,0 (61,0-83,0) | 0,031 |
| Sexo masculino, <i>n</i> (%) | 74 (74,0) | 143 (71,5) | 0,648 |
| Procedencia, <i>n</i> (%) | | | |
| Domicilio | 93 (93,0) | 183 (91,5) | 0,652 |
| Institución socio-sanitaria | 4 (4,0) | 12 (6,0) | 0,476 |
| Centro de larga estancia | 1 (1,0) | 1 (0,5) | 0,634 |
| Otros | 2 (2,0) | 4 (2,0) | 0,985 |
| ICC score, mediana (RIC) | 3,0 (2,0-6,0) | 3,0 (2,0-5,0) | 0,217 |
| Escala McCabe-Jackson, <i>n</i> (%) | | | |
| Rápidamente fatal (< 3 meses) | 5 (5,0) | 6 (3,0) | 0,390 |
| Últimamente fatal (3 meses a 5 años) | 61 (61,0) | 116 (58,0) | 0,462 |
| No fatal (> 5 años) | 34 (34,0) | 78 (39,0) | 0,311 |
| Comorbilidades, <i>n</i> (%) | | | |
| Diabetes mellitus | 34 (34,0) | 54 (27,0) | 0,209 |
| Enfermedad pulmonar crónica | 10 (10,0) | 24 (12,0) | 0,606 |
| Cardiopatía isquémica | 14 (14,0) | 25 (12,5) | 0,716 |
| Enfermedad cardíaca crónica | 15 (15,0) | 41 (20,5) | 0,249 |
| Enfermedad arterial periférica | 7 (7,0) | 13 (6,5) | 0,870 |
| Enfermedad cerebrovascular | 10 (10,0) | 16 (8,0) | 0,562 |
| Enfermedad renal crónica | 29 (29,0) | 60 (30,0) | 0,858 |
| Cirrosis | 9 (9,0) | 4 (2,0) | 0,005 |
| Infección por VIH | 3 (3,0) | 3 (1,5) | 0,382 |
| Inmunosupresión, <i>n</i> (%) | 56 (56,0) | 99 (49,5) | 0,288 |
| TOS | 16 (16,0) | 26 (13,0) | 0,345 |
| Neoplasia hematológica | 15 (15,0) | 23 (11,5) | 0,286 |
| Tumor de órgano sólido | 21 (21,0) | 45 (22,5) | 0,830 |
| Otras* | 4 (4,0) | 5 (2,5) | 0,382 |
| Neutropenia, <i>n</i> (%) | 12 (12,0) | 16 (8,0) | 0,262 |
| Presencia de dispositivos, <i>n</i> (%) | 58 (58,0) | 100 (50,0) | 0,191 |
| Sonda o catéter urinario | 35 (83,3) | 53 (76,8) | 0,729 |
| Catéter venoso central | 33 (33,0) | 46 (23,0) | 0,071 |

Catéter biliar 1 (2,4) 3 (4,4) 0,696

ICC: índice de comorbilidad de Charlson; MR: multirresistente; RIC: rango intercuartílico; TOS trasplante de órgano sólido; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 5. Características del episodio de infección en ambos grupos.

| Variable | <i>P. aeruginosa</i> MR | <i>P. aeruginosa</i> no-MR | <i>p</i> |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------------------|----------|
| Foco de la infección, <i>n</i> (%) | | | |
| Tracto respiratorio | 10 (10,0) | 20 (10,0) | 0,759 |
| Traqueobronquitis no asociada a VM | 1 (1,0) | 1 (0,5) | 0,625 |
| Traqueobronquitis asociada a VM | 0 (0,0) | 3 (1,5) | - |
| Neumonía no asociada a VM | 6 (6,0) | 10 (5,0) | 0,732 |
| Neumonía asociada a VM | 3 (3,0) | 6 (3,0) | 1 |
| Pielonefritis aguda | 58 (58,0) | 114 (57,0) | 0,971 |
| PNA no relacionada con catéter | 16 (16,0) | 30 (15,0) | 0,808 |
| PNA relacionada con catéter | 42 (42,0) | 84 (42,0) | 0,930 |
| Infección intraabdominal | 11 (11,0) | 23 (11,5) | 0,898 |
| Infección de la vía biliar | 5 (5,0) | 10 (5) | 1 |
| Infección de piel y partes blandas | 2 (2,0) | 3 (1,5) | 1 |
| Bacteriemia relacionada con CVC | 8 (8,0) | 15 (7,5) | 0,361 |
| Bacteriemia primaria | 14 (14,0) | 28 (14,0) | 1 |
| Total de bacteriemias, <i>n</i> (%) | 67 (67,0) | 132 (66,0) | 0,863 |

CVC: catéter venoso central; MR: multirresistente; PNA: pielonefritis aguda; VM: ventilación mecánica.

La **Tabla 6** recoge las características clínicas y epidemiológicas en el momento del diagnóstico relativas al contacto hospitalario, la colonización y la situación clínica al inicio del desarrollo de la infección. Se exploró el antecedente de ingreso hospitalario en el mes previo al episodio índice (39 [39,0%] pacientes con infección por *P. aeruginosa* MR frente a 49 [24,5%]; $p = 0,009$). En dicho ingreso, la estancia en UCI ($p = 0,841$) o en un servicio quirúrgico por intervención ($p = 0,299$) fue similar entre ambos grupos. La exposición a antibióticos en los tres meses previos al episodio también fue mayor en el grupo de infecciones por *P. aeruginosa* MR (80 [80,0%] versus 101 [50,5%] controles; $p < 0,001$). La disponibilidad de estudios de colonización dirigidos de

forma específica en el momento del diagnóstico fue mayor entre los casos (52 [52,0%]) que entre los controles (65 [32,5%]; $p < 0,001$).

Tabla 6. Características vinculadas a multirresistencia y gravedad en el momento del diagnóstico del episodio de infección en casos y controles.

| Variable | <i>P. aeruginosa</i> MR | <i>P. aeruginosa</i> no-MR | P |
|---|-------------------------|----------------------------|--------|
| Ingreso reciente, n (%) | 39 (39,0) | 49 (24,5) | 0,009 |
| Ingreso previo en UCI, n (%) | 2 (5,1) | 3 (6,1) | 0,841 |
| Cirugía previa, n (%) | 11 (28,2) | 19 (38,8) | 0,299 |
| Uso de antibioterapia previa, n (%) | 80 (80,0) | 101 (50,5) | <0,001 |
| Estudios de colonización previos, n (%) | 52 (52,0) | 65 (32,5) | 0,001 |
| Colonización relevante por bacterias MR, n (%) | 41 (41,0) | 27 (13,5) | <0,001 |
| SARM | 4 (3,0) | 5 (6,0) | 0,487 |
| Enterobacterial productor de BLEE | 10 (6,3) | 9 (12,7) | 0,065 |
| <i>Klebsiella</i> spp MR | 5 (4,0) | 7 (3,5) | 0,532 |
| <i>P. aeruginosa</i> MR | 26 (10,0) | 4 (20,0) | <0,001 |
| Tiempo de ingreso previo, mediana (RIC) (días) | 9 (0,0-25,0) | 1 (0,0-13,5) | 0,009 |
| Infección nosocomial, n (%) | 63 (63,0) | 94 (47,0) | 0,009 |
| Sepsis, n (%) | 87 (87,0) | 154 (77,0) | 0,040 |
| Shock séptico | 33 (33,0) | 28 (14,0) | <0,001 |
| Índice de bacteriemia de Pitt, n (%) | | | |
| < 2 puntos | 55 (55,0) | 116 (58,0) | 0,621 |
| ≥ 2 puntos | 45 (45,0) | 84 (42,0) | 0,621 |

BLEE: betalactamasa de espectro extendido; CVC: catéter venoso central; MR: multirresistente; RIC: rango intercuartílico; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

En la **Tabla 6** se detallan los datos globales de colonización, incluyendo las muestras no obtenidas de forma específica con la finalidad de vigilancia epidemiológica. Cabe destacar una mayor proporción de aislamientos previos o de colonización por *P. aeruginosa* MR en el grupo de casos. La distribución y naturaleza de los estudios de colonización se detallarán más adelante (**apartado 6.3**).

Del total de episodios de infección por *P. aeruginosa*, 157 (52,3%) fueron adquiridas en ámbito nosocomial. La infección nosocomial fue más frecuente en el grupo de casos por *P. aeruginosa* MR (63 [63,0%] versus 94 [47,0%]; $p=0,009$), tras una mediana de 22,0 días de hospitalización (RIC 10,0-40,0) frente a 14,0 días (RIC 9,0-29,0) en los controles, sin alcanzar la diferencia de significación estadística ($p = 0,090$). Sin embargo, la mediana de días de hospitalización previos al desarrollo de la infección en el global de pacientes fue significativamente mayor en aquéllos infectados por *P. aeruginosa* MR (9,0 días [RIC: 0,0-25,0] versus 1,0 día [RIC: 0,0-13,5] respectivamente; $p = 0,009$).

En cuanto a la situación clínica al diagnóstico, el desarrollo de sepsis fue mayor en los casos, particularmente el desarrollo de shock séptico ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias en la puntuación en el índice de Pitt ≥ 2 puntos (45 [45,0%] en casos versus 84 [42,0%] en controles; $p = 0,621$). En la **Tabla 6** se muestran igualmente los valores de la escala de Pitt en la cohorte global, incluyendo los individuos sin bacteriemia (87). Aunque se recogió la información relativa a los valores analíticos (reactantes de fase aguda, hemograma, etc) al diagnóstico y durante el seguimiento, los datos fueron insuficientes dada la heterogeneidad de su disponibilidad para poder incluirlos en el análisis estadístico.

Características microbiológicas de los aislamientos

El fenotipo de los aislamientos de la cohorte global se sintetiza en la **Tabla 7**. La resistencia a carbapenémicos fue del 77,0% entre los casos *P. aeruginosa* MR y del tan solo el 2,0% en los controles de *P. aeruginosa* no-MR. No hubo ninguna cepa PR, y un total de 10 (10,0%) casos cumplieron criterios de cepa XR. Todas las cepas mantenían sensibilidad *in vitro* a colistina, excepto un paciente del grupo control (0,5%). La prevalencia de resistencia a imipenem (92 [92,0%]) fue mayor que la de meropenem (77 [77,0%]) entre los casos de *P. aeruginosa* MR, presumiblemente debido a un mecanismo de pérdida de la porina OprD. La resistencia a quinolonas fue del 93,0% (93) en los casos y del 22,0% (44) en los controles. La presencia de

cepas DT fue del 75,0% (75) en los casos de *P. aeruginosa* MR, sin ninguna cepa entre los controles con infección por *P. aeruginosa* no-MR.

Tabla 7. Fenotipo de resistencia de los aislamientos microbiológicos en casos y los controles, en base al antibiograma.

| Proporción de cepas, n (%) | <i>P. aeruginosa</i> MR | <i>P. aeruginosa</i> no-MR |
|---------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Resistencia a cefepime | 92 (92,0) | 6 (3,0) |
| Resistencia a ceftazidima | 88 (88,0) | 8 (4,0) |
| Resistencia a ciprofloxacino | 93 (93,0) | 44 (22,0) |
| Resistencia a amikacina | 53 (53,0) | 4 (2,0) |
| Resistencia a piperacilina-tazobactam | 90 (90,0) | 2 (1,0) |
| Resistencia a aztreonam | 22 (22,0) | 11 (5,5) |
| Resistencia a imipenem | 92 (92,0) | 11 (5,5) |
| Resistencia a meropenem | 77 (77,0) | 5 (2,5) |
| Resistencia a colistina | 0 (0,0) | 1 (0,5) |
| Resistencia a carbapenémicos | 77 (77,0) | 4 (2,0) |
| Fenotipo: | | |
| DT | 75 (75,0) | 0 (0,0) |
| XR | 10 (10,0) | 0 (0,0) |
| PR | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

DT: *difficult to treat*; MR: multirresistente; PR: pan-resistente; XR: extremadamente resistente.

7. 2. Análisis de la estrategia terapéutica empleada en infecciones por *P. aeruginosa* MR y no-MR

Tratamiento empírico

La administración de terapia empírica con actividad anti-pseudomónica fue más frecuente en los casos de infección por *P. aeruginosa* MR respecto a los controles, sin diferencias significativas (74 [74,0%] versus 136 [68,0%] respectivamente; $p = 0,285$). Esta terapia fue adecuada en tan sólo 31 casos (31,0%) comparado con 133 (66,5%) controles ($p < 0,001$). Los casos de *P. aeruginosa* MR recibieron con más frecuencia una terapia empírica en combinación (38 [38,8%] versus 53 [27,0%]; $p = 0,040$) y en perfusión extendida (12 [12,4%] versus 10 [5,1%]; $p = 0,027$).

El uso de carbapenémicos como parte de la terapia empírica fue similar (45 [45,0%] versus 84 [42,0%]; $p = 0,621$). Sin embargo, la colistina se incluyó en el tratamiento más comúnmente en el grupo de casos de *P. aeruginosa* MR (19 [19,0%] versus 7 [3,5%]; $p < 0,001$).

Tratamiento dirigido

El tratamiento dirigido se consideró adecuado en el 93,4% (85/91) de los casos de *P. aeruginosa* MR y en el 98,9% (185/187) de los controles de *P. aeruginosa* no-MR ($p = 0,010$). Tanto la biterapia, empleada en el 45,6% (36) de los casos y en el 20,1% (32) de los controles, como la perfusión extendida (48,1% [38] de los casos y 1,3% [2] de los controles), fueron más frecuentes en la terapia dirigida de las infecciones por *P. aeruginosa* MR ($p < 0,001$ en ambas comparaciones). No hubo diferencias en el uso de carbapenémicos tampoco en la terapia dirigida (16 [16,0%] versus 30 [15,0%]; $p = 0,821$). De nuevo, la terapia incluyó colistina con más frecuencia en el grupo de infección por *P. aeruginosa* MR (35 [35,0%] versus 3 [1,5%]; $p < 0,001$).

Duración del tratamiento

La duración completa del tratamiento fue similar entre los grupos, con una mediana de 12,0 días (RIC: 7,0-17,0) en los casos de infección por *P. aeruginosa* MR y 13,0 días (RIC: 10,0-17,0) en los controles con *P. aeruginosa* no-MR ($p = 0,063$). Tampoco hubo diferencias en la duración del tratamiento empírico (4,0 días [RIC: 2,0-5,0] versus 4,0 [RIC: 2,0-6,0]; $p = 0,161$) o dirigido (9,5 días [RIC: 6,0-14,0] versus 10,0 [RIC: 7,0-14,0]; $p = 0,217$).

7.3. Relación entre la colonización por *P. aeruginosa* MR y riesgo de infección

Dado que la colonización previa fue definida inicialmente de forma que no permitía distinguir si el aislamiento provenía de un estudio de vigilancia epidemiológica o de una muestra clínica (urocultivo, exudado de herida, etc) previo al episodio índice, fue ampliada de forma específica esta información.

En términos globales los estudios de colonización se realizaron más frecuentemente entre los casos de *P. aeruginosa* MR. Cuando se segrega en función de la finalidad original del cultivo, la positividad del estudio continuó siendo más frecuente en los casos (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución y finalidad de los estudios de colonización de *P. aeruginosa* MR.

| Estudio de colonización | | <i>P. aeruginosa</i> MR, n (%) | <i>P. aeruginosa</i> no-MR, n (%) | Total n (%) |
|----------------------------|-------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| Disponible | No MR | 25 (25,0) | 45 (22,5) | 70 (23,3) |
| Disponible | MR | 27 (27,0) | 20 (10,0) | 47 (15,7) |
| Datos previos de MR | | | | |
| ND | No-MR | 34 (34,0) | 128 (64,0) | 162 (54,0) |
| ND | MR | 14 (14,0) | 7 (3,5) | 21 (7,0) |
| | | 100 (100,0) | 200 (100,0) | 300 (100,0) |
| Estudio de colonización | | <i>P. aeruginosa</i> MR, n (%) | <i>P. aeruginosa</i> no-MR, n (%) | Total n (%) |
| Disponible | No-MR | 25 (48,1) | 45 (69,2) | 70 (59,8) |
| Disponible | MR | 27 (51,9) | 20 (30,8) | 47 (40,2) |
| | | 52 (100,0) | 65 (100,0) | 117 (100,0) |
| | | | | $p = 0,020$ |
| Estudio de colonización | | <i>P. aeruginosa</i> MR, n (%) | <i>P. aeruginosa</i> no-MR, n (%) | Total n (%) |
| Datos previos de MR | | | | |
| ND | No-MR | 34 (70,8) | 128 (94,8) | 162 (88,5) |
| ND | MR | 14 (29,2) | 7 (5,2) | 21 (11,5) |
| | | 48 (100,0) | 135 (100,0) | 183 (100,0) |
| | | | | $p < 0,001$ |

MR: multirresistente; ND: no disponible.

7. 4. Eventos adversos atribuibles al tratamiento y otras complicaciones en el curso clínico

Las complicaciones registradas durante el curso del evento índice están detalladas en la Tabla 9. La proporción de complicaciones fue mayor en el grupo de casos de *P. aeruginosa* MR (27 [27,0%] versus 19 [9,5%]; $p < 0,001$). De forma global requirieron ingreso en UCI durante el episodio un 22,0% (66) de los pacientes, sin diferencias entre los grupos.

Respecto al resto de complicaciones, solo se observaron diferencias significativas entre los grupos en la recidiva de la bacteriemia (11 [11,0%] versus 2 [1,0%] en casos de *P. aeruginosa* MR y controles de *P. aeruginosa* no-MR, respectivamente; $p < 0,001$), el desarrollo de absceso secundario (5 [5,0%] versus 1 [0,5%]; $p = 0,017$), la necesidad de procedimientos invasivos (9 [9,0%] versus 7 [3,5%]; $p = 0,046$), y en el desarrollo de eventos adversos atribuibles al tratamiento antibiótico (12 [12,0%] versus 8 [4,0%]; $p = 0,009$).

Tabla 9. Descripción de las complicaciones o eventos clínicos durante el episodio de infección.

| Variable | <i>P. aeruginosa</i> MR | <i>P. aeruginosa</i> no-MR | <i>p</i> |
|--|-------------------------|----------------------------|----------|
| Cualquier complicación, <i>n</i> (%) | 27 (27,0) | 19 (9,5) | <0,001 |
| Bacteriemia secundaria tras el episodio, <i>n</i> (%) | 11 (11,0) | 2 (1,0) | <0,001 |
| Necesidad de procedimiento invasivo, <i>n</i> (%) | 9 (9,0) | 7 (3,5) | 0,046 |
| Infección por <i>Clostridioides difficile</i> , <i>n</i> (%) | 5 (5,0) | 4 (2,0) | 0,166 |
| Empiema, <i>n</i> (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Perforación digestiva, <i>n</i> (%) | 3 (3,0) | 2 (1,0) | 0,338 |
| Tromboflebitis séptica, <i>n</i> (%) | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 0,333 |
| Neumonía secundaria, <i>n</i> (%) | 6 (6,0) | 5 (2,5) | 0,128 |
| Otras complicaciones, <i>n</i> (%) | | | |
| * retirada del catéter, <i>n</i> (%) | 4 (4,0) | 12 (6,0) | 0,591 |
| * toxicidad atribuible al tratamiento, <i>n</i> (%) | 12 (12,0) | 8 (4,0) | 0,009 |
| * absceso secundario, <i>n</i> (%) | 5 (5,0) | 1 (0,5) | 0,017 |
| * evento tromboembólico, <i>n</i> (%) | 0 (0,0) | 3 (1,5) | 0,553 |
| * infección fúngica invasora, <i>n</i> (%) | 0 (0,0) | 3 (1,5) | 0,553 |
| Ingreso en UCI durante el episodio, <i>n</i> (%) | 24 (24,0) | 42 (21,0) | 0,554 |

MR: multirresistente; UCI: unidad de cuidados intensivos.

7. 5. Impacto sobre la respuesta clínica, microbiológica, estancia hospitalaria y mortalidad a los 30 días de las infecciones por *P. aeruginosa* MR

Respuesta clínica, microbiológica y estancia hospitalaria

La evolución clínica de forma global fue mejor en el grupo de infecciones por *P. aeruginosa* no-MR respecto a los casos con *P. aeruginosa* MR. Así, la curación tuvo lugar en el 62,0% (62) de

casos frente al 85,0% (170) de los controles ($p < 0,001$). También se observaron diferencias en la tasa de curación dentro de los primeros 30 días (60 [60,0%] casos versus 166 [83,0%] controles; $p < 0,001$), y de alta hospitalaria en los primeros 30 días (44 [44,0%] versus 132 [66,0%]; $p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias en la estancia hospitalaria (mediana de 17,0 días [RIC: 10,0-24,0] en casos y de 12,0 días [RIC: 8,0-21,5] en controles; $p = 0,129$).

Sólo en el 50,0% (50) de los pacientes infectados por *P. aeruginosa* MR y en el 42,0% (84) de los infectados por *P. aeruginosa* no-MR hubo disponibilidad de datos microbiológicos de control ($p = 0,189$). Se comparó el tiempo hasta la negativización del cultivo en este subgrupo con información disponible, sin diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles (mediana de 8,0 [RIC: 5,0-11,0] versus 7,0 días [RIC: 3,0-10,0], respectivamente; $p = 0,141$).

Análisis de mortalidad

Observamos diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 30 días entre los casos y los controles (38 [38,0%] versus 36 [18,0%], respectivamente; OR: 2,8 [IC 95%: 1,6-4,8]; $p < 0,001$). Esta diferencia se confirmó en el análisis de supervivencia por el método de *Kaplan-Meier*, ya que la supervivencia a los 30 días fue del 67,0% (IC 95%: 57,0-76,0%) en los pacientes con *P. aeruginosa* MR frente al 83,0% (IC 95%: 77,0-87,0%) en los pacientes con *P. aeruginosa* no-MR ($p < 0,001$) (**Figura 4**). Cuatro pacientes fallecieron el mismo día del diagnóstico: dos de ellos con enfermedad oncohematológica y neutropenia en el grupo de *P. aeruginosa* MR, y dos no inmunodeprimidos en el grupo de *P. aeruginosa* no-MR.

Mediante el desarrollo de tablas de vida se ha analizado la probabilidad de supervivencia por periodos semanales:

- A los 7 días: 84,0% (IC 95%: 75,0-90,0) en *P. aeruginosa* MR versus 93,0% (IC 95%: 88,0-96,0) en *P. aeruginosa* no-MR.
- A los 14 días: 77,0% (IC 95%: 67,0-84,0) en *P. aeruginosa* MR versus 89,0% (IC 95%: 84,0-93,0) en *P. aeruginosa* no-MR.

- A los 21 días: 71,0% (IC 95%: 61,0-79,0) en *P. aeruginosa* MR versus 84,0% (IC 95%: 78,0-88,0) en *P. aeruginosa* no-MR.

Se realizó un análisis de Cox incluyendo las variables potencialmente relacionadas con mortalidad al diagnóstico, incluyendo el ser un caso de infección por *P. aeruginosa* MR (**Tabla 10**). Las variables identificadas en el análisis univariante con una asociación significativa ($p < 0,05$) fueron la edad, la infección por *P. aeruginosa* MR, el índice de McCabe Jackson, un Pitt score de más de 2 puntos, la presencia de shock séptico al diagnóstico y la neutropenia. Estas variables fueron incluidas en el análisis multivariante de regresión de Cox tras confirmar la ausencia de colinealidad con matrices de correlación y cálculo del VIF (*Variance Inflation Factor*) con regresiones auxiliares. De este modo fueron identificados como factores asociados de forma independiente con la mortalidad la presencia de shock séptico al diagnóstico (HR: 3,45 [IC 95%: 1,88-6,31]; $p < 0,001$) y la infección por *P. aeruginosa* MR (HR: 1,90 [IC 95%: 1,18-3,06]; $p = 0,009$). La presencia de una enfermedad subyacente no rápidamente fatal según la escala de McCabe Jackson fue protectora (HR: 0,19 [IC95%:0,09-0,43]; $p < 0,001$).

