Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos y colistín: un estudio de cohorte retrospectivo

Gonzalo De Sanctis, Augusto Ferraris, Laura Ducatenzeiler, José Benso, Lucas Fernández-Otero y Federico Angriman

Risk factors for in-hospital mortality among adult patients infected with colistin-resistant carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective cohort study

Background: The emergence of colistin resistant carbapenemase-producing *Klebsiella* represents a therapeutic challenge and a worldwide problem. **Aim:** To estimate the in-hospital mortality and identify the associated risk factors among patients with colistin-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC) that present with a clinical infection. **Methods:** We carried a retrospective cohort study, including adult patients infected with colistin-resistant KPC hospitalized at a tertiary teaching hospital in Buenos Aires, Argentina during the year 2016. The main outcome was in-hospital mortality. We used generalized lineal models to evaluate potential predictors of mortality. **Results:** 18 patients that developed a colistin-resistant KPC clinical infection were identified and included in the final analysis. In-hospital mortality in this cohort was 38.9%. The presence of bacteremia, acute renal injury at the time of diagnosis and septic shock were associated with the main outcome. **Conclusions:** Infections due to colistin-resistant KPC among in-hospital patients was frequent and was associated with high mortality rate. In our cohort, both shock and acute kidney injury were associated with a higher likelihood of poor outcomes. Further studies are warranted to evaluate the role of these and others risk factors so as to aid in the early detection of high risk patients.

Key words: Carbapenemase-producing *Klebsiella*; colistin; tigecycline; multidrug-resistant bacteria; double carbapenem.

Palabras clave: *Klebsiella* productora de carbapenemasa; colistín; tigeciclina; bacterias multi-resistentes; doble carbapenem.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Servicio de Clínica Médica (GDS, AF, LFO, FA).

Sección Infectología (LD, JB).

Universidad de Buenos Aires.

Facultad de Medicina, Segunda

Cátedra de Farmacología (AF, LD, LF, FA).

Realizado en coordinación entre el Hospital Italiano de Buenos Aires sede Central y Hospital Italiano de San Justo "Agustín Rocca", Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Buenos Aires, Argentina.

Los autores declaran NO presentar conflictos de interés.

No hubo fuente de financiamiento.

Recibido: 29 de noviembre de 2017

Aceptado: 24 de marzo de 2018

Correspondencia a:

Augusto Ferraris
augusto.ferraris@hospitalitaliano.org.ar

Abreviaturas	
APACHE II:	Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II
IC:	intervalo de confianza
IRR:	Incidence Rate Ratio, razón de tasas de incidencia
KPC:	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasas
RPC:	Reacción de polimerasa en cadena
STROBE statement:	STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology.

Introducción

La emergencia de β -lactamasas que hidrolizan carbapenémicos ha traído como consecuencia la aparición de bacilos gramnegativos multi-resistentes¹⁻³. Dentro de ellos, el grupo denominado *Klebsiella*

pneumoniae productoras de carbapenemasas (KPC) es el de mayor relevancia clínica dentro de la clase A de carbapenemasas y sus múltiples variantes enzimáticas pueden ser transmitidas a diferentes especies como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp, *Serratia* spp y *Enterobacter* spp⁴⁻⁶. En dicho escenario, la emergencia de KPC resistentes a colistín representa un problema particularmente difícil de resolver dada las limitadas opciones terapéuticas actuales⁷⁻⁹. Un estudio reciente mostró, en pacientes adultos con infecciones bacteriémicas por KPC de alto riesgo, un riesgo menor de mortalidad en aquellos pacientes que recibieron una estrategia de tratamiento antimicrobiano combinado comparado con aquellos que recibieron monoterapia¹⁰. Más aún, estudios observacionales han descrito resultados prometedores con terapias que incluyen una estrategia de tratamiento con dos carbapenémicos en pacientes con

cepas KPC¹¹⁻¹⁴. Dicha estrategia se basa en el uso de ertapenem como un sustrato suicida de las carbapenemasas, debido a la elevada afinidad de dicho fármaco por estas enzimas^{15,16}. Se desconoce el impacto de ambas estrategias en pacientes adultos con KPC resistente a colistín.

La mortalidad intrahospitalaria reportada asociada a infecciones por KPC resistentes a colistín varía, pero puede llegar a ser de 50%³. Los factores de riesgo para, tanto colonización como infección por este tipo de microorganismo, incluyen la diabetes mellitus, inmunosupresión, el trasplante de órganos sólidos, la carga basal de co-morbilidad y la presencia de dispositivos tales como catéteres venosos centrales y ventilación mecánica invasiva^{3,17}.