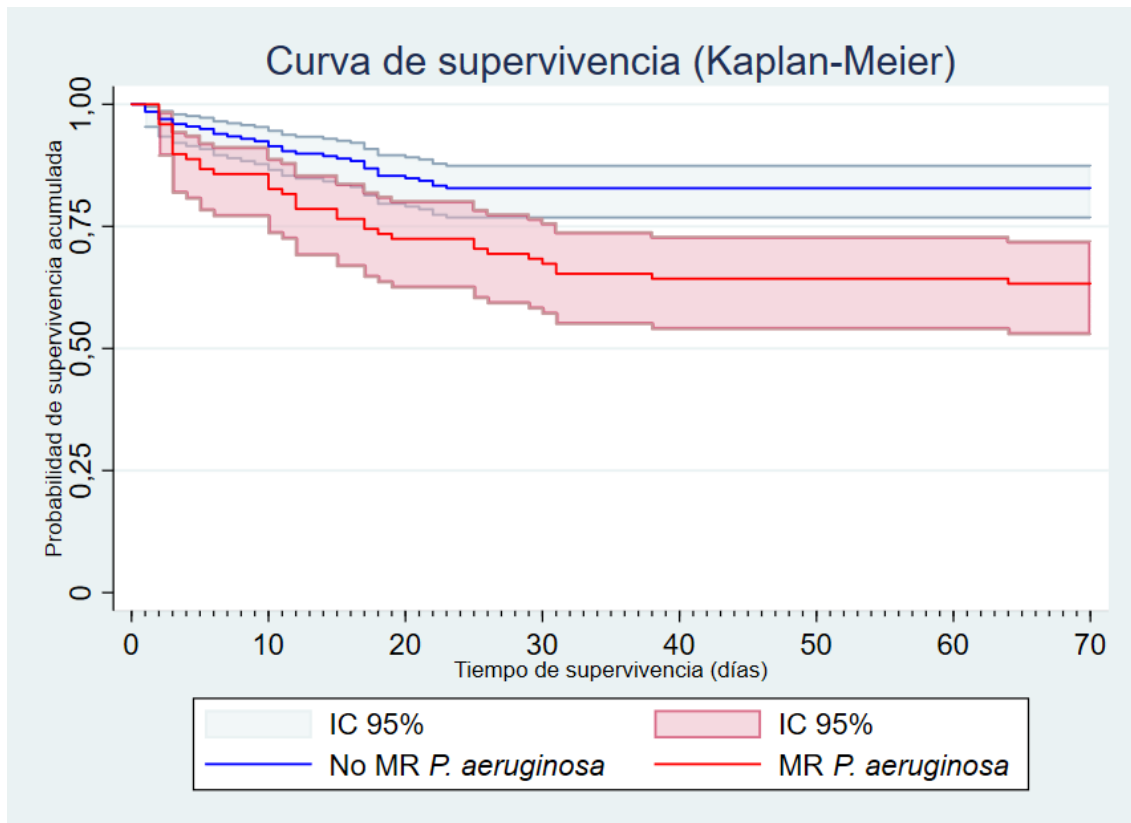


Figura 3. Curvas de supervivencia *Kaplan-Meier* para ambos grupos.

Tabla 10. Análisis de los factores asociados a mortalidad a los 30 días.

| Variable | Univariante | | | Multivariante | | |
|---------------------------------|-------------|-----------|--------|---------------|-----------|--------|
| | HR | IC 95% | p | HR | IC 95% | p |
| Caso de <i>P. aeruginosa</i> MR | 2,33 | 1,47-3,67 | <0,001 | 1,90 | 1,18-3,06 | 0,009 |
| Edad (por incremento unitario) | 0,98 | 0,97-0,99 | 0,008 | 0,99 | 0,98-1,01 | 0,500 |
| Procedencia al ingreso | | | | | | |
| Domicilio | 0,69 | 0,33-1,44 | 0,321 | | | |
| Distinto de domicilio | 1,45 | 0,70-3,02 | 0,321 | | | |
| Sexo masculino | 0,68 | 0,42-1,10 | 0,119 | | | |
| ICC (≥ 3 puntos) | 0,83 | 0,52-1,30 | 0,410 | | | |
| Diabetes Mellitus | 0,84 | 0,50-1,40 | 0,495 | | | |
| Enfermedad respiratoria crónica | 0,67 | 0,29-1,54 | 0,343 | | | |
| Cardiopatía isquémica | 0,55 | 0,24-1,27 | 0,163 | | | |
| Cirrosis | 2,15 | 0,93-4,95 | 0,073 | | | |
| McCabe Jackson >3 meses | 0,14 | 0,07-0,29 | <0,001 | 0,19 | 0,09-0,43 | <0,001 |
| Portador de dispositivos | 1,41 | 0,88-2,25 | 0,150 | | | |
| Índice de Pitt ≥ 2 ptos | 3,01 | 1,86-4,87 | <0,001 | 1,39 | 0,75-2,60 | 0,300 |
| Shock séptico | 5,22 | 3,31-8,26 | <0,001 | 3,45 | 1,88-6,31 | <0,001 |
| Inmunodepresión | 1,47 | 0,92-2,34 | 0,104 | | | |
| Neutropenia | 2,57 | 1,41-4,68 | 0,002 | 1,19 | 0,60-2,37 | 0,623 |

ES: error *standard*; HR: *Hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; ICC: índice de comorbilidad de Charlson; MR: multirresistente.

7. 6. Descripción del subgrupo de pacientes con inmunosupresión

Descripción los datos clínicos y microbiológicos

Seleccionamos para este análisis 144 pacientes con alguna forma de inmunosupresión (48 casos con *P. aeruginosa* MR y 96 controles con *P. aeruginosa* no-MR). Fueron excluidos 11 pacientes que no disponían de un control adecuado. Las características basales y demográficas se recogen en la **Tabla 11**. La distribución global del tipo de inmunosupresión fue la siguiente: 63 pacientes (43,8%) con tumor sólido, 39 (27,1%) receptores de TOS, 35 pacientes (24,3%) con neoplasia hematológica, y 7 pacientes (4,9%) con otras condiciones (infección VIH y enfermedades reumatológicas en tratamiento inmunosupresor).

En la **Tabla 11** se puede comprobar cómo ambos grupos (casos y controles) fueron comparables gracias al emparejamiento realizado.

No se detectaron diferencias en sus características basales en cuanto a otras comorbilidades o edad, excepto a una mayor frecuencia de diabetes sin lesión de órgano diana entre los casos. La mayoría de los pacientes procedían de domicilio.

La distribución de los tipos de infección en el subgrupo de pacientes inmunodeprimidos se detalla en la **Tabla 12**. Del global, 75 pacientes (52,1%) presentaron ITU, 21 (14,7%) neutropenia febril, 12 (8,4%) neumonía no asociada a VM, 12 (8,4%) bacteriemia primaria, 9 (6,3%) colangitis, 6 (4,2%) infección intraabdominal no biliar, 3 (2,1%) bacteriemia relacionada con CVC, 3 (2,1%) neumonía asociada a VM, y 3 (2,1%) IPPB. Un tercio de las infecciones fueron nosocomiales, sin diferencias entre ambos grupos ($p = 0,076$).

Tabla 11. Características clínicas del subgrupo de pacientes con inmunosupresión.

| Variable | <i>P. aeruginosa</i> MR (n = 48) | <i>P. aeruginosa</i> no-MR (n = 96) | p |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|-------|
| Edad, media + DE (años) | 62,8 + 15,6 | 65,5 + 14,1 | 0,295 |
| Sexo masculino, n (%) | 32 (66,7) | 73 (76,0) | 0,233 |
| Origen al ingreso, n (%) | | | 0,707 |
| Domicilio | 47 (97,9) | 94 (97,9) | |
| Institución socio-sanitaria | 0 (0,0) | 1 (1,0) | |
| Centros de larga estancia | 0 (0,0) | 1 (1,0) | |
| Otros | 1 (2,1) | 0 (0,0) | |
| ICC, mediana (RIC) | 3,5 (2,0-6,0) | 3,0 (2,0-6,0) | 0,979 |
| Escala McCabe Jackson, n (%) | | | 0,350 |
| Rápidamente fatal (< 3 meses) | 5 (10,4) | 5 (5,2) | |
| Últimamente fatal (3 meses a 5 años) | 28 (58,3) | 52 (54,2) | |
| No fatal (> 5 años) | 15 (31,3) | 39 (40,6) | |
| Comorbilidades, n (%) | | | |
| Diabetes mellitus | 18 (37,5) | 22 (22,9) | 0,066 |
| * DM sin lesión de órgano diana | 15 (31,3) | 15 (15,6) | 0,030 |
| * DM con lesión de órgano diana | 3 (6,3) | 7 (7,3) | 1 |
| Enfermedad pulmonar crónica | 3 (6,3) | 10 (10,4) | 0,544 |
| Enfermedad coronaria | 8 (16,7) | 8 (8,3) | 0,134 |
| Patología cardíaca crónica | 5 (10,4) | 10 (10,4) | 1 |
| Enfermedad arterial periférica | 4 (8,3) | 4 (4,2) | 0,441 |
| Enfermedad cerebrovascular | 2 (4,2) | 2 (2,1) | 0,601 |
| Enfermedad renal crónica | 18 (37,5) | 36 (37,5) | 1 |
| Cirrosis | 4 (8,3) | 4 (4,2) | 0,441 |
| Infección por VIH | 2 (4,2) | 3 (3,1) | 1 |
| Tipo de inmunosupresión, n (%) | | | 0,710 |
| TOS | 14 (29,2) | 25 (26,0) | |
| Neoplasia hematológica | 13 (27,1) | 22 (22,9) | |
| Tumor sólido | 18 (37,5) | 45 (46,9) | |
| Otros* | 3 (6,3) | 4 (4,2) | |
| Neutropenia, n (%) | 9 (18,8) | 15 (15,6) | 0,635 |

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; ICC: índice de comorbilidad de Charlson; MR: multirresistente; RIC: rango intercuartílico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TOS: trasplante de órgano sólido.

Tabla 12. Distribución de los tipos de infección en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión.

| Variable | <i>P. aeruginosa</i> MR (n = 48) | <i>P. aeruginosa</i> no-MR (n = 96) | <i>p</i> |
|--|-------------------------------------|--|----------|
| Localización de la infección, n (%) | | | 1 |
| Tracto respiratorio | | | |
| Neumonía no asociada a VM | 4 (8,3) | 8 (8,3) | - |
| Neumonía asociada a VM | 1 (2,1) | 2 (2,1) | - |
| Pielonefritis aguda | 25 (52,1) | 50 (52,1) | - |
| PNA no relacionada con catéter | 12 (48,0) | 28 (56,0) | 0,513 |
| PNA relacionada con catéter | 13 (52,0) | 22 (44,0) | 0,513 |
| Infección intraabdominal | 2 (4,2) | 4 (4,2) | - |
| Infección de la vía biliar | 3 (6,3) | 6 (6,3) | - |
| Infección de piel y partes blandas | 1 (2,1) | 2 (2,1) | - |
| Bacteriemia relacionada con CVC | 1 (2,1) | 2 (2,1) | - |
| Bacteriemia primaria | 4 (8,3) | 8 (8,3) | - |
| Neutropenia febril | 7 (14,6) | 14 (14,6) | - |
| Bacteriemia total, n (%) | 37 (77,1) | 75 (78,1) | 0,887 |

CVC: catéter venoso central; MR: multirresistente; PNA: pielonefritis aguda; VM: ventilación mecánica.

Casi el 80% del total de los pacientes presentaron bacteriemia, ya fuera primaria o secundaria, sin diferencias entre los grupos ($p = 0,887$). Tampoco hubo diferencias en la distribución de los diferentes tipos de infección en concordancia con el emparejamiento realizado entre casos de *P. aeruginosa* MR y no-MR.

Respecto a la presencia de dispositivos tampoco hubo diferencias entre los casos (27 [56,3%]) y los controles (46 [47,9%]; $p = 0,346$). Dentro del subgrupo de pacientes con ITU asociada a catéter, el episodio se registró como directamente relacionado con su manipulación en cuatro casos (16,0%) y 19 controles (38,0%; $p = 0,088$).

Los principales factores de riesgo epidemiológicos para el desarrollo de infección por *P. aeruginosa* MR se recogen en la **Tabla 13**. De nuevo, la exposición a antibioterapia en los tres

meses previos fue más frecuente en el grupo de casos que en los controles (39 [81,3%] versus 41 [42,7%], respectivamente; $p < 0,001$).

Tabla 13. Factores de riesgo epidemiológicos para el desarrollo de infección por *P. aeruginosa* MR en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión.

| Variable | <i>P. aeruginosa</i> MR (n = 48) | <i>P. aeruginosa</i> no-MR (n = 96) | p |
|--|-------------------------------------|--|--------|
| Ingreso hospitalario en los 30 días previos, n (%) | 18 (37,5) | 26 (27,1) | 0,201 |
| Ingreso en UCI en los 30 días previos, n (%) | 2 (11,1) | 3 (11,5) | 1 |
| Cirugía en los 30 días previos, n (%) | 8 (44,4) | 9 (34,6) | 0,510 |
| Uso de antibioterapia en los 3 meses previos, n (%) | 39 (81,3) | 41 (42,7) | <0,001 |
| Estudios de colonización en los 3 meses previos, n (%) | 26 (54,2) | 35 (36,5) | 0,043 |
| Colonización relevante en los 3 meses previos, n (%) | 18 (37,5) | 12 (12,5) | <0,001 |
| SARM | 1 (2,1) | 1 (1,0) | 1 |
| Enterobacterial productor de BLEE | 2 (4,2) | 4 (4,2) | 1 |
| <i>Klebsiella</i> spp MR | 2 (4,2) | 2 (2,1) | 0,601 |
| <i>P. aeruginosa</i> MR | 16 (33,3) | 2 (2,1) | <0,001 |

BLEE: betalactamasa de espectro extendido; MR: multirresistente; SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Como se describe en la **Tabla 13**, fue más frecuente que los casos de *P. aeruginosa* MR dispusieran de un estudio de colonización previo que los controles (26 [54,2%] versus 35 [36,5%]; $p = 0,043$). El antecedente de aislamiento documentado por *P. aeruginosa* MR (en muestras clínicas o en estudios realizados con finalidad de vigilancia epidemiológica) fue igualmente mayor en los casos (16 [33,3%] versus 2 [2,1%]; $p < 0,001$).

El fenotipo de los aislamientos en el subgrupo de pacientes inmunodeprimidos fue similar al del resto de la cohorte, con un 77,1% de cepas de *P. aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos

y un 12,5% de cepas con fenotipo XR. La resistencia a quinolonas también presentó una distribución similar al resto de la cohorte, al estar presente en el 94,0% de los aislamientos procedentes de los casos de *P. aeruginosa* MR y el 21,0% de los controles no-MR. La mayoría de los aislamientos (77,1%) podía ser categorizada como DT. En todos los casos la sensibilidad a colistina estuvo conservada.

Al diagnóstico del evento infeccioso la presencia de sepsis fue, de forma global, más común que en el subgrupo de pacientes no inmunodeprimidos. No hubo, en ese sentido, diferencias significativas en la proporción de episodios con sepsis entre casos y controles (44 [91,7%] versus 82 [85,4%]; $p = 0,285$). Sin embargo, la presencia de shock séptico al diagnóstico fue más frecuente en las infecciones por *P. aeruginosa* MR (19 [39,6%] versus 16 [16,7%]; $p = 0,003$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con una puntuación en el índice de bacteriemia de Pitt ≥ 2 al diagnóstico cuando se incluyeron todos los episodios de infección (24 [50,0%] versus 38 [39,6%]; $p = 0,234$), ni tampoco en el subgrupo de pacientes con bacteriemia (22 [59,5%] versus 32 [42,7%]; $p = 0,094$).

Estrategia terapéutica en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión

En el presente subanálisis centrado en pacientes inmunodeprimidos no hubo diferencias significativas en la administración inicial empírica de un agente con teórica actividad anti-pseudomónica entre los casos y los controles (37 [77,1%] versus 72 [75,0%]; $p = 0,784$). De forma análoga a lo observado en la cohorte global, esta terapia fue apropiada (de acuerdo con los resultados del estudio de sensibilidad *in vitro*) menos frecuentemente en los casos de infección por *P. aeruginosa* MR que en los controles (14 [29,2%] versus 69 [71,9%]; $p < 0,001$).

No se encontraron diferencias entre los grupos en el uso de terapia combinada (21 [43,8%] casos versus 33 [34,4%] controles; $p = 0,273$) ni en la administración en perfusión continua (8 [16,7%] versus 9 [9,6%], respectivamente; $p = 0,218$). La mediana de duración del tratamiento empírico fue similar (3,0 [RIC: 2,0-5,0] versus 4,0 [RIC: 2,0-6,0] días; $p=0,264$).

En cuanto a la terapia dirigida guiada por el resultado del antibiograma, fue considerada como adecuada en 46 (89,6%) casos y en 91 (94,8%) controles, sin que las diferencias alcanzaran la significación ($p = 0,133$). El empleo de colistina fue más frecuente en el grupo de casos (15 [31,3%] versus 1 [1,0%]; $p < 0,001$). La terapia combinada fue más habitualmente administrada como terapia dirigida en los casos de *P. aeruginosa* MR que en los controles (17 [46,0%] versus 18 [23,7%]; $p = 0,016$); así como la perfusión extendida (22 [59,5%] versus 2 [2,7%]; $p < 0,001$). La duración de la terapia dirigida fue similar en ambos grupos (mediana de 7,0 [RIC: 1,0-13,5] y 10,0 días [RIC: 2,0-15,0]; $p = 0,117$). La duración total del tratamiento (empírico más dirigido), sin embargo, fue menor en las infecciones por *P. aeruginosa* MR (mediana de 11,5 [RIC: 6,5-17,0] versus 14,0 días [RIC: 11,0-19,0]; $p = 0,024$). Esta diferencia no se observó cuando fueron excluidos los pacientes fallecidos durante el episodio (15,5 [RIC: 12,0-17,0] versus 15,5 días [RIC: 12,0-21,0]; $p = 0,569$).

Factores de riesgo de multirresistencia en pacientes con inmunosupresión

Se ha realizado un análisis univariante para evaluar los factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* MR en este subgrupo de pacientes inmunodeprimidos. La documentación de colonización previa por *P. aeruginosa* MR, la antibioterapia en los tres meses previos, la presencia de diabetes sin lesión de órgano diana y el shock séptico al diagnóstico fueron las variables seleccionadas en el modelo multivariante (**Tabla 14**).

Complicaciones durante el curso clínico en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión

De forma global, el desarrollo de alguna complicación a lo largo del primer mes tras el diagnóstico de infección fue más frecuente en las infecciones por *P. aeruginosa* MR respecto a los controles también en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión (14 [29,2%] versus 11 [11,5%]; $p = 0,008$). Dentro de éstas, la infección por *C. difficile* fue el único evento en el que se constataron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (5 casos [10,4%] versus 1 [1%]; $p = 0,016$).

En una proporción similar a la observada en la cohorte global, el 29,2% de los casos y el 22,9% de los controles precisaron ingreso en UCI durante el episodio índice ($p = 0,414$).

Respuesta clínica, microbiológica y estancia hospitalaria en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión

La curación clínica global (26 [54,2%] casos versus 78 [81,3%] controles; $p = 0,001$) y la curación en los primeros 30 días (25 [52,1%] versus 76 [79,2%]; $p = 0,001$) fue menos frecuente en las infecciones por *P. aeruginosa* MR. También lo fue la probabilidad de alta hospitalaria en los primeros 30 días (17 [35,4%] versus 61 [63,5%]; $p = 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias en la duración mediana de la estancia hospitalaria (13,0 [RIC: 5,5-21,0] versus 12,0 días [RIC: 8,0-23,0]; $p = 0,390$) ni en el tiempo hasta la mejoría clínica (mediana de 11,5 [RIC: 8,0-15,0] versus 12,0 días [RIC: 8,0-16,0]; $p = 0,493$).

Análisis de mortalidad en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión

La mortalidad por todas las causas a los 30 días fue mayor en las infecciones por *P. aeruginosa* MR (22 [45,8%] versus 20 [20,8%]; OR: 3,22 [IC 95%: 1,52-6,82]; $p = 0,002$).

Las curvas de supervivencia por el método *Kaplan-Meier* se muestran en la **Figura 5**. La supervivencia a los 30 días fue del 57,0% (IC 95%: 41,0-69,0) en los casos de *P. aeruginosa* MR y del 79,0% (IC 95%: 69,0-86,0) en los controles ($p = 0,004$).

Al igual que en el modelo global, en el grupo de pacientes con alguna forma de inmunosupresión se identificaron los siguientes predictores independientes de mortalidad: la presencia de shock séptico (HR 4,22 [IC 95%: 1,81-9,86]; $p = 0,001$) y la infección por *P. aeruginosa* MR (HR 1,97 [IC 95%: 1,04-3,73]; $p = 0,039$), en tanto que la ausencia de una condición rápidamente fatal en la escala de McCabe Jackson ejerció un papel protector (HR 0,28 [IC 95%: 0,12-0,66]; $p = 0,004$).

Tabla 14. Factores de riesgo asociados a infección por *P. aeruginosa* MR en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión.

| Variable | Univariante | | | Multivariante | | |
|---|-------------|-------------|--------|---------------|-------------|-------|
| | OR | IC 95 % | p | aOR | IC 95 % | p |
| Colonización por <i>P. aeruginosa</i> MR en los 3 meses previos | 23,50 | 5,12-107,80 | <0,001 | 42,10 | 4,49-394,80 | 0,001 |
| Tratamiento antibiótico en los 3 meses previos | 5,81 | 2,53-13,33 | <0,001 | 5,32 | 1,93-14,73 | 0,001 |
| Diabetes mellitus sin lesión de órgano diana | 2,45 | 1,08-5,59 | 0,033 | 4,74 | 1,63-13,79 | 0,004 |
| Shock séptico al diagnóstico | 3,28 | 1,49-7,21 | 0,003 | 3,73 | 1,36-10,21 | 0,010 |
| Realización de estudio previo de colonización | 2,06 | 1,02-4,16 | 0,043 | 1,29 | 0,48-3,43 | 0,616 |
| Colonización por bacteria MR en los 3 meses previos | 4,20 | 1,81-9,74 | <0,001 | 0,29 | 0,05-1,64 | 0,161 |

aOR: *odds ratio* ajustada; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; MR: multirresistencia.

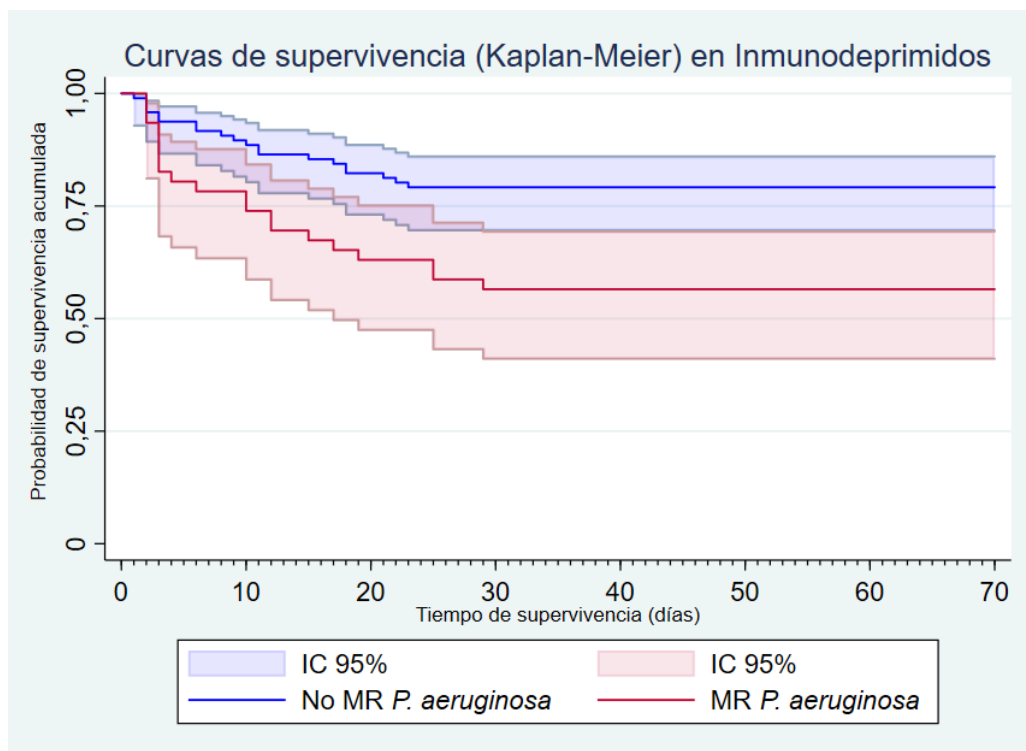


Figura 4. Curvas de supervivencia *Kaplan-Meier* en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión.

Tabla 15. Descripción de las complicaciones o eventos clínicos durante el episodio de infección en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión.

| Variable | <i>P. aeruginosa</i> MR | <i>P. aeruginosa</i> no-MR | <i>p</i> |
|--|-------------------------|----------------------------|----------|
| | (<i>n</i> = 48) | (<i>n</i> = 96) | |
| Cualquier complicación, <i>n</i> (%) | 14 (29,0) | 11 (11,5) | 0,008 |
| Bacteriemia secundaria tras el episodio, <i>n</i> (%) | 4 (8,3) | 2 (2,1) | 0,095 |
| Necesidad de procedimiento invasivo, <i>n</i> (%) | 4 (8,3) | 3 (3,1) | 0,171 |
| Infección por <i>Clostridioides difficile</i> , <i>n</i> (%) | 5 (10,4) | 1 (1,0) | 0,016 |
| Empiema, <i>n</i> (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Perforación digestiva, <i>n</i> (%) | 1 (2,1) | 1 (1,0) | 1 |
| Tromboflebitis séptica, <i>n</i> (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Neumonía secundaria, <i>n</i> (%) | 4 (8,3) | 5 (5,2) | 0,481 |
| Otras complicaciones, <i>n</i> (%) | | | |
| * toxicidad atribuible al tratamiento, <i>n</i> (%) | 3 (6,3) | 5 (5,2) | 1 |
| * absceso secundario, <i>n</i> (%) | 2 (4,0) | 5 (5,0) | 1 |
| * evento tromboembólico, <i>n</i> (%) | 2 (4,2) | 6 (6,3) | 0,719 |
| * infección fúngica invasora, <i>n</i> (%) | 0 (0,0) | 3 (3,1) | 0,551 |
| * complicaciones infecciosas por otros microorganismos, <i>n</i> (%) | 3 (6,0) | 3 (3,0) | 0,400 |
| Ingreso en UCI durante el episodio, <i>n</i> (%) | 14 (29,2) | 22 (22,9) | 0,414 |

MR: multirresistente; UCI: unidad de cuidados intensivos.

7.7. Desarrollo de una escala predictiva de riesgo de infección por *P. aeruginosa* MR

Como último objetivo de la presente Tesis, llevamos a cabo la construcción de un modelo de predicción del desarrollo de infección por *P. aeruginosa* MR en la cohorte global. Partimos para ello de las variables previamente identificadas como factores de riesgo (Tablas 13 y 14), incluyendo aquellas con un valor de $p < 0,20$ en el análisis univariante. Pese a mantener una aparente relación de riesgo, se han excluido del análisis multivariante la cirrosis, los datos globales de resistencia previa, la presencia de sepsis al diagnóstico y la presencia de dispositivos, por considerarse factores confusores de acuerdo con el diseño del estudio. En efecto, la cirrosis se comportaba como un factor de riesgo únicamente en el grupo de no inmunodeprimidos (suponiendo exclusivamente el 50% de la cohorte), la resistencia global previa englobaba los datos de *P.aeruginosa* MR, la presencia de dispositivos incluía al CVC, y bajo la categoría de sepsis estaba incluido el shock séptico. Del resto de variables seleccionamos aquellas que en el análisis multivariante mantenían una relación estadísticamente significativa (Tabla 16).

Tabla 16. Análisis univariante y multivariante de factores de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* MR en la cohorte global.

| Variable | Univariante | | | Multivariante | | |
|---|-------------|------------|----------|---------------|------------|----------|
| | OR | IC 95 % | <i>p</i> | aOR | IC 95 % | <i>p</i> |
| Edad en años (incremento unitario) | 0,98 | 0,97-0,99 | 0,038 | - | - | - |
| Presencia de CVC | 1,52 | 0,91-2,54 | 0,110 | - | - | - |
| Ingreso hospitalario en los 30 días previos | 1,97 | 1,18-3,30 | 0,010 | - | - | - |
| Uso de antibioterapia en los 3 meses previos | 4,13 | 2,33-7,31 | <0,001 | 3,03 | 1,64-5,57 | <0,001 |
| Colonización por <i>Pseudomonas</i> MR en los 3 meses previos | 17,22 | 5,81-51,01 | <0,001 | 11,46 | 3,83-35,38 | <0,001 |
| Infección nosocomial | 1,92 | 1,17-3,14 | 0,009 | 2,14 | 1,12-4,06 | 0,021 |
| Shock séptico al diagnóstico | 3,03 | 1,70-5,39 | <0,001 | 2,18 | 1,13-4,20 | 0,021 |

aOR: *odds ratio* ajustada; CVC: catéter venoso central; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; MR: multirresistente.

Con estas variables se ha construido una escala predictiva de riesgo de desarrollo de infección por *P. aeruginosa* MR. En la **Tabla 17** se describen las características del mejor modelo predictivo seleccionado.

Tabla 17. Parámetros del modelo de predicción seleccionado.

| Parámetro | Valor |
|-----------|-------|
| AIC | 325,8 |
| BIC | 344,4 |
| AUC | 0,755 |
| pfitHL | 0,619 |
| pGof | 0,055 |

AIC: *Akaike information criterion*; AUC: área bajo la curva; BIC: *Bayesian information criterion*; pfitHL: *Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit*; pGof: *Pearson goodness-of-fit*

Con esta información, se ha atribuido la siguiente puntuación a cada variable identificada como factor de riesgo independiente (de acuerdo con su coeficiente β y redondeando al número entero más cercano de la OR): 11 puntos para el aislamiento de *P. aeruginosa* MR en los tres meses previos, 3 puntos para el uso de antibioterapia en los tres meses previos, 2 puntos para la infección nosocomial, y 2 puntos para la presencia de shock séptico al diagnóstico. El valor máximo de la escala predictiva de riesgo se constituye en 18 puntos en presencia de todos los factores mencionados.

La estimación del riesgo en forma de probabilidad de presentar una infección por *P. aeruginosa* MR se representa en la **Tabla 18** y la **Figura 6**.

El AUC bajo la curva ROC fue de 0,755 (IC 95%: 0,700-0,810) (**Figura 7**).

Tabla 18. Probabilidad estimada de infección por *P. aeruginosa* MR en función de la puntuación obtenida en el modelo predictivo.

| Puntos en la escala predictiva | Probabilidad estimada de riesgo |
|--------------------------------|---------------------------------|
| 0 puntos | 11,0% |
| 2 puntos | 20,0% |
| 3-5 puntos | 27,0%-45,0% |
| 7 puntos | 56,0% |
| 11 puntos | 59,0% |
| 13-16 puntos | 70,0%-87,0% |
| 18 puntos | 93,0% |

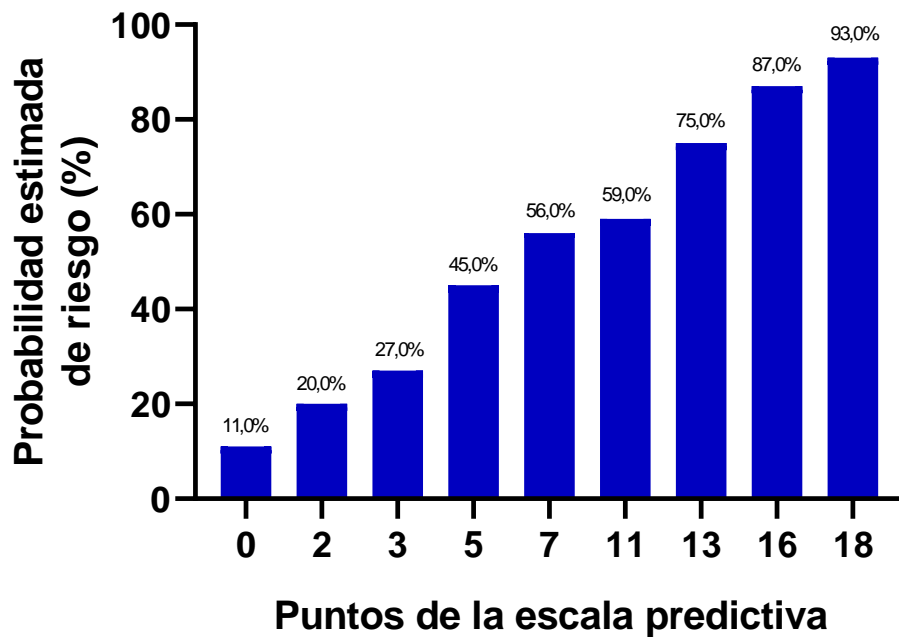


Figura 5. Riesgo de infección por *P. aeruginosa* MR con puntuaciones ascendentes en el modelo predictivo.

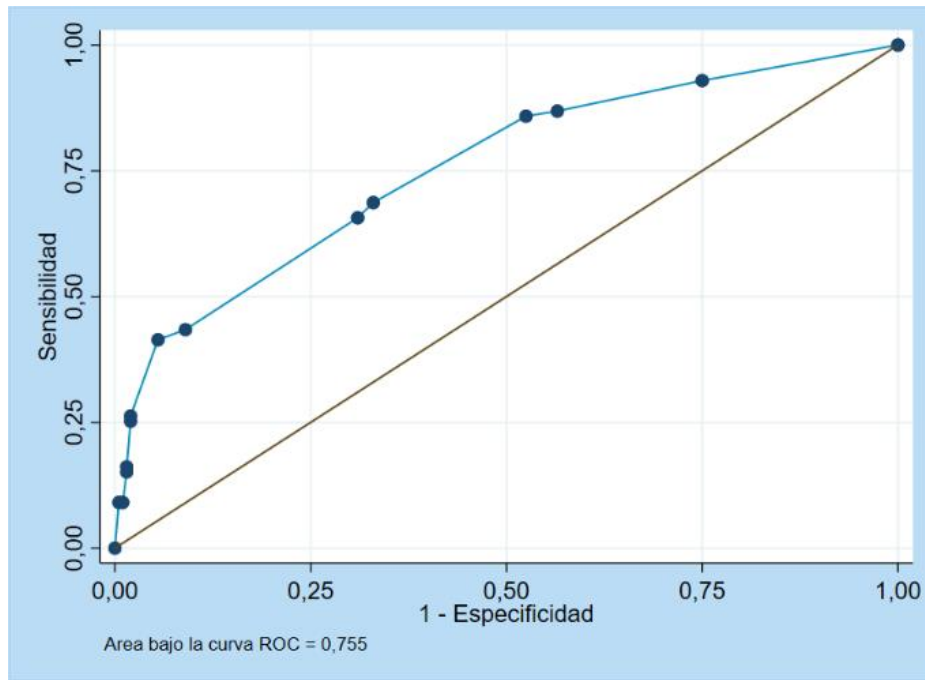


Figura 6. Área bajo la curva de características operativas del receptor.

La sensibilidad y especificidad de la escala predictiva en el punto de corte óptimamente seleccionado (>4 puntos) fueron del 69,0% (IC 95%: 59,4-77,2) y del 67,0% (IC 95%: 60,2-77,1), respectivamente. Considerando la prevalencia en nuestra muestra global de infección por *P. aeruginosa* MR (33,3%), el VPP fue del 51,1% y el VPN del 81,2%. La especificidad mejoró hasta el 94,5% (IC 95%: 90,4-96,9) a expensas de una pérdida de sensibilidad de hasta el 41% (IC 95%: 31,9-50,8), cuando el punto de corte se situó en 7 puntos (VPP:78,8%, VPN: 76,2%).

8. Discusión

La presente Tesis Doctoral tiene por objeto analizar las diferencias en vida real entre las infecciones por *P. aeruginosa* con mecanismos múltiples de resistencia y las producidas por cepas no multirresistentes. Hasta el momento, las investigaciones realizadas en esta línea presentaban limitaciones derivadas principalmente de la heterogeneidad de las cohortes comparadas (60). Así, el diseño del presente estudio permite la comparación de dos grupos de pacientes emparejados (relación 1:2), de forma que se consigue mejorar la comparabilidad de las características basales, en particular las típicamente relacionadas con un peor pronóstico o con una mayor fragilidad (como el tipo de síndrome infeccioso, la presencia de dispositivos o las comorbilidades). Este abordaje nos ha permitido minimizar el efecto de las variables confusoras y atribuir las diferencias observadas en la evolución clínica a factores intrínsecos de la propia bacteria MR o derivados de la interacción huésped-patógeno.

Como se puede comprobar en las **Tablas 4 y 5**, la homogeneidad de la cohorte se ha conseguido gracias a la aplicación de un emparejamiento pormenorizado, con la salvedad de las diferencias observadas en la edad de los pacientes y la prevalencia del antecedente de cirrosis. Los pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* MR eran más jóvenes que los del grupo control, si bien esta diferencia no tuvo ningún impacto en el análisis multivariante ni en el análisis de supervivencia. Respecto a la cirrosis, el grupo de pacientes con infecciones por cepas MR presentaba este antecedente más frecuentemente que el grupo control. La cirrosis ya ha sido identificada en otras series como un factor de riesgo de multirresistencia (108–111), relacionada con las alteraciones inmunológicas subyacentes, la exposición a antibioterapia como profilaxis o con las complicaciones médicas relacionadas con la evolución de la enfermedad.

La distribución de los pacientes en los distintos tipos de infección aporta a nuestro trabajo un abanico de procesos que incrementa la validez externa de las conclusiones, al no quedar limitadas a características propias de un síndrome infeccioso específico. Refuerza por otra parte una de las fortalezas del trabajo, como es el análisis de una cohorte de pacientes con infección por *P. aeruginosa* en la práctica clínica real. Como era de esperar, la ITU resultó ser la forma más

prevalente, con un alto porcentaje de episodios asociados a dispositivos, bacteriemias primarias e infecciones intraabdominales. Un porcentaje relevante de pacientes presentó neutropenia e infecciones complicadas del sitio quirúrgico, así como, en menor proporción, infecciones del tracto respiratorio, IPPB y bacteriemia relacionada con el catéter intravascular. La proporción de infecciones de adquisición nosocomial (en torno al 50% del total) es igualmente representativo de la naturaleza de la infección por *P.aeruginosa*.

Una vez descrita una cohorte equilibrada en los principales factores no modificables, el análisis de los factores de riesgo asociados a la infección por cepas con fenotipo de multirresistencia ha revelado resultados que, no por ser en cierto modo predecibles, dejan de ser útiles para implementar estrategias de identificación y control temprano de la infección. Hemos vinculado la infección por *P. aeruginosa* MR con factores epidemiológicos como el ingreso hospitalario en el mes previo, la exposición al tratamiento antibiótico en los tres meses precedentes, la colonización previamente documentada por *P. aeruginosa* MR y la adquisición de la infección en ámbito nosocomial. Esta última variable es particularmente relevante, al demostrarse que la duración de la hospitalización previa al diagnóstico de infección fue mayor en los casos de multirresistencia (con una mediana de 14 días para las infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* no-MR frente a los 22 días en el caso de *P. aeruginosa* MR). Si bien existe un periodo de solapamiento en el que es difícil predecir la presencia de multirresistencia, parece razonable asumir que a partir de los 10 días de ingreso la elevada posibilidad de infección por una cepa MR justificaría una terapia empírica más agresiva en nuestro medio.

Por otro lado, la presencia de shock séptico se ha identificado como dato clínico diferenciador entre los casos y los controles, y, como veremos más adelante, como principal factor de mal pronóstico. Hay que señalar, no obstante, que las limitaciones derivadas del diseño de recogida de datos retrospectivo han impedido la evaluación de otros factores clínicos y factores analíticos que nos permitiesen caracterizar con más detalle la compleja valoración inicial del paciente.

Todos los factores identificados como factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* MR pueden ser conocidos en el momento del diagnóstico, lo que nos motivó para el desarrollo de una escala predictiva de riesgo como herramienta complementaria para su abordaje.

Cabe destacar que, si bien en nuestro estudio se propone como uno de los principales factores de riesgo la colonización previamente documentada por *P. aeruginosa* MR, la disponibilidad de esta información no ha sido completa.

Del total de infecciones por cepas multirresistentes identificadas en el periodo de estudio, solo el 10% de los aislados cumplieron la definición de fenotipo “extremadamente resistente”, en tanto que ninguna fue “pan-resistente”, lo que contribuye a la homogeneidad de la muestra. Hubo una elevada tasa de resistencia a carbapenémicos, en particular a imipenem, lo que limita la utilidad de este agente como terapia empírica en las infecciones por *P. aeruginosa* en nuestro medio. También observamos una tasa de resistencia a quinolonas alta, incluso en las cepas no-MR; este dato es de particular relevancia al constituir la única opción de tratamiento oral con actividad frente a *Pseudomonas*.

Una de las principales limitaciones de nuestro trabajo es que no fueron investigados los mecanismos de resistencia implicados en las cepas MR, ni sus factores de virulencia. Sin embargo, este diseño ha estado guiado con la intención de reflejar de la forma más precisa la asistencia real del paciente, en la que este tipo de detalles no suele estar disponible hasta varios días después de la obtención de la muestra, en el mejor de los casos. Así, las infecciones quedan limitadas a una descripción fenotípica de sus mecanismos de resistencia y la estrategia terapéutica condicionada por la interpretación del antibiograma.

En la cohorte estudiada se ponen de manifiesto varios puntos de interés respecto a la estrategia terapéutica habitual en las infecciones por *P. aeruginosa*. La terapia empírica incluía un agente con potencial actividad anti-pseudomónica en tan sólo un 70-72% del total de los episodios, lo que supone que uno de cada tres pacientes no se pudo beneficiar siquiera de una cobertura con actividad frente a este patógeno. Como era esperable, en aquellos casos en los que sí se instauró

tratamiento anti-pseudomónico, la tasa de adecuación fue mayor en las infecciones por *P. aeruginosa* no-MR, incluso teniendo en cuenta que el uso de combinación antibiótica y la perfusión extendida fue más frecuente en los casos de infección por *P. aeruginosa* MR. Además, teniendo en cuenta que el uso de carbapenémicos fue similar en los dos grupos y que la colistina (principal alternativa terapéutica en los pacientes con infecciones por microorganismos multirresistentes) se reservó mayoritariamente a los casos de infección MR, podemos concluir que el acierto quedó limitado esencialmente por el uso de carbapenémicos como base del régimen empírico. Así, el uso de carbapenémicos aseguró la cobertura en las infecciones por *P. aeruginosa* no-MR y en aquellas infecciones por *P. aeruginosa* MR que conservaban sensibilidad a meropenem, sin embargo, fue insuficiente para realizar la cobertura en la mayoría de las infecciones por *P. aeruginosa* MR.

Esta circunstancia queda patente con el análisis del tratamiento dirigido, en el que el uso de carbapenémicos descendió notablemente en ambos grupos (ya fuera por no precisar esta amplia cobertura o por la demostración de resistencia *in vitro* en el antibiograma). Respecto a la terapia dirigida, es destacable que en casi la mitad de los pacientes se empleó biterapia, y, por otro lado, solo en el 48% se recurrió a la administración en perfusión extendida (que es la pauta actualmente recomendada para la administración de la mayoría de los agentes con actividad anti-pseudomónica). Respecto a la duración del tratamiento antibiótico, es preocupante el retraso en el inicio de la terapia adecuada y la mediana de días de terapia empírica, teniendo en cuenta el impacto negativo del retraso de una terapia adecuada en este tipo de infecciones (11). En vista de la duración total superior a 10 días, se subraya la sospecha de que el impacto de la antibioterapia en la evolución y respuesta clínica quede preferentemente circunscrito a las primeras horas-días del proceso y no tanto a un fracaso terapéutico relacionado con la duración de la terapia global.

En el presente trabajo evaluamos la relación de la colonización por *P. aeruginosa* MR y el desarrollo posterior de infección. La asociación demostrada incide en la utilidad de estudios

rutinarios de vigilancia epidemiológica como marcadores de riesgo útiles para establecer una estrategia terapéutica adecuada. De este modo, si bien la propia disponibilidad de estudios de colonización podría ser considerada como un marcador de riesgo (se realizan en pacientes de determinadas unidades o con determinados factores de riesgo de exposición) más que como un factor de riesgo en sí mismo, la magnitud de la asociación observada es notable (con una aOR de 42,1). Además, incluso en los servicios en los que no están implementados los estudios rutinarios de colonización o en los pacientes que no cumplieron criterios para su realización, también fue más habitual el aislamiento previo de *P. aeruginosa* MR en una muestra obtenida por indicación clínica. Todo ello nos invita a plantear el estudio de colonización y la revisión de sus resultados como una herramienta útil a la hora de identificar a los pacientes de riesgo de infección por cepas MR de *P. aeruginosa*.

Las infecciones por *P. aeruginosa* presentan mal pronóstico, como demuestra que hasta el 22% de los pacientes de nuestra serie precisaron ingreso en UCI. Las complicaciones derivadas del episodio de infección índice durante el ingreso también fueron más frecuentes en los casos de infección por cepas MR. Esta diferencia es aplicable principalmente a los eventos atribuibles a un deficiente control del foco (recidiva, absceso secundario), a las medidas complementarias a la antibioterapia (procedimientos invasivos de control de foco o recambio de catéteres), y a la mayor toxicidad derivada de la combinación de antibióticos y al uso de fármacos con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, las polimixinas).

Con todo, la respuesta clínica fue superior en el grupo de infecciones por *P. aeruginosa* no-MR, tanto de forma global como dentro de los primeros 30 días. El alta, en los primeros 30 días desde el diagnóstico, fue igualmente más frecuente en las infecciones por bacterias no-MR. Es llamativa la ausencia de diferencias significativas en términos de estancia hospitalaria. Este hallazgo podría explicarse, por un lado, porque la duración de la terapia parenteral está similarmente condicionada por las muy limitadas opciones orales o de dispensación en régimen de Hospital de Día, con independencia del fenotipo MR o no-MR de la cepa implicada. Por otro

lado, la mayor mortalidad en el grupo de casos, como comentaremos más adelante, puede haber jugado un papel en este resultado. El control de la curación microbiológica mediante cultivos de seguimiento no está tan protocolizado en este tipo de infección como en otras (por ejemplo, la candidemia o la bacteriemia por *S. aureus*). Así, en tan sólo la mitad de los pacientes se pudo documentar la respuesta microbiológica, con mucha heterogeneidad en cuanto a la indicación del control; no hubo diferencias, no obstante, entre ambos grupos en el porcentaje de realización ni en el tiempo hasta la esterilización de los cultivos de control. Todavía es un escenario sin aclarar el valor del control microbiológico en la infección por BGN y el impacto de este en la evolución del proceso (112,113).

La mortalidad de la cohorte global fue alta (cercana al 20% para las infecciones por cepas no-MR y al 40% en presencia de multirresistencia), aunque similar a otras series (114). Además, la mortalidad fue superior en el grupo de casos, con una probabilidad casi tres veces mayor que la observada para las infecciones por cepas no-MR. La inspección de las curvas de supervivencia (**Figuras 4 y 5**) revela que el exceso de mortalidad es ya evidente desde los primeros días tras el diagnóstico. En el análisis de los factores predictores hemos puesto de manifiesto que las principales variables relacionadas de forma independiente con una peor evolución son la presencia de shock séptico al diagnóstico, así como que el aislamiento responsable del proceso infeccioso fuera *P. aeruginosa* MR. La escala de *McCabe Jackson* se ha revelado como un buen predictor de mortalidad, si bien en nuestro caso su evaluación retrospectiva puede estar limitada y potencialmente influida por un sesgo de observación.

Establecer si el desarrollo de shock séptico se encuentra determinado por la mayor virulencia de las cepas MR de *P. aeruginosa* o si se debe a factores propios del huésped va más allá de los objetivos del presente estudio. La presencia de shock también ha sido identificada como un factor de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* MR. Como se ha descrito en otros trabajos, las prevalencias de cepas hipervirulentas portadoras del gen *exo-U* (35,5%) y del serotipo O11 (31,2%) han sido altas en nuestro centro durante el periodo de estudio (31,115), lo que se ha

demostrado relacionado con el desarrollo de shock séptico y una mayor mortalidad. En cualquier caso, ni la participación de factores de virulencia de la bacteria ni la naturaleza de la respuesta inmunológica del huésped están disponibles para el clínico en el momento del diagnóstico y de la toma de decisiones respecto a la pauta de tratamiento. Sin embargo, el impacto de la inadecuación del tratamiento empírico en la respuesta clínica se podría reducir mediante el desarrollo de escalas de predicción clínica.