En nuestro medio se desconoce la proporción de pacientes colonizados que posteriormente desarrollan una infección por KPC resistente a colistín, así como su impacto en eventos clínicamente relevantes. Más aún, no conocemos si en nuestro ámbito los factores de riesgo para desarrollar esta infección y para un pronóstico desfavorable tienen un rol similar a los previamente descritos en la literatura médica.

En consecuencia, diseñamos un estudio para evaluar la incidencia de mortalidad intrahospitalaria en pacientes que desarrollan una infección por KPC resistente a colistín y sus potenciales factores de riesgo asociados.

Material y Método

Diseño y población

Estudio de cohorte, retrospectivo, basado en el registro electrónico de un hospital universitario de tercer nivel de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. La base de datos electrónica cuenta con información relevante a las características basales de los pacientes, así como resultados de laboratorio, estudios complementarios, terapéuticas instauradas y evolución clínica. Se seleccionaron pacientes adultos colonizados por KPC resistente a colistín y se incluyeron en el análisis final aquellos pacientes internados en cualquier sector del hospital que hubieran presentado un episodio de *infección clínica* por dicha bacteria.

La detección de *colonización* por KPC en nuestro hospital se realiza de manera sistemática (rastreo primario semanal mandatorio en pacientes internados en unidades de cuidados críticos) o bien por el aislamiento de dicha bacteria en cultivos de muestras clínicas (por ejemplo, orina) que no sean considerados por el médico tratante como patológicos. El diagnóstico de colonización por KPC se basa entonces en las características clínicas y los resultados de laboratorio de cada paciente (por ejemplo, los hemocultivos son considerados infección en todos los casos) y fue revisada durante la recolección retrospectiva de los datos por un observador independiente

de la atención del paciente. Los métodos realizados fueron basados en cultivos que exhibieran resistencia a antimicrobianos carbapenémicos y polimixinas en forma simultánea y en reacción de polimerasa en cadena (RPC) realizada a partir de muestras tomadas por hisopado anal. Se emplearon medios de cultivo cromógenos para la caracterización de las bacterias aisladas. Aquellas cepas que presentaron una concentración inhibitoria mínima $> 1 \mu\text{g/mL}$ para meropenem e imipenem se consideraron sospechosas de presentar resistencia mediada por KPC. Luego, fueron subsecuentemente testeadas por métodos de amplificación de genes específicos por RPC a fin de detectar la codificación genética de dichas β -lactamasas. Para evaluar resistencia a colistín, se utilizaron métodos microdilucionales. La definición de infección clínica quedó a discreción del médico tratante. El período de inclusión fue del 1 de enero de 2016 al 1 de enero de 2017.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional (protocolo 3422), se llevó adelante de acuerdo con la declaración de Helsinki y es reportado según las guías STROBE.

Variables

La exposición principal fue definida como la ocurrencia de bacteriemia por KPC resistente a colistín, independiente del foco inicial infeccioso. Otros potenciales predictores considerados fueron la presencia de *shock* séptico, el retraso del tratamiento, el tratamiento empírico inicial adecuado y el tratamiento combinado. Se evaluó particularmente si aquellos pacientes tratados con fármacos carbapenémicos habían recibido terapia con una estrategia que empleara dos carbapenémicos, utilizando meropenem o imipenem combinado con ertapenem. Fueron medidas, además, variables basales como la edad, la carga de co-morbilidad, si los pacientes se encontraban institucionalizados, la presencia de enfermedad oncológica activa al momento de la internación, el requerimiento de procedimientos invasivos (acceso venoso central, catéter vesical), la presencia de *shock* séptico y la necesidad de tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. El evento primario fue la mortalidad intrahospitalaria por todas las causas. Otro evento de interés fue la insuficiencia renal aguda con requerimiento de diálisis durante el tratamiento.

Seguimiento

Los pacientes se siguieron retrospectivamente desde el momento del primer cultivo positivo para KPC resistente a colistín hasta la fecha de alta o de muerte intrahospitalaria.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se resumieron como media y desviación estándar o como mediana e intervalo intercuartil según la distribución observada.