Se ha realizado un análisis del subgrupo de pacientes con alguna forma de inmunosupresión para explorar sus características diferenciales, dada la alta proporción en nuestra serie y el potencial interés que presentan las infecciones por *P. aeruginosa* MR en el huésped vulnerable. Los tipos de inmunosupresión principalmente representados han sido los tumores sólidos y hematológicos, y el TOS. Nuestro centro actúa como referencia para la atención de procesos complejos sometidos a terapias innovadoras. Una vez más, el emparejamiento permitió la comparación de dos grupos similares en cuanto a sus características basales y el síndrome infeccioso. Llama la atención una mayor presencia de diabetes sin lesión de órgano diana en el grupo de infección por *P. aeruginosa* MR, si bien esta característica ya se ha descrito asociada a un mayor riesgo de multirresistencia en otros trabajos (116,117). Entre un 15% y un 18% de pacientes presentaban neutropenia grave, que es un factor de riesgo bien documentado para las infecciones por *Pseudomonas*. De hecho, ha sido el segundo “foco” de infección más frecuente de la serie tras el tracto urinario. Esto podría justificar en parte, la alta tasa de bacteriemia asociada en el subgrupo de pacientes inmunodeprimidos (80%), que fue mayor que en la cohorte global. Además, se ha constatado una mayor prevalencia de sepsis a la presentación del proceso respecto de los pacientes no inmunodeprimidos, que también podría justificarse por la prevalencia de neutropenia febril (118).

El estudio de colonización estuvo disponible en mayor medida en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión que en la cohorte global, si bien su realización fue llamativamente baja (36-54%). La prevalencia de colonización por *P. aeruginosa* MR en estas muestras fue similar en

ambos grupos, en contraste con lo observado en la cohorte global. Sin embargo, la presencia de aislamientos relevantes previos (estudios de vigilancia epidemiológica y muestras clínicas), fue más frecuente en los pacientes con infección por *P. aeruginosa* MR. Todo ello apunta a las dificultades de extraer conclusiones fidedignas cuando el despistaje de colonización no está sistematizado. En cualquier caso, la clara asociación observada entre la colonización o infección previamente documentada por *P. aeruginosa* MR y la infección por este microorganismo invita de nuevo a implementar medidas de control epidemiológico de forma rutinaria.

Con todos los elementos descritos hasta el momento, hemos propuesto una escala predictiva para identificar a los pacientes en riesgo de infección por *P. aeruginosa* MR. La principal limitación de esta escala es que se ha construido a partir de una cohorte de infecciones por *P. aeruginosa*, lo que limita la estimación de su rendimiento en pacientes con baja *probabilidad a priori* (pre-test) o en los que no se dispone aún de filiación microbiológica en cuanto a especie. Sin embargo, probablemente tenga utilidad en aquellos pacientes que cumplan factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por *Pseudomonas*, en los que la cobertura inicial requiera cobertura frente a este patógeno (por ejemplo, en neutropenia febril) y en todos los casos en los que se consiga una filiación microbiológica temprana.

La necesidad de escalas predictivas de riesgo en infecciones por BGN se ha hecho patente en los últimos años en base al acuciante aumento de la multirresistencia y a la dificultad para establecer terapias empíricas adecuadas. La escala predictiva de riesgo diseñada en la presente Tesis presenta una buena área bajo la curva ROC, y permite establecer un punto de corte óptimo (>4), por encima del cual se justifica una terapia empírica más adecuada a la epidemiología de cada centro. A través de elementos de fácil adquisición en el momento del diagnóstico podemos estimar la probabilidad de multirresistencia y, en segunda estancia, el pronóstico esperable de la infección. En este último sentido, la presencia del shock séptico como uno de los ítems incluidos en la escala, plantea la importancia de su manejo médico (variable que, por otro lado, no ha podido ser evaluada en el presente estudio).

Por otro lado, el importante papel en la escala del antecedente de colonización por *P. aeruginosa* interpela a la realización del despistaje durante la hospitalización. Teniendo en cuenta la probabilidad ascendente de presentar infección por *P. aeruginosa* MR conforme aumenta la duración de la hospitalización, es previsible que la realización de estudios de colonización al ingreso y, posteriormente, de forma regular, sea una herramienta útil para optimizar el abordaje de las complicaciones infecciosas. De nuevo, la evaluación de estas estrategias se escapa del propósito de la presente investigación y requiere de estudios diseñados de forma específica y con un adecuado tamaño muestral.

Finalmente, se necesitarán estudios que permitan la validación externa de nuestra escala predictora, seguidos de una evaluación del impacto clínico y su coste-eficacia (119).

9. Corolario

1. Los principales factores de riesgo asociados a las infecciones por *P. aeruginosa* multirresistente en una cohorte balanceada respecto a características basales y factores facilitadores de la infección multirresistente (como, por ejemplo, la presencia de dispositivos), son la exposición a antibióticos en los tres meses previos al episodio, la colonización por *P. aeruginosa* MR tanto en muestras clínicas como de superficie en los tres meses previos, el desarrollo de infección en el ámbito nosocomial, y el desarrollo de shock séptico al diagnóstico.
2. La cirrosis se ha observado como factor de riesgo añadido de MR en el subgrupo de pacientes no inmunodeprimidos.
3. La diabetes mellitus se ha observado como factor de riesgo de MR añadido en el subgrupo de pacientes inmunodeprimidos.
4. La estrategia terapéutica empírica en las infecciones por *P. aeruginosa* es adecuada en solo un 70% de los casos y este porcentaje empeora hasta el 31% cuando *P. aeruginosa* es multirresistente.
5. El uso de terapia combinada, la terapia en perfusión extendida, y el empleo de colistina, son más frecuentes en infecciones por *P. aeruginosa* MR, tanto en tratamiento empírico como dirigido.
6. La estrategia terapéutica dirigida fue inadecuada más frecuentemente en las infecciones *P. aeruginosa* MR, de forma estadísticamente significativa.
7. Los estudios de colonización son más frecuentemente positivos para *P. aeruginosa* MR en las infecciones por *P. aeruginosa* MR, al igual que el antecedente de aislamiento de *P. aeruginosa* MR en muestras biológicas previas, por lo que se identifica como un factor predictor de riesgo de multirresistencia.
8. Las complicaciones en los primeros 30 días de seguimiento del proceso infeccioso son más frecuentes en las infecciones por *P. aeruginosa* MR.

9. Las principales complicaciones asociadas a multirresistencia de la cohorte global se relacionaron con toxicidad farmacológica, bacteriemia secundaria al episodio, desarrollo de abscesos a distancia y requerimiento de procesos invasivos para control de foco.
10. En la cohorte de inmunodeprimidos, el desarrollo de diarrea por *Clostridioides difficile* fue mayor en las infecciones por *P. aeruginosa* MR.
11. Tanto el desarrollo de shock séptico al diagnóstico como la infección producida por una cepa multirresistente se han identificado como factores de riesgo independientes asociados a mayor mortalidad en los pacientes con infecciones por *P. aeruginosa*.

10. Conclusiones

- Las infecciones por *P. aeruginosa* MR presentan un peor pronóstico clínico y una mayor mortalidad en los primeros 30 días tras el diagnóstico que las causadas por *P. aeruginosa* no-MR, independientemente de las condiciones basales.
- La adquisición de la infección en ámbito nosocomial, el antecedente de colonización documentada por *P. aeruginosa* MR, el tratamiento antibiótico en los tres meses previos, y el desarrollo de shock séptico al diagnóstico, han sido identificados como factores predictores de riesgo para su inclusión en una escala predictiva.
- Los factores de riesgo de multirresistencia y el impacto atribuible sobre la evolución y mortalidad fueron similares en los pacientes con alguna forma de inmunosupresión respecto de la cohorte global.

11. Referencias

1. Review on antimicrobial resistance, December 2014. [Internet]. [citado 17 de octubre de 2023]. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
2. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* enero de 2019;19(1):56-66.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe :annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS Net) 2012. [Internet]. LU: Publications Office; 2013 [citado 1 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/93403>
4. 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.* marzo de 2018;18(3):318-27.
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl.* 12 de febrero de 2022;399(10325):629-55.
6. Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 20 de octubre de 2014;3(1):32.

7. Gellatly SL, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa* : new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis*. 1 de abril de 2013;67(3):159-73.
8. Ohnuma T, Chihara S, Costin B, Treggiari MM, Bartz RR, Raghunathan K, et al. Association of Appropriate Empirical Antimicrobial Therapy With In-Hospital Mortality in Patients With Bloodstream Infections in the US. *JAMA Netw Open*. 3 de enero de 2023;6(1):e2249353.
9. Van Heuverswyn J, Valik JK, Desirée van der Werff S, Hedberg P, Giske C, Naclér P. Association Between Time to Appropriate Antimicrobial Treatment and 30-day Mortality in Patients With Bloodstream Infections: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 8 de febrero de 2023;76(3):469-78.
10. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med*. 24 de mayo de 1999;159(10):1127-32.
11. Joo EJ, Kang CI, Ha YE, Park SY, Kang SJ, Wi YM, et al. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on outcome in *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a stratified analysis according to sites of infection. *Infection*. 1 de agosto de 2011;39(4):309-18.
12. Peña C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. marzo de 2012;56(3):1265-72.
13. Suárez C, Peña C, Gavalda L, Tubau F, Manzur A, Dominguez MA, et al. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. septiembre de 2010;14 Suppl 3:e73-78.

14. Blot S, Depuydt P, Vandewoude K, De Bacquer D. Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection. *Curr Opin Infect Dis.* agosto de 2007;20(4):391-6.
15. Andersson DI. The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions? *Curr Opin Microbiol.* octubre de 2006;9(5):461-5.
16. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th edition. 2518-2531 p.
17. Moradali MF, Ghods S, Rehm BHA. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:39.
18. Breidenstein EBM, De La Fuente-Núñez C, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol.* agosto de 2011;19(8):419-26.
19. Hancock RE, Siehnel R, Martin N. Outer membrane proteins of *Pseudomonas*. *Mol Microbiol.* julio de 1990;4(7):1069-75.
20. Hancock RE. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* agosto de 1998;27 Suppl 1:S93-99.
21. MacLean RC, San Millan A. The evolution of antibiotic resistance. *Science.* 13 de septiembre de 2019;365(6458):1082-3.
22. Palzkill T. Metallo- β -lactamase structure and function. *Ann N Y Acad Sci.* enero de 2013;1277:91-104.
23. Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* mayo de 2015;34(5):877-86.

24. Oliver A, Cantón R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science*. 19 de mayo de 2000;288(5469):1251-4.
25. Dunham SA, McPherson CJ, Miller AA. The relative contribution of efflux and target gene mutations to fluoroquinolone resistance in recent clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. marzo de 2010;29(3):279-88.
26. Fernández L, Breidenstein EBM, Hancock REW. Creeping baselines and adaptive resistance to antibiotics. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother*. febrero de 2011;14(1):1-21.
27. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warrener P, Hickey MJ, et al. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature*. 31 de agosto de 2000;406(6799):959-64.
28. Sanders CC. Cefepime: the next generation? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. septiembre de 1993;17(3):369-79.
29. Hocquet D, Vogne C, El Garch F, Vejux A, Gotoh N, Lee A, et al. MexXY-OprM efflux pump is necessary for a adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*. abril de 2003;47(4):1371-5.
30. Behzadi P, Baráth Z, Gajdács M. It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*. 4 de enero de 2021;10(1):42.

31. Recio R, Villa J, Viedma E, Orellana MÁ, Lora-Tamayo J, Chaves F. Bacteraemia due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 235 high-risk clone: Facing the perfect storm. *Int J Antimicrob Agents*. agosto de 2018;52(2):172-9.
32. Coleman SR, Blimkie T, Falsafi R, Hancock REW. Multidrug Adaptive Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Swarming Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 21 de febrero de 2020;64(3):e01999-19.
33. Sun E, Liu S, Hancock REW. Surfing Motility: a Conserved yet Diverse Adaptation among Motile Bacteria. *J Bacteriol*. 1 de diciembre de 2018;200(23):e00394-18.
34. Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother*. 2015;21-22:41-59.
35. Recio R, Sánchez-Diener I, Viedma E, Meléndez-Carmona MÁ, Villa J, Orellana MÁ, et al. Pathogenic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia isolates in a high-endemicity setting for ST175 and ST235 high-risk clones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. abril de 2020;39(4):671-8.
36. Gallego-Berciano P, Parra LM, Gallego-Munuera M, Cantero M, León-Gómez I, Sastre-García M, et al. Encuesta de prevalencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso de antimicrobianos en los hospitales de España, 2022. *Bol Epidemiológico Sem*. 30 de junio de 2023;31(2):113-32.
37. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de enero de 2009;48(1):1-12.

38. De Rosa FG, Corcione S, Pagani N, Di Perri G. From ESKAPE to ESCAPE, From KPC to CCC. Clin Infect Dis. 15 de abril de 2015;60(8):1289-90.
39. Flores-Treviño S, Garza-González E, Mendoza-Olazarán S, Morfín-Otero R, Camacho-Ortiz A, Rodríguez-Noriega E, et al. Screening of biomarkers of drug resistance or virulence in ESCAPE pathogens by MALDI-TOF mass spectrometry. Sci Rep. 12 de diciembre de 2019;9(1):18945.
40. Peterson LR. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE Revisited. Clin Infect Dis. 15 de septiembre de 2009;49(6):992-3.
41. Bouza Santiago E. Infección Nosocomial: situación en España. Rev Investig Educ En Cienc Salud RIECS. 1 de junio de 2023;8(1):120-9.
42. Buhl M, Peter S, Willmann M. Prevalence and risk factors associated with colonization and infection of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : a systematic review. Expert Rev Anti Infect Ther. 2 de septiembre de 2015;13(9):1159-70.
43. Valenza G, Tuschak C, Nickel S, Krupa E, Lehner-Reindl V, Höller C. Prevalence, antimicrobial susceptibility, and genetic diversity of *Pseudomonas aeruginosa* as intestinal colonizer in the community. Infect Dis Lond Engl. septiembre de 2015;47(9):654-7.
44. Neshar L, Rolston KVI, Shah DP, Tarrand JT, Mulanovich V, Ariza-Heredia EJ, et al. Fecal colonization and infection with *Pseudomonas aeruginosa* in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. febrero de 2015;17(1):33-8.
45. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, Bragantini D, Eggimann P, Huttner BD, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative

- bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* julio de 2019;25(7):807-17.
46. Righi E, Mutters NT, Guirao X, Del Toro MD, Eckmann C, Friedrich AW, et al. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* abril de 2023;29(4):463-79.
47. Mendes ET, Salomão MC, Tomichi LM, Oliveira MS, Graça M, Rossi F, et al. Effectiveness of surveillance cultures for high priority multidrug-resistant bacteria in hematopoietic stem cell transplant units. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2021;63:e77.
48. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Císnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mayo de 2013;19(5):474-9.
49. Silva JT, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Multidrug-resistant Gram-negative infection in solid organ transplant recipients: implications for outcome and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* diciembre de 2018;31(6):499-505.
50. Nanayakkara AK, Boucher HW, Fowler VG, Jezek A, Outtersson K, Greenberg DE. Antibiotic resistance in the patient with cancer: Escalating challenges and paths forward. *CA Cancer J Clin.* noviembre de 2021;71(6):488-504.
51. Teillant A, Gandra S, Barter D, Morgan DJ, Laxminarayan R. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. *Lancet Infect Dis.* diciembre de 2015;15(12):1429-37.

52. Bodro M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Tubau F, Contra A, Boix L, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. *Support Care Cancer*. marzo de 2014;22(3):603-10.
53. Tofas P, Samarkos M, Piperaki ET, Kosmidis C, Triantafyllopoulou ID, Kotsopoulou M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in patients with hematologic malignancies: risk factors, treatment and outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis*. agosto de 2017;88(4):335-41.
54. Royo-Cebrecos C, Laporte-Amargós J, Peña M, Ruiz-Camps I, Puerta-Alcalde P, Abdala E, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections in Patients with Cancer: Differences between Patients with Hematological Malignancies and Solid Tumors. *Pathogens*. 30 de septiembre de 2022;11(10):1132.
55. Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, González-Costello J, et al. Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. marzo de 2015;99(3):616.
56. Camargo LFA, Marra AR, Pignatari ACC, Sukiennik T, Behar PPP, Medeiros E a. S, et al. Nosocomial bloodstream infections in a nationwide study: comparison between solid organ transplant patients and the general population. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. abril de 2015;17(2):308-13.
57. Johnson LE, D'Agata EMC, Paterson DL, Clarke L, Qureshi ZA, Potoski BA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. junio de 2009;11(3):227-34.
58. Lewis JD, Sifri CD. Multidrug-Resistant Bacterial Donor-Derived Infections in Solid Organ Transplantation. *Curr Infect Dis Rep*. junio de 2016;18(6):18.

59. Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mayo de 1999;28(5):1128-33.
60. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 4 de julio de 2018;7(1):79.
61. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* septiembre de 2006;64(1):7-15.
62. Herrera S, Bodro M, Soriano A. Predictors of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* involvement in bloodstream infections. *Curr Opin Infect Dis.* diciembre de 2021;34(6):686-92.
63. Rolo M, Martín-Higuera MC, Viedma E, Villa J, Mancheño-Losa M, Lora-Tamayo J, et al. Clinical impact of time-to-positivity of blood cultures on mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *J Glob Antimicrob Resist.* septiembre de 2022;30:269-75.
64. Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Med Microbiol.* 2014;63(12):1679-87.
65. Tacconelli E. GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS.
66. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream

- infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* julio de 2017;17(7):726-34.
67. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of Parenteral Colistin for the Treatment of Serious Infection Due to Antimicrobial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 1 de diciembre de 2003;37(11):e154-60.
68. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents.* enero de 1999;11(1):7-12.
69. Hu Y, Li L, Li W, Xu H, He P, Yan X, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: A meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents.* 1 de diciembre de 2013;42(6):492-6.
70. Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of Adequate Single-Drug vs Combination Antimicrobial Therapy on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: A Post Hoc Analysis of a Prospective Cohort. *Clin Infect Dis.* 15 de julio de 2013;57(2):208-16.
71. Bowers DR, Liew YX, Lye DC, Kwa AL, Hsu LY, Tam VH. Outcomes of Appropriate Empiric Combination versus Monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* marzo de 2013;57(3):1270-4.
72. Kim YJ, Jun YH, Kim YR, Park KG, Park YJ, Kang JY, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. *BMC Infect Dis.* 24 de marzo de 2014;14:161.
73. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context.* 2018;7:212527.

74. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter*. febrero de 2018;31(1):78-100.
75. MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical Pharmacodynamics of Antipseudomonal Cephalosporins in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. marzo de 2014;58(3):1359-64.
76. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. enero de 2018;18(1):108-20.
77. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública México*. abril de 2001;43(2):135-50.
78. Pearce N. Analysis of matched case-control studies. *BMJ*. 25 de febrero de 2016;i969.
79. Hennessy S, Bilker WB, Berlin JA, Strom BL. Factors Influencing the Optimal Control-to-Case Ratio in Matched Case-Control Studies. *Am J Epidemiol*. 15 de enero de 1999;149(2):195-7.
80. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*. 1 de mayo de 2012;98(9):683-90.
81. Mantel N, Haenszel W. Statistical Aspects of the Analysis of Data From Retrospective Studies of Disease. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 de abril de 1959;22(4):719-48.

82. Zelic R, Zugna D, Bottai M, Andrén O, Fridfeldt J, Carlsson J, et al. Estimation of Relative and Absolute Risks in a Competing-Risks Setting Using a Nested Case-Control Study Design: Example From the ProMort Study. *Am J Epidemiol*. 1 de junio de 2019;188(6):1165-73.
83. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*. 1 de mayo de 2012;98(9):683-90.
84. Geisinger E, Isberg RR. Interplay Between Antibiotic Resistance and Virulence During Disease Promoted by Multidrug-Resistant Bacteria. *J Infect Dis*. 15 de febrero de 2017;215(Suppl 1):S9-17.
85. 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.
86. McCABE WR, JACKSON GG. Gram-Negative Bacteremia: I. Etiology and Ecology. *Arch Intern Med*. 1 de diciembre de 1962;110(6):847-55.
87. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de abril de 2020;70(9):1826-33.
88. Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International Prospective Study of *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of Extended-Spectrum β -Lactamase Production in Nosocomial Infections. *Ann Intern Med*. 6 de enero de 2004;140(1):26-32.

89. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
90. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections – an overview. *Infect Drug Resist*. 15 de noviembre de 2018;11:2321-33.
91. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. marzo de 2012;18(3):268-81.
92. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis [Internet]*. 23 de julio de 2018 [citado 13 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy378/5057528>
93. 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*. 1 de marzo de 2011;52(5):e103-20.
94. 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*. 1 de marzo de 2010;50(5):625-63.

95. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de octubre de 2019;200(7):e45-67.
96. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 1 de septiembre de 2016;63(5):e61-111.
97. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 15 de enero de 2010;50(2):133-64.
98. Almirante B, Pigrau C. [Acute cholangitis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. septiembre de 2010;28 Suppl 2:18-24.
99. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023).
100. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 15 de julio de 2014;59(2):e10-52.
101. 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. 1 de julio de 2009;49(1):1-45.
102. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 15 de febrero de 2011;52(4):e56-93.
103. Abajo Iglesias FJ de, Feito Grande L, Júdez Gutiérrez J, Martín Arribas MC, Terracini B, Pàmpol Ros T, et al. [Ethics guidelines for the creation and use of registries for biomedical research purposes]. Rev Esp Salud Publica. 2008;82(1):21-42.
104. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. Stat Med. 30 de mayo de 2004;23(10):1631-60.
105. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem. abril de 1993;39(4):561-77.
106. Goel MK, Khanna P, Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. Int J Ayurveda Res. octubre de 2010;1(4):274-8.
107. Koletsi D, Pandis N. Survival analysis, part 3: Cox regression. Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod. noviembre de 2017;152(5):722-3.
108. Acevedo J, Silva A, Prado V, Fernández J. The new epidemiology of nosocomial bacterial infections in cirrhosis: therapeutical implications. Hepatol Int. marzo de 2013;7(1):72-9.

109. Fernández J, Acevedo J, Castro M, García O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* Baltim Md. mayo de 2012;55(5):1551-61.
110. Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amorós A, Gustot T, Wiest R, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol*. marzo de 2019;70(3):398-411.
111. Friedrich-Rust M, Wanger B, Heupel F, Filmann N, Brodt R, Kempf VA, et al. Influence of antibiotic-regimens on intensive-care unit-mortality and liver-cirrhosis as risk factor. *World J Gastroenterol*. 28 de abril de 2016;22(16):4201-10.
112. Canzoneri CN, Akhavan BJ, Tosur Z, Andrade PEA, Aisenberg GM. Follow-up Blood Cultures in Gram-Negative Bacteremia: Are They Needed? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 13 de noviembre de 2017;65(11):1776-9.
113. Jones RB, Paruchuri A, Shah SS. Prospective Trials Are Required to Alter Practice for Follow-up Blood Cultures for Gram-Negative Bacilli Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2 de julio de 2018;67(2):315-6.
114. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de septiembre de 2003;37(6):745-51.
115. Recio R, Mancheño M, Viedma E, Villa J, Orellana MÁ, Lora-Tamayo J, et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa* and Impact of Antimicrobial Resistance and Bacterial Virulence. *Antimicrob Agents Chemother*. 27 de enero de 2020;64(2):e01759-19.

116. Carrillo-Larco RM, Anza-Ramírez C, Saal-Zapata G, Villarreal-Zegarra D, Zafra-Tanaka JH, Ugarte-Gil C, et al. Type 2 diabetes mellitus and antibiotic-resistant infections: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 1 de enero de 2022;76(1):75-84.
117. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care Lond Engl*. 6 de mayo de 2015;19(1):219.
118. Na SJ, Oh DK, Park S, Lee YJ, Hong SB, Park MH, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Neutropenic Sepsis: A Multicenter Cohort Study. *Shock Augusta Ga*. 1 de mayo de 2022;57(5):659-65.
119. Cowley LE, Farewell DM, Maguire S, Kemp AM. Methodological standards for the development and evaluation of clinical prediction rules: a review of the literature. *Diagn Progn Res*. 2019;3:16.

12. Anexos

- **Anexo 1:** Hernández-Jiménez P, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Corbella L, San-Juan R, Ruiz-Ruigómez M, Lizasoain M, Rodríguez-Goncer I, Díaz-Regañón J, López-Mendoza D, Viedma E, Aguado JM. Derivation of a score to predict infection due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a tool for guiding empirical antibiotic treatment. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022 Jun; 29: 215-221. doi: 10.1016/j.jgar.2022.03.014. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35339736.
Journal Citation Reports (JCR) categoría Infectious Diseases: Q2. Factor de impacto 2022: 4,6. Cinco citas a fecha de febrero de 2024 según la Web of Science.
- **Anexo 2:** Hernández-Jiménez P, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Corbella L, San-Juan R, Lizasoain M, Díaz-Regañón J, Viedma E, Aguado JM. Risk Factors and Outcomes for Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Immunocompromised Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Oct 23; 11(11): 1459. doi: 10.3390/antibiotics11111459. PMID: 36358114; PMCID: PMC9686626.
JCR categoría Infectious Diseases: Q2; categoría Pharmacology & Pharmacy: Q1. Factor de impacto 2022: 4,8. Tres citas a fecha de febrero de 2024 según la Web of Science.
- **Anexo 3:** Cuaderno de recogida de datos.
- **Anexo 4:** Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario “12 de Octubre” (código interno: 18/351), con fecha de 11 de septiembre de 2018.

Anexo 1.

Journal of Global Antimicrobial Resistance 29 (2022) 215–221



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Journal of Global Antimicrobial Resistance

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jgar



Derivation of a score to predict infection due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a tool for guiding empirical antibiotic treatment

Pilar Hernández-Jiménez^{a,b,*}, Francisco López-Medrano^{a,b,c}, Mario Fernández-Ruiz^{a,b,c}, Jose T. Silva^a, Laura Corbella^a, Rafael San-Juan^{a,b,c}, María Ruiz-Ruigómez^a, Manuel Lizasoain^{a,b}, Isabel Rodríguez-Goncer^a, Jazmín Díaz-Regañón^d, Diego López-Mendoza^d, Esther Viedma^e, José María Aguado^{a,b,c}

^a Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital, Madrid, Spain
^b Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain
^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
^d Medical Department of Merck Sharp & Dohme Española S.A., Madrid, Spain
^e Department of Microbiology, Hospital Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital, Madrid, Spain



ARTICLE INFO

Article history:
 Received 17 November 2021
 Revised 9 March 2022
 Accepted 14 March 2022
 Available online 24 March 2022

Editor: Dr Michele Bartoletti

Keywords:
 Multidrug resistance
Pseudomonas aeruginosa
 MDR-PSA
 Case-control
 Risk score

ABSTRACT

Objectives: Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDR-PSA) constitutes an emerging health problem. A predictive score of MDR-PSA infection would allow an early adaptation of empirical antibiotic therapy.

Methods: We performed a single-centre case-control (1:2) retrospective study including 100 patients with MDR-PSA and 200 with a non-MDR-PSA infection. Cases and controls were matched by site of infection, clinical characteristics and immunosuppression. A point risk score for prediction of MDR-PSA infection was derived from a logistic regression model. Secondary outcomes (clinical improvement, complications and discharge) were also compared.

Results: Cases with MDR-PSA infection were younger than controls (67.5 vs. 73.0 y; $P = 0.031$) and have more frequent cirrhosis (9% vs. 2%; $P = 0.005$). Independent risk factors for MDR-PSA infection were prior antibiotic treatment (80% vs. 50.5%; $P < 0.001$), prior colonisation with MDR bacteria (41% vs. 13.5%; $P < 0.001$), hospital-acquired infection (63% vs. 47%; $P = 0.009$) and septic shock at diagnosis (33% vs. 14%; $P < 0.001$). Adequate therapy was less frequent in MDR-PSA infections (31% vs. 66.5% for empirical therapy; $P < 0.001$). The risk score included: previous MDR-PSA isolation (11 points), prior antibiotic use (3 points), hospital-acquired infection (2 points) and septic shock at diagnosis (2 points). It showed an area under the curve of 0.755 (95% CI: 0.70–0.81) and allowed to classify individual risk into various categories: 0–2 points (<20%), 3–5 points (25%–45%), 7–11 points (55%–60%), 13–16 points (75%–87%) and a maximum of 18 points (93%).

Conclusion: Infections due to MDR-PSA have a poorer prognosis than those produced by non-MDR-PSA. Our score could guide empirical therapy for MDR-PSA when *P. aeruginosa* is isolated.

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

1. Introduction

Infections by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDR-PSA) constitute an emerging health problem worldwide [1].

* Corresponding author. Mailing address: Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario '12 de Octubre', Madrid, Spain.
 E-mail address: pilhj@hotmail.com (P. Hernández-Jiménez).

<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.03.014>
 2213-7165/© 2022 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Antimicrobial Chemotherapy. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

MDR-PSA infections generally affect more fragile and immunosuppressed patients [2]. This characteristic makes it difficult to assess the role of multidrug resistance in the prognosis of these infections [3].

Different studies have attempted to analyse the impact of MDR-PSA on clinical and economic outcomes [4]. These studies have uniformly reported worse outcomes for MDR-PSA infections compared to episodes due to non-MDR-PSA. Nevertheless, there are

Anexo 1.

P. Hernández-Jiménez, F. López-Medrano, M. Fernández-Ruiz et al.

Journal of Global Antimicrobial Resistance 29 (2022) 215–221

still many gaps in the knowledge about the prognosis of the patients infected by MDR-PSA [5,6], and no previous studies have compared the evolution of these patients through a case-control approach. Furthermore, the management of these patients could be improved by estimating the risk of multidrug resistance associated with a given *P. aeruginosa* infection.

The present observational study was aimed at evaluating the outcomes of episodes due to MDR-PSA in comparison to those due to non-MDR-PSA, and at developing a clinical score to predict MDR-PSA infection.

2. Materials and methods

2.1. Study setting

This study was conducted at the Hospital Universitario '12 de Octubre', a 1368-bed acute-care hospital located in Madrid, Spain. It acts as a reference centre for critically ill and oncohematological patients in a large population, and it has active solid organ and bone marrow transplantation programs with long-term follow-up of recipients. We performed a retrospective case-control study including patients with MDR-PSA and non-MDR-PSA infections with a minimum follow-up of 30 days. Patients were admitted to the hospital between January 2012 and December 2017. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the centre.

2.2. Study design and definitions

We considered adult patients (≥ 18 years) with at least one positive culture for *P. aeruginosa* identified using the electronic database of the Microbiology Department, which captured all isolations during the period studied. We selected 100 consecutive cases with a positive culture for MDR-PSA from a clinically relevant sample (urine, respiratory specimen or blood) and 200 matched controls with confirmed infection due to non-MDR-PSA. The selection of the cases was made by chronological order (newer to older) if the inclusion criteria were met. MDR-PSA cases and non-MDR-PSA controls were matched by the type of infection according to three criteria: site of infection, site-specific factors and patient-specific factors. Site of infection was categorised using the criteria proposed by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [7] (Supplementary Appendix S1) as follows: pneumonia, upper urinary tract infection, intra-abdominal infection, skin and soft tissue infection, central venous catheter (CVC)-related bacteraemia, and bacteraemia of unknown origin. Site-specific factors were related to previous manipulations (e.g., catheter replacement, urinary or bile duct derivation), presence of urinary bladder catheterisation, and other devices such as CVC, orotracheal tube or biliary prosthesis. Patient-specific factors comprised immunosuppression (i.e., transplantation, active malignancy, rheumatological condition under treatment or human immunodeficiency virus [HIV] infection) or febrile neutropenia (absolute neutrophil count lower than 500 cells/mm^3 in the setting of fever). The treatment was at the discretion of the attending physician. Patients treated with ceftazidime-avibactam or ceftolozane-tazobactam were excluded to avoid selection biases regarding the limited availability of these drugs during the study period.

Multidrug resistance was defined as the presence of non-susceptibility to at least one agent in three or more antimicrobial categories (aminoglycosides; antipseudomonal carbapenems, cephalosporins, penicillins associated to beta-lactamase inhibitors, fluoroquinolones, monobactams and polymyxins) according to the classification proposed by the European Centre for Disease Prevention and Control and the CDC. Intrinsic resistance was not considered [8]. Local epidemiology during the study period included resistance rates among *P. aeruginosa* isolates of 25%–45%

to carbapenems, 40% to quinolones and 20%–45% to aminoglycosides. The most predominant carbapenemase type were VIM and GES, as reported elsewhere [9]. Phenotypic drug susceptibility patterns of the included isolates are shown in Supplementary Appendix S2.

Relevant data were obtained from electronic medical records and laboratory database, including demographic characteristics (age and gender), comorbidities (Charlson [10] and McCabe-Jackson [11] scores, specific cardiovascular, respiratory, hepatic (i.e., cirrhosis with Child-Turcotte-Pugh class B-C or portal hypertension) and renal conditions, diabetes mellitus and type of immunosuppression), disease severity (assessed by the Pitt's bacteraemia score [12] at symptom onset and development of sepsis (i.e., life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection) or septic shock [sepsis with persisting hypotension requiring vasopressors to maintain mean arterial pressure $\geq 65 \text{ mm Hg}$ and/or serum lactate level $> 2 \text{ mmol/L}$ despite adequate volume resuscitation] at the time of blood culture collection), type of isolated microorganism, results of antibiotic susceptibility testing, and empirical and targeted treatment.

Other characteristics collected included hospitalisation, surgical intervention or admission to the intensive care unit (ICU) within the previous 30 days, and antibiotic treatment during the previous 3 months. Hospital-acquired infection was defined as that appearing beyond 48 hours from admission. Additionally, the history of colonisation with *P. aeruginosa* or other relevant MDR bacteria in the previous 3 months, the presence of indwelling devices, and the length of hospital stay previous to the episode of MDR-PSA infection were also recorded. Regarding the infectious process, the following data were collected: clinical situation at diagnosis, therapeutic management (type of agent, use of combination therapy, mode of administration and days of treatment) and, if applicable, the development of complications.

The main aim of the present study was to develop a clinically useful predictive tool to identify MDR-PSA in patients with documented *P. aeruginosa* infection. Secondary outcomes were clinical improvement, length of hospital stay and discharge within the first 30 days. Clinical improvement was defined on the basis of clinical and analytical data as the resolution by the end of treatment of all attributable symptoms and signs [13]. Microbiological response was defined by the presence of control samples obtained from the same focus with a negative result after 48 to 72 hours from the index positive culture. Microbiological cure was not assessed in those patients for whom control cultures were not available.

Empirical antibiotic treatment was considered to be adequate if at least one agent to which the isolate showed susceptibility in vitro was administered, at the appropriate dose and frequency, within the first 24 hours after the sampling of the index culture. Targeted therapy was considered adequate on the grounds of the specific isolate and resistance pattern. Combination therapy was accepted when at least two active antibiotics were administered. Length of hospital stay comprised the interval in days between the calendar date of the positive index culture and the time of hospital discharge.

The complications considered comprised the development of breakthrough bacteraemia (i.e., persistent bacteraemia beyond 10 days after the initiation of appropriate therapy, or recurrence of bacteraemia within 60 days of discontinuing therapy), the requirement for invasive procedures, *Clostridioides difficile* infection, empyema, digestive tract perforation, septic thrombophlebitis, pneumonia, need for catheter removal, secondary abscesses, thromboembolic events, invasive fungal infections, drug-related toxicity and ICU admission during the index hospitalisation.

Anexo 1.

P. Hernández-Jiménez, F. López-Medrano, M. Fernández-Ruiz et al.

Journal of Global Antimicrobial Resistance 29 (2022) 215–221

2.3. Statistical analysis

Quantitative data were shown as the mean \pm standard deviation (SD) or the median with interquartile ranges (IQR). Qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies. The Student's *t* test was used for normally distributed variables, whereas the Wilcoxon rank-sum test was applied to those with a non-normal distribution. Categorical variables were compared with the χ^2 test or Fisher exact, as indicated. Logistic regression models were constructed to explore independent factors associated to MDR-PSA infection. Univariate analyses were separately performed for each risk factor to ascertain the corresponding odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). Variables with *P* values ≤ 0.2 at the univariate level were included in the regression models. The most parsimonious model was selected.

A predictive point score was obtained by weighting each variable with a numerical value proportional to its β coefficient. To this end, the corresponding OR was rounded to the nearest whole number. The goodness-of-fit of the model was evaluated using the Hosmer-Lemeshow test, with a *P* value > 0.05 being suggestive of good model fit. The discrimination capacity of the obtained model was analysed using the area under the receiving operating characteristic curve (auROC). All statistical analyses were performed using Stata Statistical Software (StataCorp LLC. 2017: Release 15. College Station, TX, USA).

3. Results

Overall, we included 100 MDR-PSA cases and 200 non-MDR-PSA controls. Patients with MDR-PSA infection were younger (median of 67.5 [IQR: 22.5] vs. 73.0 [IQR: 22.0] y; *P* = 0.031). Across underlying conditions, only cirrhosis was found to be significantly more common in MDR-PSA cases (9.0% vs. 2.0%; *P* = 0.005). Of note, in a subgroup analysis this difference was only significant in the group of non-immunosuppressed patients. The remaining demographic and baseline clinical characteristics were comparable in the two study groups (Tables 1 and 2).

The median time of hospitalisation prior to the index culture was significantly higher among MDR-PSA cases than in non-MDR-PSA controls (9 [IQR: 25] vs. 1 day [IQR: 13.5], respectively; *P* = 0.009). There was a nonsignificant trend towards a more common presence of devices in the MDR-PSA group (58.0% vs. 50%; *P* = 0.191). The development of severe forms of sepsis at the onset of infection was higher in MDR-PSA than in non-MDR-PSA groups (87.0% vs. 77.0%; *P* = 0.040), in particular for septic shock (33.0% vs. 14.0%; *P* < 0.001). No differences were found, however, in the Pitt's bacteraemia score at diagnosis (*P* = 0.621).

Although no significant difference was found between patients that received empirical treatment (74.0% vs. 68.0% in MDR-PSA and non-MDR-PSA groups, respectively; *P* = 0.285), the treatment was adequate in only 31.0% of MDR-PSA cases compared to 66.5% of non-MDR-PSA controls (*P* < 0.001). Patients with MDR-PSA infection were more likely to receive combination therapy as part of the empirical regimen and extended perfusion (38% and 12%) compared to the non-MDR-PSA group (27% and 5.3%, respectively; *P* = 0.004 and 0.027). Colistin was included in the empirical treatment in 19% of the cases compared to 3.5% of controls (*P* < 0.001). However, there were no differences in the empirical use of carbapenems (45% vs. 42%; *P* = 0.6).

The targeted treatment was deemed to be appropriate in 93.4% and 92.5% of patients included in the MDR-PSA and non-MDR-PSA groups (*P* = 0.041). The overall length of treatment was similar (median of 12 [IQR: 10] and 13 days [IQR: 7]; *P* = 0.063). There were no significant differences in the length of empirical (*P* = 0.161) or targeted therapy (*P* = 0.217) either (Table 3).

The development of complications was more common among MDR-PSA cases (27.0% vs. 9.5%; *P* < 0.001). As detailed in Supplementary Appendix S3, breakthrough bacteraemia (11.0% vs. 1.0%; *P* < 0.001) and secondary abscess (5.0% vs. 0.5%; *P* = 0.009), the requirement for invasive procedures (9.0% vs. 3.5%; *P* = 0.046), and the occurrence of drug-related toxicity (12.0% vs. 4.0%; *P* = 0.009) were also more common in the MDR-PSA group. Both clinical improvement (62.0% vs. 85.0%; *P* < 0.001), clinical improvement by day 30 (60.0% vs. 83.0%; *P* < 0.001) and discharge within the first 30 days (44.0% vs. 66.0%; *P* < 0.001) were more frequently achieved in the non-MDR-PSA than in the MDR-PSA group.

There were not statistically differences in the median time to negative cultures (8 [IQR: 6] vs. 7 days [IQR: 7] in MDR-PSA and non-MDR-PSA; *P* = 0.141), or in the rate of microbiological response among evaluable patients (50.0% vs. 42.0%; *P* = 0.189). No statistically differences were found regarding hospital stay (median of 17 days [IQR: 14] in MDR-PSA vs. 12 days [IQR: 13.5] in non-MDR-PSA; *P* = 0.129).

The following risk factors associated with infection by MDR-PSA (Table 4) were identified: hospital-acquired infection (63.0% vs. 47.0%; *P* = 0.009), hospital admission within the previous 30 days (39.0% vs. 24.5%; *P* = 0.009), and antimicrobial use (80.0% vs. 50.5%; *P* < 0.001) and MDR bacteria colonisation within the previous 3 months (41.0% vs. 13.5%; *P* < 0.001). Of note, the colonisation screening had been performed more frequently in the MDR-PSA than in the non-MDR-PSA group (52.0% vs. 32.5%; *P* = 0.001) (Supplementary Appendix S4). Previous colonisation or infection by MDR-PSA was also more common in cases than in controls (26.0% vs. 2.0%; *P* < 0.001).

Next, we defined a risk score for MDR-PSA infection when *P. aeruginosa* is isolated on the basis of the following variables: previous MDR-PSA isolation in the previous 3 months (11 points), use of antibiotic therapy in the previous 3 months (3 points), hospital-acquired infection (2 points), and presence of septic shock at diagnosis (2 points). The relative weight of each variable was based on the corresponding β coefficients, resulting in a maximum score of 18 points when all of them were present (Tables 5 and 6). The probability of presenting a MDR-PSA infection was estimated across increasing risk categories: 11% (score of 0 points), 20% (score of 2 points), 27%–44% (score of 3–5 points), 56% (score of 7 points), 59% (score of 11 points), 75%–87% (score of 13–16 points), and 93% (maximum score of 18 points) (Fig. 1). The auROC for the correct classification of a given patient with *P. aeruginosa* infection between MDR-PSA and non-MDR-PSA groups was 0.755 (95% CI: 0.70–0.81), with a sensitivity of 69% and specificity of 67% for the optimal cut-off value of > 4 points (theoretical risk of 32%) (Fig. 2). By using a cut-off value of 7 points (theoretical risk of 56%) the specificity increases to 94.5% (with a specificity of 41%).

4. Discussion

Infections due to *P. aeruginosa* still present a clinical challenge for physicians [14,15]. Some reasons for this include the difficulty for early diagnosis, the limited therapeutic options (particularly in the setting of MDR-PSA), and factors related with the host response and the pathogenicity of the microorganism itself [16,17]. It is still unclear the relative contribution of the latter factor—based on certain high-risk clones or the loss of bacterial fitness—compared to clinical factors such as the source of infection or the appropriateness of antibiotic therapy [18]. By applying a case-control design to the present study, we have attempted to reduce the bias due to confounding variables derived from the patient's characteristics and the type of the infectious syndrome. To this end, MDR-PSA cases and non-MDR-PSA controls were matched by the site of infection and site-specific (such as previous invasive procedures or presence of bladder catheterization, CVC or biliary prosthesis) and

Anexo 1.

Table 1
Demographics and clinical characteristics of cases and controls with *Pseudomonas aeruginosa* infection

| Variable | MDR-PSA (n = 100) | Non-MDR-PSA (n = 200) | P value | Univariate OR | 95% CI | P value | Multivariate OR | 95% CI | P value |
|---|-------------------|-----------------------|---------|---------------|------------|---------|-----------------|-----------|---------|
| Age, y (median [IQR]) | 67.5 (22.5) | 73 (22) | 0.031 | 0.98 | 0.97–0.99 | 0.038 | - | - | - |
| Male gender, n (%) | 74 (74.0) | 143 (71.5) | 0.648 | | | | | | |
| Origin at admission, n (%) | | | | | | | | | |
| Home | 93 (93.0) | 183 (91.5) | 0.652 | | | | | | |
| Residency | 4 (4.0) | 12 (6.0) | 0.476 | | | | | | |
| Long-stay facility | 1 (1.0) | 1 (0.5) | 0.634 | | | | | | |
| Other | 2 (2.0) | 4 (2.0) | 0.985 | | | | | | |
| Charlson Comorbidity index (median [IQR]) | 3 (2-6) | 3 (2-6) | 0.217 | | | | | | |
| McCabe-Jackson score, n (%) | | | | | | | | | |
| Rapidly fatal (<3 months) | 5 (5.0) | 6 (3.0) | 0.390 | | | | | | |
| Ultimately fatal (3 months to 5 y) | 61 (61.0) | 116 (58.0) | 0.462 | | | | | | |
| Non-fatal (>5 y) | 34 (34.0) | 78 (39.0) | 0.311 | | | | | | |
| Underlying disease, n (%) | | | | | | | | | |
| Diabetes mellitus | 34 (34.0) | 54 (27.0) | 0.209 | | | | | | |
| Chronic lung disease | 10 (10.0) | 24 (12.0) | 0.606 | | | | | | |
| Coronary heart disease | 14 (14.0) | 25 (12.5) | 0.716 | | | | | | |
| Heart disease | 15 (15.0) | 41 (20.5) | 0.249 | | | | | | |
| Peripheral arterial disease | 7 (7.0) | 13 (6.5) | 0.870 | | | | | | |
| Cerebrovascular disease | 10 (10.0) | 16 (8.0) | 0.562 | | | | | | |
| Chronic kidney disease | 29 (29.0) | 60 (30.0) | 0.858 | | | | | | |
| Liver cirrhosis | 9 (9.0) | 4 (2.0) | 0.005 | 4.84 | 1.45–16.15 | 0.010 | | | |
| HIV infection | 3 (3.0) | 3 (1.5) | 0.382 | | | | | | |
| Immunosuppression, n (%) | 56 (56.0) | 99 (49.5) | 0.288 | | | | | | |
| Solid organ transplantation | 16 (16.0) | 26 (13.0) | 0.345 | | | | | | |
| Hematologic malignancy | 15 (15.0) | 23 (11.5) | 0.286 | | | | | | |
| Active malignancy | 21 (21.0) | 45 (22.5) | 0.830 | | | | | | |
| Others ^a | 4 (4.0) | 5 (2.5) | 0.382 | | | | | | |
| Neutropenia, n (%) ^b | 12 (12.0) | 16 (8.0) | 0.262 | | | | | | |
| Length of stay prior to <i>P. aeruginosa</i> infection, days (median [IQR]) | 9 (25.0) | 1 (13.5) | 0.009 | 1.01 | 1.00–1.02 | 0.004 | - | - | - |
| Sepsis, n (%) | 87 (87.0) | 154 (77.0) | 0.040 | 1.99 | 1.02–3.90 | 0.043 | - | - | - |
| Septic shock, n (%) | 33 (33.0) | 28 (14.0) | 0.000 | 3.03 | 1.70–5.39 | 0.000 | 2.18 | 1.13–4.20 | 0.021 |
| Pitt bacteremia score, n (%) | | | | | | | | | |
| Score <2 points | 55 (55.0) | 116 (58.0) | 0.621 | | | | | | |
| Score ≥2 points | 45 (45.0) | 84 (42.0) | 0.621 | | | | | | |

^a Rheumatological diseases under treatment, congenital or acquired immunosuppression.

^b < 500 cells/mm³.

Table 2
Characteristics of infection in cases and controls

| Variable | MDR-PSA (n = 100) | Non-MDR-PSA (n = 200) | P value |
|---|-------------------|-----------------------|---------|
| Presence of indwelling devices, n (%) | 58 (58.0) | 100 (50.0) | 0.191 |
| Urinary bladder catheter | 35 (35.0) | 53 (26.5) | 0.127 |
| Central venous catheter | 33 (33.0) | 46 (23.0) | 0.071 |
| Biliary catheter | 1 (1.0) | 3 (1.5) | 0.696 |
| Site of infection, n (%) | | | |
| Respiratory tract | 10 (10.0) | 20 (10.0) | 0.759 |
| Non-ventilator-associated tracheobronchitis | 1 (1.0) | 1 (0.5) | 0.625 |
| Ventilator-associated tracheobronchitis | 0 (0.0) | 3 (1.5) | |
| Non-ventilator-associated pneumonia | 6 (6.0) | 10 (5.0) | 0.732 |
| Ventilator-associated pneumonia | 3 (3.0) | 6 (3.0) | 1.000 |
| Acute pyelonephritis | 58 (58.0) | 114 (57.0) | 0.971 |
| Non-urinary catheter-related pyelonephritis | 16 (16.0) | 30 (15.0) | 0.808 |
| Urinary catheter-related pyelonephritis | 42 (42.0) | 84 (42.0) | 0.930 |
| Intra-abdominal infection | 11 (11.0) | 23 (11.5) | 0.898 |
| Biliary infection | 5 (5.0) | 10 (5.0) | 1.000 |
| Skin and soft tissue infection | 2 (2.0) | 3 (1.5) | |
| Bloodstream infection | 67 (67.0) | 132 (66.0) | 0.863 |
| CVC-related bloodstream infection | 8 (8.0) | 15 (7.5) | 0.361 |
| Primary bloodstream infection | 14 (14.0) | 28 (14.0) | 1.000 |

CVC, central venous catheter; MDR-PSA, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; non-MDR-PSA, non-multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Anexo 1.