Las proporciones se resumieron utilizando porcentajes. Para evaluar la distribución de las variables continuas entre aquellos pacientes que presentaron mortalidad intrahospitalaria por todas las causas y aquellos que no lo hicieron, utilizamos el test de student para muestras no pareadas o el test de Wilcoxon dependiendo de la distribución. Para aquellas variables binarias, utilizamos el test exacto de Fisher. Finalmente, para evaluar potenciales predictores utilizamos múltiples modelos univariados de regresión logística exacta. Para resolver los casos de cuasi-separación (debidos, en general, al bajo número de pacientes y eventos en nuestra cohorte) utilizamos el método de Firth para estimar coeficientes en modelos de regresión logística¹⁸. Finalmente, para evaluar la robustez de nuestros hallazgos también evaluamos la asociación entre la presencia de bacteriemia y mortalidad intrahospitalaria utilizando un modelo generalizado lineal con log link, distribución de Poisson y estimación de errores estándar robustos. Dicho modelo permite estimar la razón de tasas de incidencia de mortalidad para pacientes con bacteriemia en comparación a aquellos sin la misma.

Utilizamos un valor de p de 0,05 para declarar significancia estadística y todos los valores reportados fueron generados usando pruebas a dos colas. Utilizamos STATA v. 14.1 para todos los análisis.

Resultados

Durante el período de 12 meses de enrolamiento, 42 pacientes internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires se encontraron colonizados por KPC resistente a colistín, de los cuales 18 presentaron una infección clínica y fueron incluidos en el análisis de este estudio (Figura 1). En consecuencia, 42,9% de los pacientes colonizados por KPC resistentes a colistín presentaron una infección clínicamente evidente. Casi la mitad de ellos ($n = 8$, 44%) presentó una infección bacteriémica.

Globalmente, los pacientes que presentaron infección por KPC fueron de mediana edad, con predominio de varones y con una carga de co-morbilidad moderada según el score de Charlson (Tabla 1). La mitad de los pacientes se encontraban inmunosuprimidos y las enfermedades neoplásicas estaban presentes en 27,8% de ellos. El foco infeccioso más frecuentemente identificado fue el intra-abdominal (27,8%). Todos los pacientes requirieron al menos una medida invasiva de tratamiento y fueron tratados con un esquema antimicrobiano combinado, que incluyó en casi todos los casos un carbapenémico y en más de la mitad el uso de tigeciclina. Entre los pacientes tratados con carbapenémicos, tres recibieron tratamiento con estrategia de terapia combinada con dos carbapenémicos (Tabla 1). Llamativamente, los tres pacientes presentaban bacteriemia y *shock* séptico.

Figura 1. Flujo de pacientes incluidos en el estudio KPCRC: *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos y colistín.

La mortalidad intrahospitalaria asociada a una infección clínicamente relevante fue 38,9% (Tabla 1). En total, siete (38,9%) de los pacientes que cursaron con infección clínica por KPC resistente a colistín fallecieron durante la hospitalización. El grupo de pacientes que falleció correspondía a varones, en promedio más añosos, que presentaron bacteriemia, injuria renal aguda e inestabilidad hemodinámica más frecuentemente al momento de la presentación, comparados con el grupo que no experimentó mortalidad intrahospitalaria. Además, fueron tratados más frecuentemente con esquemas combinados que incluyeran tigeciclina (Tabla 1).

Entre las variables evaluadas usando regresión logística univariada, la injuria renal aguda al momento del diagnóstico (OR: 25,0 intervalo de confianza (IC): 1,80-346,69, $p = 0,02$) y la presencia de *shock* séptico (OR: 25,03, IC: 1,14-550,50, $p = 0,04$) predicen la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes adultos hospitalizados cursando con infección por KPC resistente a colistín (Tabla 2). Tanto la inmunosupresión, como la presencia de bacteriemia o el tratamiento con esquemas que incluyen tigeciclina impresionan asociarse a desenlaces clínicos desfavorables, pero no superaron el umbral de significancia estadística pre-especificado. Finalmente, la terapia combinada con carbapenémicos tampoco se asoció significativamente a la mortalidad intrahospitalaria.