Table 3
Antibiotic therapies administered in cases and controls

| Variable | MDR-PSA (n = 100) | Non-MDR-PSA (n = 200) | P value |
|--|-------------------|-----------------------|---------|
| Empirical antibiotic therapy, n (%) | 100 (100.0) | 196 (98.0) | 0.247 |
| Empirical therapy with anti- <i>Pseudomonas</i> activity | 74 (74.0) | 136 (68.0) | 0.285 |
| Adequate empirical adequate therapy | 31 (31.0) | 133 (66.5) | <0.001 |
| Colistin-based adequate empirical therapy | 19 (19.0) | 7 (3.5) | <0.001 |
| Combination therapy | 38 (38.0) | 53 (27.0) | 0.040 |
| Extended infusion | 12 (12.0) | 10 (5.0) | 0.027 |
| Carbapenem-based adequate empirical therapy | 45 (45.0) | 84 (42.0) | 0.621 |
| Targeted antibiotic therapy, n (%) | 91 (91.0) | 187 (93.5) | 0.483 |
| Targeted therapy with anti- <i>Pseudomonas</i> activity | 80 (80.0) | 157 (78.5) | 0.764 |
| Adequate targeted therapy | 85 (93.4) | 185 (92.5) | 0.041 |
| Colistin-based-targeted adequate therapy | 35 (35.0) | 3 (1.5) | <0.001 |
| Combination therapy | 36 (45.6) | 32 (16.0) | <0.001 |
| Extended infusion | 38 (48.1) | 2 (1.0) | <0.001 |
| Carbapenem based | 16 (16.0) | 30 (15.0) | 0.821 |
| Length of therapy, days (median [IQR]) | 12 (10) | 13 (7) | 0.063 |
| Empirical therapy | 4 (3) | 4 (4) | 0.161 |
| Targeted therapy | 9.5 (8) | 10 (7) | 0.217 |

IQR, interquartile range; MDR-PSA, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; non-MDR-PSA, non-multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Table 4
Univariate and multivariate analysis of risk factors for MDR-PSA infection

| Variable | MDR-PSA(n = 100) | Non-MDR-PSA(n = 200) | P value | Univariate | | | Multivariate | | |
|--|------------------|----------------------|---------|------------|------------|---------|--------------|------------|---------|
| | | | | OR | 95% CI | P value | OR | 95% CI | P value |
| Prior hospital admission ^a | 39 (39.0) | 49 (24.5) | 0.009 | 1.97 | 1.18–3.30 | 0.010 | - | - | - |
| Prior ICU admission ^a | 2 (2.0) | 3 (1.5) | 0.750 | - | - | - | - | - | - |
| Prior surgical intervention ^a | 11 (11.0) | 19 (9.5) | 0.683 | - | - | - | - | - | - |
| Prior antibiotic use ^b | 80 (80.0) | 101 (50.5) | <0.001 | 4.13 | 2.33–7.31 | <0.001 | 3.03 | 1.64–5.57 | <0.001 |
| Hospital-acquired infection | 63 (63.0) | 94 (47.0) | 0.009 | 1.92 | 1.17–3.14 | 0.009 | 1.59 | 0.91–2.76 | 0.104 |
| Septic shock | 33 (33.0) | 28 (14.0) | 0.000 | 3.03 | 1.70–5.39 | 0.000 | 2.18 | 1.13–4.20 | 0.021 |
| Prior colonisation screening | 52 (52.0) | 65 (32.5) | 0.001 | - | - | - | - | - | - |
| Prior detection of MDR bacteria ^b | 41 (41.0) | 27 (13.5) | <0.001 | 4.45 | 2.52–7.86 | <0.001 | - | - | - |
| MRSA | 4 (4.0) | 5 (2.5) | 0.473 | - | - | - | - | - | - |
| ESBL <i>Enterobacteriaceae</i> | 10 (10.0) | 9 (4.5) | 0.065 | 2.36 | 0.93–6.00 | 0.074 | - | - | - |
| MDR <i>Klebsiella</i> spp. | 5 (5.0) | 7 (3.5) | 0.532 | - | - | - | - | - | - |
| MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 26 (26.0) | 4 (2.0) | <0.001 | 17.22 | 5.81–51.01 | <0.001 | 11.64 | 3.83–35.38 | <0.001 |

ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; ICU, intensive care unit; MDR, multidrug-resistant; MDR-PSA, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; non-MDR-PSA, non-multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; OR, odds ratio.

^a Within the previous 30 days.

^b Within the previous 3 months.

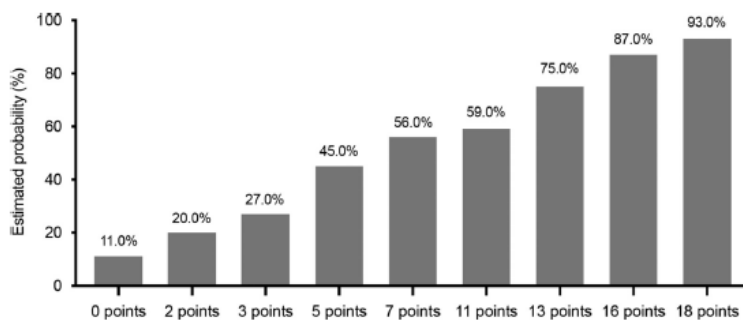


Fig. 1. Estimated probability of MDR-PSA infection across increasing risk categories of points in the score.

patient-specific factors (immunosuppression and febrile neutropenia).

Some of the independent risk factors for MDR-PSA infections found in our study have been previously described [19–21]. It should be noted that colonisation screening was not universally carried out, being more common among patients in the MDR-PSA group. This difference may reflect a surrogate factor for patient's clinical frailty and increased contact with the healthcare system. Multidrug resistance, however, was more frequently de-

tected among MDR-PSA cases even when MDR bacteria were previously isolated from other clinical samples (Supplementary Appendix S4).

Liver cirrhosis was also found to act as an independent risk factor for infection due to MDR pathogens [22–24]. Repeated norfloxacin courses as treatment or prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis has been classically described as a contributing factor for infection or colonisation by MDR *Enterobacteriales* in these patients. However, the relationship between cirrhosis and

Anexo 1.

Table 5
Risk score for MDR-PSA infection

| Variable | Points |
|---|--------|
| Isolation of MDR-PSA in the previous 3 months | 11 |
| Antibiotic therapy in the previous 3 months | 3 |
| Septic shock at diagnosis | 2 |
| Hospital-acquired infection | 2 |

MDR-PSA, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Table 6
Estimated probability of MDR-PSA infection according to the number of points in the score

| Points in the score | Estimated probability |
|---------------------|-----------------------|
| 0 points | 11.0% |
| 2 points | 20.0% |
| 3–5 points | 27.0%–45.0% |
| 7 points | 56.0% |
| 11 points | 59.0% |
| 13–16 points | 75.0%–87.0% |
| 18 points | 93.0% |

MDR-PSA, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

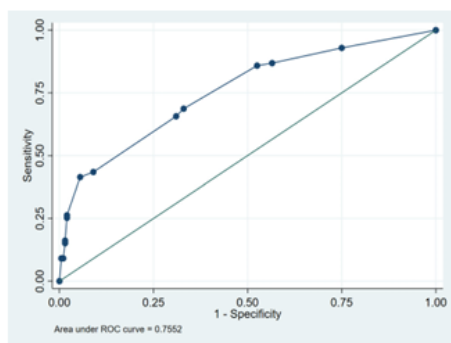


Fig. 2. Area under the receiving operating characteristic curve of the risk score for predicting MDR-PSA infection.

MDR-PSA infection observed in the present study was independent from prior antibiotic therapy and could be actually related to host factors. In a subgroup analysis, it is striking that this difference is limited to the non-immunosuppressed group. This supports that cirrhosis may play a specific role on clinical status and risk associated with MDR [25] that has not been paired in our study.

Infection due to MDR-PSA was associated with poorer clinical outcomes, both in terms of clinical cure, discharge from hospital within 30 days of infection, or development of complications. These associations were independent from the site of infection or the presence of associated bacteraemia. The worse evolution may be explained by the fact that, compared to controls, cases were more prone to receive inappropriate, delayed and often toxic therapies. We found no significant differences in the rate of microbiological response, although these data should be considered with caution since most of the patients did not have microbiological follow-up.

To inform the clinical decision-making process in a patient with documented *P. aeruginosa* infection but for whom the results of antibiotic susceptibility testing are not yet available, we constructed a predictive score that included MDR-PSA colonisation and antibiotic therapy in the previous 3 months, hospital-acquired infection and septic shock at the onset of infection. The role of the first three variables is not unexpected. The presence of septic shock as ini-

tial presentation would suggest, on one hand, a greater virulence of the bacteria [17] and, on the other hand, an increased individual susceptibility or the deleterious effect of delayed diagnosis [18,26].

Two major strengths of our study are the large number of patients included (100 cases and 200 controls), which positions it as one of the largest published, and the matching process that had not been performed by other authors [27,28]. A number of limitations, however, should be acknowledged. First, the single-centre nature of the study should be taken in consideration before any attempt of generalising our findings, since our local epidemiology may be not comparable to other institutions across the world. Second, the retrospective design implied certain heterogeneity in the clinical management and choice of therapy. In addition, certain relevant data were missing for some patients, in particular in terms of colonisation screening for MDR bacteria or follow-up cultures. Therefore, microbiological response was evaluable in a minority of patients only. Third, we did not validate our proposed score. Finally, the mechanisms involved in MDR-PSA isolates were only phenotypically recorded, since our intention was to apply a pragmatic design as close as possible to usual clinical practice.

The results of the present study highlight the importance of the early diagnosis and appropriate therapeutic approach to serious infections due to MDR-PSA based on a better knowledge of the risk factors for multidrug resistance and the development of predictive tools that facilitate the bedside detection of at-risk patients within the first hours of admission. In this line, our score may be useful to guide the choice of therapy once infection due to *P. aeruginosa* is confirmed or strongly suspected. External validation of our score is still required, as well as studies evaluating the impact resulting from its eventual implementation on therapeutic management and patient outcomes.

Funding

The present research was supported by an unrestricted grant from MSD Spain. The funding sources had no role in study design, data collection and analysis, interpretation of data, preparation of the manuscript or decision to submit for publication. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication. This research was also supported by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spanish Ministry of Science and Innovation—co-financed by the European Development Regional Fund (ERDF) and by the European Social Fund (ESF) ‘A way to achieve Europe/The ESF invests in your future’. M.F.R. holds a contract ‘Miguel Servet’ (CP18/00073) and I.R.G. holds a research training contract ‘Río Hortega’ (CM19/00163), both from the ISCIII, Spanish Ministry of Science and Innovation.

Competing interests

None declared.

Acknowledgements

We thank the Department of Microbiology of the Hospital Universitario ‘12 de Octubre’ for providing the microbiological data. We thank Macarena Hernández Jiménez for the revision and translation of part of the manuscript.

Ethical approval

Ethical approval was granted by the Clinical Research Ethics Committee of the Instituto de Investigación Sanitaria Hospital ‘12 de Octubre’ (imas12).

Anexo 1.

P. Hernández-Jiménez, F. López-Medrano, M. Fernández-Ruiz et al.

Journal of Global Antimicrobial Resistance 29 (2022) 215–221

References

- [1] Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clin Proc* 2011;86:250–9. doi:10.4065/mcp.2010.0674.
- [2] Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, González-Costello J, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2015;99:616–22. doi:10.1097/TP.000000000000366.
- [3] 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;66:401–14. doi:10.1016/j.jinf.2012.10.028.
- [4] Cassini A, Diaz Högberg L, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Skov Simonsen G, 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;19:56–66. doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
- [5] Morales E, Cots F, Sala M, Comas M, Belvis F, Riu M, et al. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv Res* 2012;12:122. doi:10.1186/1472-6963-12-122.
- [6] Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014;3:32. doi:10.1186/2047-2994-3-32.
- [7] Garner JS, Jarvis WR, Emori TC, Horan TC, Hughes JM, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128–40.
- [8] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268–81. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- [9] Recio R, Viedma E, González-Bodí S, Villa J, Orellana MA, Mancheño-Losa M, et al. Clinical and bacterial characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* affecting the outcome of patients with bacteraemic pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2021;58(6):106450 In Press. doi:10.1016/j.ijantimicag.2021.106450.
- [10] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [11] McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia: II. clinical, laboratory, and therapeutic observations. *Arch Intern Med* 1962;110:856–64.
- [12] Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:7–12.
- [13] Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. [online exclusive article]. *Clin Infect Dis* 2003;37:e154–60. doi:10.1086/379611.
- [14] Mensa J, Barberán J, Soriano A, Linares P, Marco F, Cantón R, Bou G, González Del Castillo J, Maseda E, Azanza JR, Pasquau J, García-Vidal C, Reguera JM, Sousa D, Gómez J, Montejo M, Borges M, Torres A, Alvarez-Lerma F, Salavert M, Zaragoza R, Borges M, Oliver A. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter* 2018;31(1):78–100.
- [15] Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34:634–40. doi:10.1086/338782.
- [16] Sanchez-Diener I, Zamorano L, Peña C, Ocampo-Sosa A, Cabot G, Gómez-Zorrilla S, et al. Weighting the impact of virulence on the outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:351–7. doi:10.1016/j.cmi.2019.06.034.
- [17] Recio R, Mancheño M, Viedma E, Villa J, Orellana MA, Lora-Tamayo J, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* and impact of antimicrobial resistance and bacterial virulence. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64. doi:10.1128/AAC.01759-19.
- [18] Montero MM, Montesinos IL, Knobel H, Molas E, Sorli L, Siverio-Parés A, et al. Risk factors for mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: what is the influence of XDR phenotype on outcomes? *J Clin Med* 2020;9:514. doi:10.3390/jcm9020514.
- [19] Bassetti M, Righi E, Vena A, Graziano E, Russo A, Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care* 2018;24:385–93. doi:10.1097/MCC.0000000000000534.
- [20] Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:79. doi:10.1186/s13756-018-0370-9.
- [21] Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, Marques Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Med Microbiol* 2014;63(Pt 12):1679–87. doi:10.1099/jmm.0.073262-0.
- [22] Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551–61. doi:10.1002/hep.25532.
- [23] Acevedo J, Silva A, Prado V, Fernández J. The new epidemiology of nosocomial bacterial infections in cirrhosis: therapeutical implications. *Hepatol Int* 2012;7:72–9. doi:10.1007/s12072-012-9396-x.
- [24] Friedrich-Rust M, Wanger B, Heupel F, Filmann N, Brodt R, Kempf VA, et al. Influence of antibiotic-regimens on intensive-care unit-mortality and liver-cirrhosis as risk factor. *World J Gastroenterol* 2016;22:4201–10. doi:10.3748/wjg.v22.i16.4201.
- [25] Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol* 2019;70:398–411. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.027.
- [26] Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, Kan J, Hoban A, Hoffman J, et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis* 2012;54:193–8. doi:10.1093/cid/cir813.
- [27] Tartof SY, Kuntz JL, Chen LH, Wei R, Puzniak L, Tian Y, et al. Development and assessment of risk scores for carbapenem and extensive beta-lactam resistance among adult hospitalized patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *JAMA New Open* 2018;1:e183927.
- [28] Voor In 't Holt AF, Severin JA, Lesaffre EMEH, Vos MC. A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2626–37. doi:10.1128/AAC.01758-13.

Anexo 2.



antibiotics



Article

Risk Factors and Outcomes for Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Immunocompromised Patients

Pilar Hernández-Jiménez ^{1,2,*}, Francisco López-Medrano ^{1,2,3}, Mario Fernández-Ruiz ^{1,2,3}, J. Tiago Silva ^{1,2}, Laura Corbella ^{1,2}, Rafael San-Juan ^{1,2,3}, Manuel Lizasoain ^{1,2}, Jazmín Díaz-Regañón ⁴, Esther Viedma ⁵ and José María Aguado ^{1,2,3}

- ¹ Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario “12 de Octubre”, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital “12 de Octubre” (imas12), 28041 Madrid, Spain
- ² Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain
- ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid 28029, Spain
- ⁴ Medical Department, Merk Sharp & Dohme, 28027 Madrid, Spain
- ⁵ Department of Microbiology, Hospital Universitario “12 de Octubre”, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital “12 de Octubre” (imas12), 28041 Madrid, Spain
- * Correspondence: pilihj@hotmail.com; Tel: +34-659537429



Citation: Hernández-Jiménez, P.; López-Medrano, F.; Fernández-Ruiz, M.; Silva, J.T.; Corbella, L.; San-Juan, R.; Lizasoain, M.; Díaz-Regañón, J.; Viedma, E.; Aguado, J.M. Risk Factors and Outcomes for Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Immunocompromised Patients. *Antibiotics* **2022**, *11*, 1459. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111459>

Academic Editors: Silvia Gómez-Zorrilla and Cristina Suarez

Received: 30 September 2022

Accepted: 20 October 2022

Published: 23 October 2022

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) infection often occurs in immunocompromised patients, which also face an increased risk of multidrug-resistant (MDR) bacteria. A deeper knowledge of the risk factors for MDR-PSA infection in this patient population may help to choose appropriate empirical antibiotic therapy. Methods: a single-center case-control (1:2) retrospective study that included 48 patients with immunosuppression developing MDR-PSA infection (cases) and 96 patients also immunocompromised that were infected with non-MDR-PSA (controls) was conducted. Both groups were matched by site of infection, clinical features and type of immunosuppression. Risk factors for MDR-PSA were assessed by logistic regression. Clinical outcomes were also compared between both groups. Results: immunosuppression was due to solid cancer in 63 (43.8%) patients, solid organ transplantation in 39 (27.1%), hematological disease in 35 (24.3%) and other causes in 7 (4.9%). Independent risk factors for MDR-PSA infection were diabetes mellitus (odds ratio [OR]: 4.74; 95% confidence interval [CI]: 1.63–13.79; $p = 0.004$), antibiotic therapy in the previous 3 months (OR: 5.32; 95% CI: 1.93–14.73; $p = 0.001$), previous MDR-PSA colonization (OR: 42.1; 95% CI: 4.49–394.8; $p = 0.001$) and septic shock (OR: 3.73; 95% CI: 1.36–10.21; $p = 0.010$). MDR-PSA cases were less likely to receive adequate empirical therapy (14 [29.2%] vs. 69 [71.9%]; $p < 0.001$). 30-day clinical improvement was less common in MDR-PSA cases (25 [52.1%] vs. 76 [79.2%]; $p = 0.001$). Conclusions: diabetes mellitus, previous MDR-PSA colonization, prior receipt of antibiotics and septic shock acted as risk factors for developing MDR-PSA infections in immunocompromised patients, who have a poorer outcome than those infected with non-MDR-PSA strains.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; multi-drug resistance; immunocompromised

1. Introduction

Despite efforts made to reduce the impact of Gram-negative bacteria (GNB) on immunosuppressed patients (e.g., prophylaxis with quinolone in case of neutropenia), this type of infection continues to be a major challenge to the clinician. In addition, the widespread use of antibiotic prophylaxis and empirical therapy with activity against GNB has contributed to the parallel increase in the rate of multidrug resistance (MDR) [1]. The development of *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) infections is usually related to patient weakness, hospital acquisition, and use of indwelling devices and other invasive procedures [2]. These factors are particularly relevant among immunocompromised patients

Anexo 2.

due to their underlying conditions and frequent contact with healthcare system [3]. For instance, high mortality rates have been reported for PSA infections in cancer patients, particularly when MDR strains are involved [4]. On the other hand, the common receipt of broad-spectrum antibiotics during episodes of febrile neutropenia and other indications of empirical therapy, prolonged antibiotic prophylaxis and invasive procedures are well-established factors contributing to the colonization by MDR-GNB. The higher prevalence of MDR-GNB infection in this patient population, in turn, worsens the prognosis and makes difficult the treatment, which often implies the use of second-line agents with higher toxicity (e.g., polymyxins) [5].

The optimal management of MDR-PSA infection in the immunocompromised host remains poorly defined, due in part to the relative scarcity of dedicated studies with a well-defined comparator group. Determining the extent to which outcomes are impacted by the MDR phenotype of the PSA isolate or the adequacy of therapy is not straightforward in patients with severe underlying conditions and impaired immune response [6]. Therefore, the improvement of therapeutic approaches to MDR-PSA in immunocompromised patients has become a research priority.

The present study was conducted to assess the clinical characteristics, therapeutic management and outcomes in a single-center cohort of immunocompromised patients with MDR-PSA infection. In addition, in order to minimize potential confounding due to baseline conditions, current study analyzed the risk factors for MDR-PSA infection by means of a matched cohort composed of immunocompromised patients that also developed infection due to a PSA isolate with non-MDR phenotype.

2. Material and Methods**2.1. Study Design and Setting**

This study was conducted at the University Hospital “12 de Octubre”, a 1368-bed acute-care institution in Madrid, Spain, which serves as a reference center for critically ill and oncohematological patients in a large population (445,000 in 2018) and has active solid organ transplantation (SOT) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) programs. A retrospective case-control study (1:2 ratio) that included 300 patients admitted to the hospital between January 2012 and December 2017 with MDR-PSA (cases) and non-MDR-PSA infection (controls) was performed [7]. All the patients were followed-up for a minimum of 30 days. The protocol was approved by the local Clinical Research Ethics Committee, as required by the Spanish legislation for single-center retrospective studies.

For the present sub-study, we selected 48 cases and their corresponding 96 controls belonging to one of the following immunocompromised populations: SOT, solid or hematological malignancy under active chemotherapy, and other forms of immunosuppression (rheumatic diseases under immunosuppressive treatment, advanced human immunodeficiency virus [HIV] infection, and other severe primary or secondary immunodeficiencies). The presence of severe neutropenia in the febrile episode (absolute neutrophil count <500 cells/mm³) was recorded as a separate variable. Patients treated with ceftazidime-avibactam or ceftolozane-tazobactam were excluded due to the limited availability of these agents during the study period.

2.2. Matching Criteria

MDR-PSA cases and non-MDR-PSA controls were matched by the type of infection according to three criteria: site of infection, site-specific factors, and patient-specific factors. Site of infection was categorized using the criteria proposed by the Centers for Disease Control and Prevention [8] as follows: pneumonia, upper urinary tract infection (UTI), intra-abdominal infection, skin and soft tissue infection (SSTI), central venous catheter (CVC)-related bacteremia, and bacteremia of unknown origin (i.e., primary bacteremia). Site-specific factors were previous invasive procedures (e.g., catheter replacement or urinary/biliary derivation), presence of indwelling urinary catheter, and presence of other

Anexo 2.

types of devices (CVC, orotracheal tube, or biliary prosthesis). Patient-specific factors recorded were related to underlying comorbidities and causes of immunosuppression.

2.3. Study Variables and Definitions

Basic demographics; Charlson Comorbidity index (CCI) [9] and McCabe-Jackson score [10]; major comorbidities (diabetes mellitus, cardiovascular, respiratory, liver [Child-Turcotte-Pugh class B-C cirrhosis] and renal disease); type of immunosuppression; infection severity (assessed by the Pitt's bacteremia score [11] and development of sepsis [i.e., life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection] or septic shock [sepsis with persisting hypotension requiring vasopressors to maintain mean arterial pressure ≥ 65 mmHg and/or serum lactate level >2 mmol/L despite adequate volume resuscitation] at the time of blood culture collection); presence of indwelling devices in place; length of hospitalization before the episode of MDR-PSA infection; results of antimicrobial susceptibility testing (AST); and empirical and targeted treatment administered (type of agent, use of combination therapy, use of extended-infusion dosing and duration); and outcomes were obtained from electronic medical records and laboratory databases by means of a standardized case report form.

Hospital and intensive care unit (ICU) admission and surgical intervention within the previous 30 days were also recorded, as well as the receipt of antibiotic therapy or history of colonization or infection with MDR-PSA or other MDR-GNB, extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the preceding 3 months. Hospital-acquired infection was defined as that developed beyond 48 h from admission. History of previous MDR colonization was assessed in both surveillance samples (inguinal, rectal or nasal swabs) or clinical samples.

Complications recorded comprised the development of breakthrough (i.e., persistent bacteremia beyond 10 days after the initiation of appropriate therapy) or relapsing bacteremia (within 60 days from the end of therapy), requirement for invasive therapeutic procedures (e.g., surgical or radiologically guided drainage of collections), *Clostridioides difficile* infection, digestive tract perforation, septic thrombophlebitis, pneumonia, empyema, need for catheter removal, secondary abscesses, thromboembolic or hemorrhagic events, invasive fungal infections, drug-related toxicity, and ICU admission during the index hospitalization.

Outcomes including clinical improvement (defined by the resolution of all infection-attributable symptoms and signs by the end of treatment), probability of being discharged alive by day 30, and length of hospital stay (defined as the time interval in days between the calendar date of the positive index culture and the time of hospital discharge), were analyzed. Microbiological cure could not be assessed due to inconsistent collection of follow-up cultures.

Multidrug resistance was defined as the presence of non-susceptibility (i.e., resistance) to at least one agent in ≥ 3 antimicrobial categories (aminoglycosides; antipseudomonal carbapenems, cephalosporins and penicillin/ β -lactamase inhibitors; monobactams; fluoroquinolones; and polymyxins). The presence of intrinsic resistance was not taken into account to categorize a given isolate as MDR [12]. Adequate empirical antibiotic treatment was considered if at least one agent to which the isolate showed susceptibility in vitro was administered (at the appropriate dose and frequency) within the first 24 h after the sampling of the index culture. Adequate targeted therapy was considered according to the AST results once available. Combination therapy required that at least two active agents were concurrently administered for ≥ 24 h.

2.4. Statistical Analysis

Quantitative data were shown as the mean \pm standard deviation (SD) or the median with interquartile ranges (IQR). Qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies. The Student's t-test was used for normally distributed variables, whereas the Wilcoxon rank-sum test was applied to those with a non-normal distribution.

Anexo 2.

Categorical variables were compared with the χ^2 test or Fisher’s exact, as required. Logistic regression models were constructed to explore independent factors associated to MDR-PSA infection. Univariate analyses were separately performed for each risk factor to ascertain the corresponding odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). Variables with a *p* value values ≤ 0.2 at the univariate level were included in the regression models. The most parsimonious model was selected. All statistical analyses were performed using the Stata Statistical Software (StataCorp LLC. 2017: Release 15. College Station, TX, USA).

3. Results

3.1. Study Cohort

Overall, 144 immunocompromised patients were included (48 MDR-PSA cases and 96 non-MDR-PSA controls), whose demographics and clinical characteristics are detailed in Tables 1 and 2. There were no significant differences between cases and controls in terms of patient age or comorbidity burden as assessed by the median CCI. Most patients had been admitted from home, although the index episode of infection was more likely to be hospital-acquired in MDR-PSA cases than in non-MDR-PSA controls (27 [40.9%] vs. 21 [26.9%]; *p* = 0.07). Cases also had a non-significant trend towards a longer hospital stay until the onset of infection (17.3 \pm 34.5 vs. 9.8 \pm 21.2 days; *p* = 0.11).

Table 1. Comparison of demographics and baseline patient characteristics of MDR-PSA cases and non-MDR-PSA controls.

| Variable | MDR-PSA Cases (<i>n</i> = 48) | Non-MDR-PSA Controls (<i>n</i> = 96) | <i>p</i> |
|--|-----------------------------------|--|----------|
| Age, years (mean \pm SD) | 62.8 \pm 15.6 | 65.5 \pm 14.1 | 0.295 |
| Male gender, <i>n</i> (%) | 32 (66.7) | 73 (76.0) | 0.23 |
| Patient origin at admission, <i>n</i> (%) | | | 0.707 |
| Home | 47 (97.9) | 94 (97.9) | |
| Long-term care facility | 0 (0.0) | 2 (2.1) | |
| Other | 1 (2.1) | 0 (0.0) | |
| Hospital-acquired infection, <i>n</i> (%) | 27 (40.9) | 21 (26.9) | 0.076 |
| Charlson Comorbidity index, median (IQR) | 3.5 (2–6) | 3 (2–6) | 0.98 |
| McCabe-Jackson score, <i>n</i> (%) | | | 0.31 |
| Rapidly fatal (<3 months) | 5 (10.4) | 5 (5.2) | |
| Ultimately fatal (3 months to 5 years) | 28 (58.3) | 51 (53.1) | |
| Non-fatal (>5 years) | 15 (31.25) | 40 (41.7) | |
| Underlying disease, <i>n</i> (%) | | | |
| Diabetes mellitus | 18 (13.3) | 22 (22.92) | 0.066 |
| No target organ damage | 15 (31.3) | 15 (15.6) | 0.03 |
| Target organ damage | 3 (6.3) | 7 (7.3) | 1.000 |
| Chronic lung disease | 3 (6.3) | 10 (10.4) | 0.544 |
| Coronary heart disease | 8 (16.7) | 8 (8.3) | 0.134 |
| Other heart disease | 5 (10.4) | 10 (10.4) | 1.000 |
| Peripheral arterial disease | 4 (8.3) | 4 (4.2) | 0.441 |
| Cerebrovascular disease | 2 (4.2) | 2 (2.1) | 0.601 |
| Chronic kidney disease | 18 (37.5) | 36 (37.5) | 1.000 |
| Liver cirrhosis | 4 (8.3) | 4 (4.2) | 0.441 |
| HIV infection | 2 (4.2) | 3 (3.1) | 1.000 |
| Type of immunosuppression, <i>n</i> (%) | | | 0.710 |
| Solid organ transplantation | 14 (29.2) | 25 (26.0) | |
| Hematological malignancy | 13 (27.1) | 22 (22.9) | |
| Solid cancer | 18 (37.5) | 45 (46.9) | |
| Other ^a | 3 (6.3) | 4 (4.2) | |
| Neutropenia, <i>n</i> (%) | 9 (18.75) | 15 (15.63) | 0.635 |
| Previous hospital admission, <i>n</i> (%) ^b | 18 (37.5) | 26 (27.1) | 0.201 |
| Previous ICU admission, <i>n</i> (%) ^b | 2 (4.2) | 3 (3.1) | 1.000 |

Anexo 2.

Table 1. Cont.

| Variable | MDR-PSA Cases (n = 48) | Non-MDR-PSA Controls (n = 96) | p |
|--|---------------------------|----------------------------------|--------|
| Previous surgical intervention, n (%) ^b | 8 (16.7) | 9 (9.4) | 0.201 |
| Previous receipt of antibiotics, n (%) ^c | 39 (81.3) | 41 (42.7) | <0.001 |
| Previous surveillance for MDR colonization, n (%) ^c | 26 (54.2) | 35 (36.5) | 0.043 |
| Previous MDR colonization, n (%) ^c | 18 (37.5) | 12 (12.5) | <0.001 |
| Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 (2.1) | 1 (1.0) | 1.000 |
| ESBL-producing Enterobacterales | 2 (4.2) | 4 (4.2) | 1.000 |
| MDR <i>Klebsiella</i> spp. | 2 (4.2) | 2 (2.1) | 0.601 |
| MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 16 (33.3) | 2 (2.1) | <0.001 |

ESBL: extended spectrum β-lactamase; HIV: human immunodeficiency virus; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; MDR-PSA: multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; OR: odds ratio; SD: standard deviation.
^a Includes rheumatic diseases under immunosuppressive treatment, advanced HIV infection, and other severe primary or secondary immunodeficiencies. ^b Within the 30 days preceding the index hospitalization. ^c Within the 3 months preceding the index hospitalization.

Table 2. Comparison of clinical characteristics of infectious episodes in MDR-PSA cases and non-MDR-PSA controls.

| Variable | MDR-PSA Cases (n = 48) | Non-MDR-PSA Controls (n = 96) | p |
|--|---------------------------|----------------------------------|-------|
| Previous hospital stay, days (mean ± SD) ^a | 17.3 ± 34.5 | 9.8 ± 21.2 | 0.11 |
| Invasive procedures or indwelling catheters in site, n (%) | 27 (56.3) | 46 (47.9) | 0.346 |
| Bladder catheter | 22 (45.8) | 35 (36.5) | |
| CVC | 4 (21.1) | 9 (25.7) | |
| Biliary tract prosthesis | 1 (5.3) | 2 (5.7) | |
| Site of infection, n (%) | | | 1.000 |
| Upper urinary tract infection | 25 (52.1) | 50 (52.1) | |
| Non-urinary catheter-related | 12 (25.0) | 22 (22.9) | |
| Urinary catheter-related | 13 (27.1) | 28 (29.2) | |
| Febrile neutropenia | 7 (14.6) | 14 (14.6) | |
| Non-ventilator-associated pneumonia | 4 (8.3) | 8 (8.3) | |
| Ventilator-associated pneumonia | 1 (2.1) | 2 (2.1) | |
| Primary bacteremia | 4 (8.3) | 8 (8.3) | |
| Intraabdominal infection | 2 (4.2) | 4 (4.2) | |
| Biliary tract infection | 3 (6.3) | 6 (6.3) | |
| Skin and soft tissue infection | 1 (2.1) | 2 (2.1) | |
| CVC-related bacteremia | 1 (2.1) | 2 (2.1) | |
| Overall bacteremia, n (%) | 13 (27.1) | 25 (26.0) | 0.894 |
| Clinical presentation, n (%) | | | |
| Sepsis | 44 (91.7) | 82 (85.4) | 0.285 |
| Septic shock | 19 (39.6) | 16 (16.7) | 0.003 |
| Pitt's bacteremia score, n (%) | | | 0.234 |
| <2 points | 24 (50.0) | 58 (60.4) | |
| ≥2 points | 24 (50.0) | 38 (39.6) | |

CVC: central venous catheter; MDR-PSA: multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; OR: odds ratio; SD: standard deviation. ^a Until diagnosis of PSA infection in the index hospitalization.

Causes of immunosuppression included solid cancer (63/144 patients [43.8%]), SOT (39/144 [27.1%]), hematological malignancy (35/144 [24.3%]), and other conditions (7/144 [4.9%]) (Table 1). The MDR-PSA group had higher frequency of prior colonization or infection with MDR bacteria (18 [37.5%] vs. 12 [12.5%]; $p < 0.001$). In detail, statistical significance was restricted to the previous isolation of MDR-PSA (16 [33.3%] vs. 2 [2.1%]; $p < 0.001$). Surveillance samples were more commonly obtained among MDR-PSA cases (26 [54.2%] vs. 35 [36.5%]; $p = 0.043$). To assess the potential selection bias resulting from between-group differences in the frequency of active surveillance for MDR colonization, we performed a sensitivity analysis restricted to patients with previous screening cultures.

Anexo 2.

No significant differences were found in the prevalence of MDR colonization data between cases and controls in this subanalysis (54.6% vs. 45.5%; $p = 0.16$).

Hospital admission within the preceding 30 days was recorded in 18 (37.5%) MDR-PSA cases and 26 (27.1%) controls ($p = 0.201$). There were no significant differences regarding previous ICU stay or surgical intervention either. However, the receipt of antibiotic therapy in the previous 3 months was significantly more common for MDR-PSA cases (39 [81.3%] vs. 41 [42.7%]; $p < 0.001$) (Table 1).

Types of infection comprised upper UTI (75 patients [52.1%]), febrile neutropenia (either in form of neutropenic enterocolitis or without an apparent source) (21 [14.69%]), non-ventilator-associated pneumonia (12 [8.39%]), primary bacteremia (12 [8.39%]), biliary tract infection (9 [6.29%]), intraabdominal infection (6 [4.2%]), CVC-related bacteremia (3 [2.1%]), ventilator-associated pneumonia (3 [2.1%]), and SSTI (3 [2.1%]). About one-quarter of patients developed bacteremia, with no significant differences between cases and controls ($p = 0.894$). Therefore, matching for site of infection was well balanced in both groups (Table 2).

There were no differences between regarding the presence of indwelling catheters (27 [56.3%] vs. 46 [47.9%] for MDR-PSA cases and non-MDR-PSA controls, respectively; $p = 0.346$). In this case, 41 (55%) patients had a urinary catheter in place at the onset of infection, and the infection was related to urinary tract manipulation in 23 (56%) patients (4 [16%] cases vs. 19 [38%] controls; $p = 0.051$) (Table 2).

3.2. Results of AST

MDR-PSA isolates shown in vitro resistance to carbapenems in 37 (77.1%) cases, including an extensively drug-resistant (XDR) phenotype in 6 (12.5%). According to the major classes of antipseudomonal agents (Table S1), 39 (81.3%) MDR-PSA isolates were susceptible to aztreonam, 22 (45.8%) to amikacin, 11 (22.9%) to meropenem, 7 (14.6%) to ceftazidime, and 5 (10.4%) to cefepime. In vitro susceptibility rates to quinolones, piperacillin-tazobactam and imipenem were below 7%, whereas all isolates remained susceptible to colistin.

3.3. Clinical Presentation and Therapeutic Management

Clinical presentation as sepsis was common in both MDR-PSA cases and non-MDR-PSA controls (44 [91.7%] vs. 92 [85.4%]; $p = 0.285$), although septic shock was more commonly observed in the former group (19 [39.6%] vs. 16 [16.7%]; $p = 0.003$). There were no differences in the Pitt's bacteremia score (Table 2).

Empirical therapy comprising at least one agent with potential antipseudomonal activity was administered in 37 (77.1%) cases and 72 (75.0%) controls ($p = 0.784$). Adequate empirical antibiotic treatment according to the AST results, however, was less likely in the MDR-PSA group (14 [29.2%] vs. 69 [71.9%]; $p < 0.001$). No differences were observed between MDR-PSA and non-MDR-PSA groups in the use of combination therapy (21 [43.8%] vs. 33 [34.3%]; $p = 0.316$) or extended infusion (8 [16.7%] vs. 9 [9.4%]; $p = 0.218$).

Targeted therapy was deemed to be adequate in 38 (79.2%) MDR-PSA cases and 85 (88.5%) controls ($p = 0.133$). As expected, colistin-based regimens were more commonly used in the MDR-PSA group (15 [31.3%] vs. 1 [1.0%]; $p < 0.001$). Targeted combination therapy (17 [35.4%] vs. 18 [18.8%]; $p = 0.028$) and extended-infusion dosing (22 [45.8%] vs. 2 [2.1%]; $p < 0.001$) were also more common among MDR-PSA cases, which received a shorter course of therapy (11.7 [95% CI: 9.6–13.9] versus 15.6 [95% CI 13.5–17.2]; $p = 0.012$).

3.4. Risk Factors for MDR-PSA Infection

In the univariate analysis, the following risk factors for MDR-PSA infection were identified: diabetes mellitus without target organ damage (OR: 2.45; 95% CI: 1.08–5.59; $p = 0.033$), receipt of antibiotic therapy within the previous 3 months (OR: 5.81; 95% CI: 2.53–13.33; $p < 0.001$), previous surveillance for MDR colonization (OR: 2.06; 95% CI: 1.02–4.16; $p = 0.043$), previous colonization by MDR bacteria (OR: 4.2; 95% CI: 1.81–9.74;

Anexo 2.

$p < 0.001$) and MDR-PSA (OR: 23.5; 95% CI: 5.12–107.8; $p < 0.001$), and clinical presentation as septic shock (OR: 3.28; 95% CI: 1.49–7.21; $p = 0.003$).

In the multivariate model the presence of diabetes mellitus (adjusted OR [aOR]: 4.74; 95% CI: 1.63–13.79; $p = 0.004$), previous antibiotic therapy (aOR: 5.32, 95% CI: 1.93–14.73; $p = 0.001$), previous MDR-PSA colonization (aOR: 42.1; 95% CI: 4.49–394.8; $p = 0.001$), and septic shock (aOR: 3.73; 95% CI: 1.36–10.21; $p = 0.010$) emerged as independent risk factors (Table 3).

Table 3. Univariate and multivariate analysis of risk factors associated with MDR-PSA infection.

| Variable | Univariate | | | Multivariate | | |
|--|------------|------------|--------|--------------|------------|-------|
| | OR | 95% CI | p | aOR | 95% CI | p |
| Diabetes mellitus with no target organ damage | 2.45 | 1.08–5.59 | 0.033 | 4.74 | 1.63–13.79 | 0.004 |
| Previous receipt of antibiotics | 5.81 | 2.53–13.33 | <0.001 | 5.32 | 1.93–14.73 | 0.001 |
| Previous surveillance for MDR colonization | 2.06 | 1.02–4.16 | 0.043 | 1.29 | 0.48–3.43 | 0.616 |
| Previous MDR colonization | 4.2 | 1.81–9.74 | <0.001 | 0.29 | 0.05–1.64 | 0.161 |
| Previous MDR <i>P. aeruginosa</i> colonization | 23.5 | 5.12–107.8 | <0.001 | 42.1 | 4.49–394.8 | 0.001 |
| Septic shock at diagnosis | 3.28 | 1.49–7.21 | 0.003 | 3.73 | 1.36–10.21 | 0.010 |

aOR: Adjusted Odds Ratio; CI: Confidence Interval; MDR: Multi-Drug Resistance; OR: Odds Ratio.

3.5. Complications and Outcomes

The occurrence of any type of complication during the index hospitalization was more common among MDR-PSA cases than non-MDR-PSA controls (14 [29.2%] vs. 11 [11.5%]; $p = 0.008$). In detail, *C. difficile* infection was more common in the former group (5 [10.4%] vs. 1 [1.0%]; $p = 0.016$). The rates of both overall (26 [54.2%] vs. 78 [81.3%]; $p = 0.001$) and 30-day clinical improvement (25 [52.1%] vs. 76 [79.2%]; $p = 0.001$) were significantly lower in MDR-PSA cases, as was the probability of being discharged alive by day 30 (17 [35.4%] vs. 61 [63.5%]; $p = 0.001$). On the other hand there were no significant differences in the length of hospital stay or the time to clinical improvement (Table 4).

Table 4. Complications during the index hospitalization and outcomes in MDR-PSA cases and non-MDR-PSA controls.

| Variable | MDR-PSA Cases (n = 48) | Non-MDR-PSA Controls (n = 96) | p |
|--|---------------------------|----------------------------------|-------|
| Any complication, n (%) | 14 (29.2) | 11 (11.5) | 0.008 |
| Secondary bacteremia | 4 (8.3) | 2 (2.1) | 0.095 |
| Requirement of invasive procedure | 4 (8.3) | 3 (3.1) | 0.171 |
| <i>Clostridioides difficile</i> infection | 5 (10.4) | 1 (1.0) | 0.016 |
| Digestive perforation | 1 (2.8) | 1 (1.0) | 1.000 |
| Septic thrombophlebitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | – |
| Secondary pneumonia | 4 (8.33) | 5 (5.21) | 0.481 |
| Other complications | | | |
| Secondary abscess due to <i>P. aeruginosa</i> | 2 (4.2) | 5 (5.2) | 1.000 |
| Thromboembolic or hemorrhagic event | 2 (4.2) | 6 (6.3) | 0.719 |
| Invasive fungal infection | 0 (0.0) | 3 (3.1) | 0.551 |
| Non- <i>Pseudomonas</i> secondary infection | 3 (6.3) | 3 (3.1) | 0.4 |
| Treatment-emergent adverse event, n (%) | 3 (6.3) | 5 (5.2) | 1.000 |
| Requirement of ICU admission during the index hospitalization, n (%) | 14 (29.2) | 22 (22.9) | 0.414 |
| Clinical improvement, n (%) | 26 (54.2) | 78 (81.3) | 0.001 |
| Time until clinical improvement, days (median [IQR]) | 11.5 (8–15) | 12 (8–16) | 0.701 |
| 30-day clinical improvement, n (%) | 25 (52.1) | 76 (79.2) | 0.001 |
| Discharged alive by day 30, n (%) | 17 (35.4) | 61 (63.5) | 0.001 |
| Length of hospital admission, days (mean [95% CI]) | 19 (12–27) | 19 (15–23) | 0.93 |

CI: confidence interval; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; MDR-PSA: multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; SD: standard deviation.

Anexo 2.**4. Discussion**

Infections due to MDR-PSA are an emerging threat for highly susceptible immunocompromised patients in a setting of global increase in multidrug resistance. Few studies, however, have been specifically focused on the clinical characteristics, predisposing factors and outcomes of MDR-PSA infection in this patient population [13,14]. The present case-control reveals that the presence of diabetes mellitus, the receipt of antibiotic treatment in the previous months, prior colonization by MDR-PSA, and the clinical presentation as septic shock should raise the suspicion of MDR-PSA involvement and prompt the early initiation of empirical antipseudomonal therapy in the immunocompromised host. Our experience also suggests a poorer outcome of episodes due to MDR-PSA isolates as compared to the non-MDR counterparts.

The independent impact observed for diabetes mellitus would point to a patient-related susceptibility to MDR-PSA infection beyond immune impairment. A recent meta-analysis has also reported that non-immunocompromised patients with type 2 diabetes are more prone to develop infections due to resistant bacteria in comparison to diabetes-free individuals [15]. Regarding previous MDR-PSA colonization and antibiotic therapy, both are well-established risk factors for MDR infections in the general population [16] and in specific types of immunocompromised patients—such as SOT [17] or HSCT recipients [18]—and once again emphasize the importance of assessing the patient's history on an individual basis to inform the choice of antibiotic therapy. In fact, we observed significant differences between study groups in the appropriateness of empirical treatment, which was deemed adequate in less than a third of the MDR-PSA cases in contrast with more than two thirds of the non-MDR-PSA controls. Neither empirical combination therapy nor extended-infusion dosing regimens were commonly used (less than 50% and 20% of cases or controls, respectively), which could have negatively impacted on the probability of therapeutic success [19].

Septic shock at infection onset was identified as an independent predictor of MDR-PSA involvement, in line with previous studies reporting an association with higher severity of illness [20,21]. This finding would reflect a greater virulence of the MDR strains or an earlier clinical deterioration due to the delay in adequate treatment. We also found that the probability of clinical improvement or being discharged alive by day 30 since infection onset days was lower for the MDR-PSA group, even despite adequate matching for infection site, previous invasive procedures, major comorbidities and type of immunosuppression. This would support the hypothesis of a poorer prognosis associated to MDR-PSA [22]. Interestingly, it has been proposed that bacteremic SOT recipients under long-term immunosuppression may have a survival advantage over immunocompetent patients due to the modulation of the inflammatory response [23,24]. Patients with MDR-PSA infection also presented greater number of complications during the index episode of hospitalization, mainly driven by an increased risk of *C. difficile* infection.

The phenotypic profile of the included MDR-PSA isolates was representative of our institution during the study period, characterized by high resistance rates to carbapenems (25–45%) and aminoglycosides (20–45%) and VIM (Verona integron-borne metallo- β -lactamase) and GES (Guiana extended-spectrum β -lactamase) as the predominant carbapenemases in a high-endemicity setting for ST175 and ST235 high-risk clones [25]. Not unexpectedly, a sizeable proportion of imipenem-resistant isolates were still susceptible to meropenem (susceptibility rates of 6.3% and 22.9%, respectively), which would reflect the role of the loss of OprD or mutations in the promoter region of the *oprD* gene [26]. It underlies the importance of knowing the local epidemiology to guide the design of empirical regimen.

The main strength of the present study is its case-control design with a 1:2 matching by relevant patient- and infection-related variables. Such an approach has been rarely applied in previous studies due to its complexity and the need of large numbers, and it was chosen in order to minimize residual confounding due to imbalances in baseline patient characteristics.

Anexo 2.

On the other hand, a number of limitations merit consideration. The single-center nature hampers the generalization of the results to different epidemiological scenarios. We have assembled a representative cohort of immunocompromised patients with PSA infection in daily practice, although the predominant syndrome by far was UTI (52.1% of all episodes), which also limits extrapolation to other more complex infections. In this line, only about one quarter of the patients had bacteremia. Newer antipseudomonal agents (such as ceftolozane-tazobactam or ceftazidime-avibactam) were not represented. Finally, the frequency of previous surveillance for MDR-GNB was unbalanced between cases and controls.

5. Conclusions

MDR-PSA infections in the immunocompromised host entails a poorer prognosis as compared to episodes due to non-MDR strains. The presence of patient-related (diabetes mellitus, previous receipt of antibiotics and MDR-PSA colonization in the preceding months) and infection-related factors (septic shock at infection onset) should prompt the initiation of adequate antipseudomonal empirical therapy in this population guided by local epidemiology at each center. The present experience supports the use of MDR colonization surveillance cultures for predicting the occurrence of MDR-PSA in immunocompromised patients.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/antibiotics11111459/s1>, Table S1. Phenotypic antibiotic susceptibility patterns in isolates obtained from MDR-PSA cases and non-MDR-PSA controls.

Author Contributions: Main authors (P.H.-J., F.L.-M., M.F.-R. and J.M.A.) made substantial contributions to the conception and design, acquisition of data, analysis, and interpretation of data. All authors (P.H.-J., F.L.-M., M.F.-R., J.T.S., L.C., R.S.-J., M.L., J.D.-R., E.V. and J.M.A.) took part in drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and agreed to submit to the current journal. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The present study was sponsored and funded by MSD. This work was also supported by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spanish Ministry of Science and Innovation—co-financed by the European Development Regional Fund “A way to achieve Europe” and by the European Social Fund (ESF) “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.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Clinical Research Ethics Committee of our institution (Instituto de Investigación Sanitariaimas12, Hospital Universitario 12 de Octubre, ref.:18/351).

Informed Consent Statement: The informed written consent requirement was waived due to the retrospective and observational nature of this study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available in the article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Falagas, M.; Kopterides, P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review of the literature. *J. Hosp. Infect.* **2006**, *64*, 7–15. [CrossRef]
2. Callejas-Díaz, A.; Fernández-Pérez, C.; Ramos-Martínez, A.; Muñoz-Rubio, E.; Sánchez-Romero, I.; Núñez, J.A.V. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in a tertiary hospital: Mortality and prognostic factors. *Med. Clínica* **2019**, *152*, 83–89. [CrossRef] [PubMed]
3. Bodro, M.; Sabé, N.; Tubau, F.; Lladó, L.; Baliellas, C.; González-Costello, J.; Cruzado, J.M.; Carratalà, J. Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation* **2015**, *99*, 616–622. [CrossRef] [PubMed]
4. Kara Ali, R.; Surme, S.; Balkan, I.I.; Salihoglu, A.; Sahin Ozdemir, M.; Ozdemir, Y.; Mete, B.; Can, G.; Ar, M.C.; Tabak, F.; et al. An eleven-year cohort of bloodstream infections in 552 febrile neutropenic patients: Resistance profiles of Gram-negative bacteria as a predictor of mortality. *Ann. Hematol.* **2020**, *99*, 1925–1932. [CrossRef] [PubMed]

Anexo 2.

5. Righi, E.; Peri, A.M.; Harris, P.N.A.; Willan, A.; Liborio, M.; Lane, S.W.; Paterson, D.L. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: Systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **2017**, *72*, 668–677. [[CrossRef](#)]
6. Vardakas, K.Z.; Rafailidis, P.I.; Konstantelias, A.A.; Falagas, M.E. 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*, 401–414. [[CrossRef](#)]
7. Hernández-Jiménez, P.; López-Medrano, F.; Fernández-Ruiz, M.; Silva, J.T.; Corbella, L.; San-Juan, R.; Ruiz-Ruigómez, M.; Lizasoain, M.; Rodríguez-Goncer, I.; Díaz-Regañón, J.; et al. Derivation of a score to predict infection due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A tool for guiding empirical antibiotic treatment. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **2022**, *29*, 215–221. [[CrossRef](#)]
8. Garner, J.S.; Jarvis, W.R.; Emori, T.G.; Horan, T.C.; Hughes, J.M. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am. J. Infect. Control* **1988**, *16*, 128–140. [[CrossRef](#)]
9. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* **1987**, *40*, 373–383. [[CrossRef](#)]
10. McCabe, W.R.; Jackson, G.G. Gram-Negative Bacteremia: II. Clinical, Laboratory, and Therapeutic Observations. *Arch. Intern. Med.* **1962**, *110*, 856–864. [[CrossRef](#)]
11. Chow, J.W.; Yu, V.L. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: A commentary. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1999**, *11*, 7–12. [[CrossRef](#)]
12. Magiorakos, A.-P.; Srinivasan, A.; Carey, R.B.; Carmeli, Y.; Falagas, M.E.; Giske, C.G.; Harbarth, S.; Hindler, J.F.; Kahlmeter, G.; Olsson-Liljequist, B.; et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 268–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Tofas, P.; Samarkos, M.; Piperaki, E.-T.; Kosmidis, C.; Triantafyllopoulou, I.-D.; Kotsopoulou, M.; Pantazatou, A.; Perlorentzou, S.; Poulli, A.; Vagia, M.; et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in patients with hematologic malignancies: Risk factors, treatment and outcome. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2017**, *88*, 335–341. [[CrossRef](#)]
14. Samonis, G.; Vardakas, K.Z.; Kofteridis, D.P.; Dimopoulou, D.; Andrianaki, A.M.; Chatzinikolaou, I.; Katsanevaki, E.; Maraki, S.; Falagas, M.E. Characteristics, risk factors and outcomes of adult cancer patients with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection* **2014**, *42*, 721–728. [[CrossRef](#)]
15. Carrillo-Larco, R.M.; Anza-Ramírez, C.; Saal-Zapata, G.; Villarreal-Zegarra, D.; Zafra-Tanaka, J.H.; Ugarte-Gil, C.; Bernabé-Ortiz, A. Type 2 diabetes mellitus and antibiotic-resistant infections: A systematic review and meta-analysis. *J. Epidemiol. Community Health* **2021**, *76*, 75–84. [[CrossRef](#)]
16. Raman, G.; Avendano, E.E.; Chan, J.; Merchant, S.; Puzniak, L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2018**, *7*, 794. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Silva, J.T.; Fernández-Ruiz, M.; Aguado, J.M. Multidrug-resistant Gram-negative infection in solid organ transplant recipients: Implications for outcome and treatment. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2018**, *31*, 499–505. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Heidenreich, D.; Kreil, S.; Nolte, F.; Hofmann, W.K.; Miethke, T.; Klein, S.A. Multidrug-resistant organisms in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Eur. J. Haematol.* **2017**, *98*, 485–492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Bassetti, M.; Vena, A.; Croxatto, A.; Righi, E.; Guery, B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* **2018**, *7*, 212527. [[CrossRef](#)]
20. Montero, M.M.; Sala, M.; Riú, M.; Belvis, F.; Salvado, M.; Grau, S.; Horcajada, J.P.; Alvarez-Lerma, F.; Terradas, R.; Orozco-Levi, M.; et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study. *Eur. J. Clin. Microbiol.* **2010**, *29*, 335–339. [[CrossRef](#)]
21. Palavutitotai, N.; Jitmuang, A.; Tongsai, S.; Kiratisin, P.; Angkasekwinai, N. Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0193431. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Aloush, V.; Navon-Venezia, S.; Seigman-Igra, Y.; Cabili, S.; Carmeli, Y. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 43–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Kalil, A.C.; Syed, A.; Rupp, M.E.; Chambers, H.; Vargas, L.; Maskin, A.; Miles, C.D.; Langnas, A.N.; Florescu, D.F. Is Bacteremic Sepsis Associated with Higher Mortality in Transplant Recipients than in Nontransplant Patients? A Matched Case-Control Propensity-Adjusted Study. *Clin. Infect. Dis.* **2015**, *60*, 216–222, Erratum in *Clin. Infect. Dis.* **2015**, *60*, 1590. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Malinis, M.; Mawhorter, S.D.; Jain, A.; Shrestha, N.; Avery, R.K.; Van Duin, D. *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Solid Organ Transplant Recipients: Evidence for improved survival when compared with nontransplant patients. *Transplantation* **2012**, *93*, 1045–1050. [[CrossRef](#)]
25. Recio, R.; Sánchez-Diener, I.; Viedma, E.; Meléndez-Carmona, M.; Villa, J.; Orellana, M.; Mancheño, M.; Juan, C.; Zamorano, L.; Lora-Tamayo, J.; et al. Pathogenic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia isolates in a high-endemicity setting for ST175 and ST235 high-risk clones. *Eur. J. Clin. Microbiol.* **2020**, *39*, 671–678. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Kiani, M.; Astani, A.; Eslami, G.; Khaledi, M.; Afkhami, H.; Rostami, S.; Zarei, M.; Rezaei Khozani, N.; Zandi, H. Upstream region of OprD mutations in imipenem-resistant and imipenem-sensitive *Pseudomonas* isolates. *AMB Express* **2021**, *11*, 82. [[CrossRef](#)]

Anexo 3. Cuaderno de recogida de datos sobre el que ha sido diseñada la base de datos *web* con el *software* REDCap. Captura de pantalla de la primera sección de datos: inclusión del paciente. Tablas con variables del resto de secciones de la base de datos y definiciones.

PATIENT DATA
Editing existing No. Paciente 1.

No. Paciente 1

Caso-Control Control Caso 1 Caso 2 reset

ID Caso-Control

Fecha de nacimiento D-M-Y
dd-mm-aaaa

Sexo M F reset

Origen del paciente reset
 Domicilio Residencia de ancianos Hospital de crónicos Otros

Los siguientes CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEBEN ser contestados como **SÍ para que paciente sea incluido en el ensayo:**

- Paciente >= 18 años SI No reset
- Infección confirmada por cultivo de *Pseudomonas aeruginosa* en el periodo determinado de estudio SI No reset
- Seguimiento mínimo de 30 días SI No reset

Los siguientes CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEBEN ser contestados como **NO para que el paciente sea incluido en el ensayo:**

- Traslado de otro centro con diagnóstico de *Pseudomonas aeruginosa* SI No reset
- Traslado con Ceftolozano-tazobactam SI No reset
- No disponer de datos diagnósticos, normalización y seguimiento a 30 días SI No reset

Form Status

Complete? reset

| | Tipo de variable | Formato | Recogido si |
|--|------------------|--------------------------------|-------------|
| DATOS DEL PACIENTE | | | |
| n.º paciente | cuantitativo | numérico | Todos |
| Fecha de nacimiento | fecha | dd/mm/yyyy | Todos |
| Sexo | cualitativo | M / F | Todos |
| DATOS DEL EPISODIO Y DEMOGRÁFICOS | | | |
| Fecha de ingreso del episodio | fecha | dd/mm/yyyy | Todos |
| Ingreso hospitalario reciente (últimos 30 días) | cualitativo | Si / No | todos |
| Índice pronóstico de morbilidad McCabe-Jackson | cualitativo | <3 meses / 3m-5 años / >5 años | todos |
| Índice de morbilidad de Charlson (12+13+14+15+16+17+18+19) | Sumatorio | numérico | todos |
| Infarto de miocardio | cualitativo | Si / No | todos |
| Insuficiencia cardiaca | cualitativo | Si / No | todos |
| Enfermedad arterial periférica | cualitativo | Si / No | todos |
| Enfermedad cerebrovascular | cualitativo | Si / No | todos |
| Demencia | cualitativo | Si / No | todos |
| EPOC diagnosticado | cualitativo | Si / No | todos |
| Enfermedad del tejido conectivo | cualitativo | Si / No | todos |
| Enfermedad ulcerosa gástrica | cualitativo | Si / No | todos |
| Enfermedad hepática leve (sin HTPortal, incluye hepatitis crónica) | cualitativo | Si / No | todos |
| Diabetes sin lesión de órgano diana | cualitativo | Si / No | todos |
| Diabetes con lesión de órgano diana | cualitativo | Si / No | todos |
| Hemiplejia residual tras ACVA | cualitativo | Si / No | todos |
| Enfermedad renal mod-grave (Ccr <60 por CKD-EPI) | cualitativo | Si / No | todos |
| cáncer <5 años diagnóstico, sin metástasis | cualitativo | Si / No | todos |
| Leucemia aguda o crónica | cualitativo | Si / No | todos |
| Linfoma | cualitativo | Si / No | todos |
| Enfermedad hepática moderada-grave (HTPortal, Child>B) | cualitativo | Si / No | todos |
| cáncer metastásico | cualitativo | Si / No | todos |

| | | | |
|---|-------------|------------------|-------------------------------------|
| VIH estadio SIDA | cualitativo | Si / No | todos |
| INGRESO PREVIO | | | |
| Servicio de ingreso previo | cualitativo | Ver Ingreso | Solo si variable 9 afirmativa |
| Fecha ingreso previo | fecha | dd/mm/yyyy | Solo si variable 9 afirmativa |
| Fecha de alta previa | fecha | dd/mm/yyyy | Solo si variable 9 afirmativa |
| Ingreso en UCI durante ingreso previo | cualitativo | Si / No | Solo si variable 9 afirmativa |
| Fecha de ingreso en UCI durante ingreso previo | fecha | dd/mm/yyyy | Solo si variable 9 y 34 afirmativas |
| Fecha de alta en UCI previa | fecha | dd/mm/yyyy | Solo si variable 9 y 34 afirmativas |
| Cirugía durante ingreso previo | cualitativo | Si / No | Solo si variable 9 afirmativa |
| Tipo de cirugía en ingreso previo | cualitativo | Ver Tipo Cirugía | Solo si variable 9 y 37 afirmativas |
| Fecha de cirugía | fecha | dd/mm/yyyy | Solo si variable 9 y 37 afirmativas |
| DATOS DE RESISTENCIA | | | |
| Datos de resistencia bacteriana previa | cualitativo | Si / No | todos |
| Colonización o enfermedad por SAOR | cualitativo | Si / No | Solo si variable 39 afirmativa |
| Colonización o enfermedad por enterobacterias BLEE | cualitativo | Si / No | Solo si variable 39 afirmativa |
| Colonización o enfermedad por enterobacterias AmpC | cualitativo | Si / No | Solo si variable 39 afirmativa |
| Colonización o enfermedad por <i>Pseudomonas</i> MR | cualitativo | Si / No | Solo si variable 39 afirmativa |
| Colonización o enfermedad por <i>Klebsiella</i> MR | cualitativo | Si / No | Solo si variable 39 afirmativa |
| ANTIBIOTERAPIA PREVIA | | | |

| | | | |
|---|-------------|-------------|--------------------------------|
| Antibioterapia previa recibida | cualitativo | Si / No | todos |
| Detallar en texto antibioterapia previa | libre | libre texto | Solo si variable 45 afirmativa |

Ingreso: Medicina Interna / Digestivo / Neurología / Neumología / Reumatología / Cardiología / Endocrino / Hematología / Oncología / UCI / Reanimación / Ginecología / Cirugía General / Cirugía Cardíaca / Neurología / Otorrinolaringología (ORL) / Otras cirugías / Traumatología / Urología / Otros

Tipo Cirugía: No / abdominal / tracto biliar / tracto urinario / traumatológica / neuroquirúrgica / cirugía cardíaca / cirugía pulmonar / cirugía vascular / cirugía ORL

| | | | |
|--|--------------|---|--------------------------------|
| EPISODIO INFECCIOSO | | | |
| Infección del tracto respiratorio inferior | cualitativo | Ver Infección Respiratoria | todos |
| Infección del sitio quirúrgico | cualitativo | Ver Infección Sitio Quirúrgico | todos |
| Tipo de infección del sitio quirúrgico | cualitativo | Ver Tipo de Infección Sitio Quirúrgico | todos |
| Infección del tracto urinario | cualitativo | Ver Infección Urinaria | todos |
| Infección intraabdominal | cualitativo | Ver Infección Intraabdominal | todos |
| Pie diabético infectado | cualitativo | Si / No | todos |
| Bacteriemia primaria | cualitativo | Si / No | todos |
| Bacteriemia asociada a catéter | cualitativo | No / central / periférico | todos |
| DATOS AL INGRESO | | | |
| Portador de catéter al ingreso | cualitativo | Si / No | todos |
| Tipo de catéter al ingreso | cualitativo | No / urinario / biliar / LCR / otros | Solo si variable 56 afirmativa |
| Manipulación urinaria | cualitativo | No / relacionado con / no relacionado con | todos |
| Catéter venoso | cualitativo | No / central / periférico | todos |
| Retirada del catéter venoso en 72h | cualitativo | Si / No | Solo si variable 59 afirmativa |
| Tiempo de retirada del catéter | cuantitativo | numérico | Solo si variable 59 afirmativa |

| | | | |
|--|----------------------------|---|--------------------------------|
| Ventilación mecánica durante ingreso | cualitativo | Si / No | todos |
| DATOS CLINICOS AL DIAGNOSTICO | | | |
| Fecha de inicio de síntomas (síndrome clínico) | fecha | dd/mm/yyyy | todos |
| Fecha de diagnóstico de infección por <i>Pseudomonas</i> | fecha | dd/mm/yyyy | todos |
| Duración de la fiebre en días | cuantitativo | numérico | todos |
| Duración de la bacteriemia | cuantitativo | numérico | todos |
| Tiempo de erradicación microbiológica (cultivos negativos) | cualitativo | Si / No | todos |
| Fecha de negativización de cultivos | fecha | dd/mm/yyyy | Solo si variable 67 afirmativa |
| Necesidad de reintervención quirúrgica | cualitativo | Si / No | todos |
| Desarrollo de enfermedad endovascular o bacteriemia complicada | cualitativo | Si / No | todos |
| Desarrollo / presencia de sepsis | cualitativo | No / sepsis / sepsis grave / shock séptico | todos |
| Score PITT al diagnóstico | Sumatorio (72+73+74+75+76) | numérico | todos |
| Temperatura al diagnóstico | cualitativo | <35 o >40 / 35,1-36 o 39-39,9 / 36,1-38,9 | todos |
| Hipotensión al diagnóstico | cualitativo | Si / No | todos |
| Ventilación mecánica al diagnóstico | cualitativo | Si / No | todos |
| Parada cardiaca al diagnóstico | cualitativo | Si / No | todos |
| Estado mental | cualitativo | Alerta / desorientado / estuporoso / comatoso | todos |
| DATOS ANALITICOS | | | |
| Leucocitos al diagnóstico | cuantitativo | numérico | todos |
| Leucocitos al día 7 | cuantitativo | numérico | todos |
| Leucocitos al día 14 | cuantitativo | numérico | todos |
| Leucocitos al día 28 | cuantitativo | numérico | todos |
| Proteína C reactiva al diagnóstico | cuantitativo | numérico | todos |
| Proteína C reactiva al D7 | cuantitativo | numérico | todos |
| Proteína C reactiva al D14 | cuantitativo | numérico | todos |
| Proteína C reactiva al D28 | cuantitativo | numérico | todos |
| Procalcitonina al diagnóstico | cuantitativo | numérico | si disponible |
| Procalcitonina al D7 | cuantitativo | numérico | si disponible |

| | | | |
|--|--------------|-----------------------|---------------|
| Procalcitonina al D14 | cuantitativo | numérico | si disponible |
| Procalcitonina al D28 | cuantitativo | numérico | si disponible |
| DATOS MICROBIOLÓGICOS | | | |
| Aislamiento de caso / control de <i>P. aeruginosa</i> MR | cualitativo | Si / No | todos |
| Infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | cualitativo | Si / No | todos |
| Fecha de infección | fecha | dd/mm/yyyy | todos |
| Colonización por <i>Pseudomonas</i> | cualitativo | Si / No | todos |
| ANTIBIOGRAMA (para cada antibiótico) | | | |
| Antibiograma para <i>Pseudomonas</i> (CMI) | cualitativo | sensible / resistente | todos |

Infección Respiratoria: No / neumonía / traqueobronquitis / neumonía asociada a ventilación mecánica (MV) / traqueobronquitis-MV

Infección Sitio Quirúrgico: Non / superficial incisional / profunda incisional / espacio de órganos

Tipo Infección Sitio Quirúrgico: No / abdominal / tracto biliar / traumatológica / cardiaca / pulmonar / oncológica

Infección Urinaria: No / cistitis no complicada / pielonefritis aguda / relacionada con el catéter no complicada / pielonefritis relacionada con catéter

Infección Intraabdominal: No / peritonitis difusa / absceso hepático / otros abscesos peritoneales (especificar) / infección del tracto biliar primario / infección del tracto biliar secundario a manipulación

| | | | |
|---------------------------------|-------------|--------------------------|---------------------------------|
| TRATAMIENTO | | | |
| Tratamiento empírico instaurado | cualitativo | Ver Tratamiento Empírico | todos |
| Biterapia de inicio | cualitativo | Si / No | todos |
| Especificar biterapia | cualitativo | Ver Biterapia | Solo si variable 113 afirmativa |
| Inicio de terapia empírica | fecha | dd/mm/yyyy | todos |
| Fin de terapia empírica | fecha | dd/mm/yyyy | todos |
| Terapia dirigida | cualitativo | Ver Tratamiento Dirigido | todos |
| Inicio de terapia dirigida | fecha | dd/mm/yyyy | todos |
| Fin de terapia dirigida | fecha | dd/mm/yyyy | todos |

| | | | |
|---|--------------|-------------|---------------------------------|
| Uso de terapia en perfusión extendida | cualitativo | Si / No | todos |
| Dosis diaria | cuantitativo | numérico | todos |
| Vía de administración | cualitativo | lv / oral | todos |
| COMPLICACIONES | | | |
| Desarrollo de bacteriemia secundaria tras el episodio | cualitativo | Si / No | todos |
| Procedimiento invasivo como complicación post-episodio | cualitativo | Si / No | todos |
| Infección por <i>Clostridium difficile</i> | cualitativo | Si / No | todos |
| Desarrollo de empiema | cualitativo | Si / No | todos |
| Perforación digestiva | cualitativo | Si / No | todos |
| Tromboflebitis séptica | cualitativo | Si / No | todos |
| Neumonía secundaria (a otro proceso infeccioso a distancia) | cualitativo | Si / No | todos |
| Otras complicaciones (ESPECIFICAR) | texto libre | texto libre | si precisa |
| Requiere ingreso en UCI durante episodio actual | cualitativo | Si / No | todos |
| Fecha de ingreso en UCI en episodio actual | fecha | dd/mm/yyyy | Solo si variable 130 afirmativa |
| Fecha de alta en UCI en episodio actual | fecha | dd/mm/yyyy | Solo si variable 130 afirmativa |
| CURACION | | | |
| Curación | cualitativo | Si / No | todos |
| Fecha de curación | fecha | dd/mm/yyyy | Solo si variable 129 afirmativa |
| SEGUIMIENTO A 30 DIAS | | | |
| Recuperados a los 30 días | cualitativo | Si / No | todos |
| Altados a los 30 días | cualitativo | Si / No | todos |
| Estancia total hospitalaria (fecha de alta/exitus) | fecha | dd/mm/yyyy | todos |
| Mortalidad | cualitativo | Si / No | todos |
| Fecha de fallecimiento | fecha | dd/mm/yyyy | Solo si variable 134 afirmativa |


Tratamiento Empírico: Colistina / Cefepime / Ceftriaxona / Ceftazidima / Ertapenem / Meropenem / Piperacilina-tazobactam / Tobramicina / Ciprofloxacino / Levofloxacino / Amikacina / Aztreonam / Tigeciclina / otros

Biterapia: Colistina / Cefepime / Ceftriaxona / Ceftazidima / Ertapenem / Meropenem / Piperacilina-tazobactam / Tobramicina / Ciprofloxacino / Levofloxacino / Amikacina / Aztreonam / Tigeciclina / otros


TESIS DOCTORAL: Impacto clínico de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: Un estudio de casos-contróles.

Tratamiento Dirigido: Colistina / Cefepime / Ceftazidima / Meropenem / Piperacilina-tazobactam / Tobramicina / Ciprofloxacino / Levofloxacino / Amikacina / Aztreonam / Tigeciclina / otros

Anexo 4: Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario “12 de Octubre” (código interno: 18/351), con fecha 11 de septiembre de 2018.



Hospital Universitario
12 de Octubre
Comunidad de Madrid



i+12
Instituto de Investigación
Hospital 12 de Octubre

Nº CEIm: 18/351

**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS
(CEIm)**

Dña. MARÍA UGALDE DÍEZ, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE.

CERTIFICA

Que este Comité en la reunión celebrada el día **11/09/2018** ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice el estudio **EPA-NO EPA** del promotor **MERCK SHARP&DOHME DE ESPAÑA S.A.** con código IMPACT, titulado: **“Impacto clínico de Pseudomonas multirresistente. Un estudio de casos y controles. Estudio IMPACT”**
Versión del Protocolo v.1.0 21May 2018.

Versión de la Hoja de Información al Paciente: solicitud del promotor para la no recogida del Consentimiento Informado versión 30 de julio del 2018.

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto
- Es adecuado el procedimiento para obtener el Consentimiento Informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 de 16 de diciembre y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio y las normas de funcionamiento interno del Comité.
- Se han ponderado los aspectos metodológicos éticos y legales y se recogerá la decisión adoptada en el acta correspondiente.

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente Real Decreto 1090/2015 y las normas de funcionamiento interno del Comité y emite un **DICTAMEN FAVORABLE** sobre la realización de dicho estudio.

El estudio será realizado en el **Hospital Universitario 12 de Octubre** por el Dr. **AGUADO GARCIA, Jose Maria** y el Dr. **LÓPEZ MEDRANO, Francisco** como Investigadores Principales.
Para que conste donde proceda, y a petición del promotor, lo firmo en Madrid, a 11 de septiembre de 2018

Firmado digitalmente por UGALDE DIEZ DULCE MARIA - 05242157C
Nombre de reconocimiento (DN): cn=ES,
serialNumber=05242157C, givenName=DULCE MARIA,
sn=UGALDE DIEZ, cn=UGALDE DIEZ DULCE MARIA - 05242157C
Fecha: 2018.09.13 11:37:01 +02'00'

Firmado.: **Dra. Maria Ugalde Diez**
Secretaria del CEI Hospital Universitario 12 de Octubre

Comité de Ética de Investigación con medicamentos CEIm, Hospital 12 de Octubre • Av. de Córdoba s/n 28041 Madrid
Centro Actividades Ambulatoria, Bloque D, Planta 6ª • e-mail: ceicdoc@h12o.es