Tabla 1. Características basales de los pacientes hospitalizados que cursaron con infección por KPC resistente a colistín incluidos en este estudio

Características basales	Todos los pacientes (n = 18)	Sin mortalidad intrahospitalaria (n = 11)	Mortalidad intrahospitalaria (n = 7)	Valor p ¹
Edad, años (mediana, RIC)	43 (34-56)	40 (27-52)	52 (44-62)	0,07
Sexo masculino, n (%)	13 (72,2)	7 (63,6)	6 (85,7)	0,60
Institucionalización, n (%)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (14,3)	0,39
Cáncer activo, n (%)	5 (27,8)	3 (27,3)	2 (28,6)	1,00
Inmunosupresión, n (%)	9 (50,0)	5 (45,6)	4 (57,1)	1,00
Score de Charlson (mediana, RIC)	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (1-4)	0,78
Diálisis crónica, n (%)	1 (5,6)	1 (9,1)	0 (0,0)	1,00
Características clínicas				
Shock, n (%)	11 (61,1)	4 (36,4)	7 (100,0)	0,01
Insuficiencia renal aguda, n (%)	6 (33,3)	1 (9,1)	5 (71,4)	0,01
Catéter venoso central, n (%)	18 (100,0)	11 (100,0)	7 (100,0)	1,00
Catéter vesical, n (%)	13 (72,2)	9 (81,8)	4 (57,1)	0,33
Tratamiento antimicrobiano				
Tratamiento combinado, n (%)	18 (100,0)	11 (100,0)	7 (100,0)	1,00
Retraso en el inicio de tratamiento, n (%)	2 (11,1)	0 (0,0)	2 (28,6)	0,14
Agente antimicrobiano, n (%)				
Tigeciclina	10 (55,6)	5 (45,5)	5 (71,4)	0,37
Meropenem/Imipenem	16 (88,9)	10 (90,9)	6 (85,7)	1,00
Terapia doble con carbapenems	3 (17,6)	1 (9,1)	2 (28,6)	0,52
Polimixinas	13 (77,2)	9 (81,8)	4 (57,1)	0,33
Aminoglucósidos	2 (11,1)	1 (9,1)	1 (14,3)	1,00
Fosfomicina	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (14,3)	0,39
Tipo de combinación antimicrobiana, n (%)				
Imipenem-Polimixinas	8 (44,4)	6 (54,5)	2 (28,6)	0,37
Imipenem-Tigeciclina	2 (11,1)	1 (9,1)	1 (14,3)	1,00
Imipenem-Tigeciclina-Polimixinas	3 (16,7)	2 (18,2)	1 (14,3)	1,00
Imipenem-Tigeciclina-Amikacina	2 (11,1)	1 (9,1)	1 (14,3)	1,00
Tigeciclina-Amikacina	2 (11,1)	1 (9,1)	1 (14,3)	1,00
Fuente de infección, n (%)				
Intraabdominal	5 (27,8)	3 (27,3)	2 (28,6)	1,00
Piel y tejidos blandos	3 (16,7)	1 (9,1)	2 (28,6)	0,53
Sólo bacteriémica	3 (16,7)	2 (18,2)	1 (14,3)	1,00
Neumonía	2 (11,1)	2 (18,2)	0 (0,0)	0,50
Infección urinaria	2 (11,1)	2 (18,2)	0 (0,0)	0,50
Otros	3 (16,7)	1 (9,1)	2 (28,6)	0,53
Bacteriemia (n %)	8 (44,4)	4 (36,4)	4 (57,1)	0,63

1. Las proporciones se compararon utilizando el test exacto de Fisher y las medianas con Wilcoxon.

En el análisis considerando el tiempo a mortalidad, el riesgo de mortalidad en el grupo de pacientes con bacteriemia fue 5,89 veces mayor que en el grupo sin bacteriemia, durante el período del estudio (razón de tasas de incidencia (IRR): 5,89, intervalo de confianza (IC) del 95% 1,01 - 34,15) (Tabla 1, apéndice suplementario).

Discusión

Nuestro estudio muestra que, entre los pacientes adultos con infección por KPC resistente a colistín, la mortalidad intrahospitalaria es un evento sumamente frecuente y de particular preocupación en vistas de la creciente incidencia de infecciones por bacterias multi-resistentes². Evidencia, además, el potencial rol que poseen la bacteriemia, la injuria renal aguda y el *shock* séptico como predictores de mortalidad intrahospitalaria en dichos pacientes. Más aún, en nuestra cohorte, la estrategia de terapia con dos carbapenémicos no se asoció con un cambio significativo en la mortalidad intrahospitalaria comparado con la terapéutica con un carbapenémico. Dicho hallazgo debe ser tomado con cautela, debido a la presencia de múltiples factores no ajustados. Por ejemplo, la totalidad de los pacientes tratados con terapia con dos carbapenemes presentaba bacteriemia y *shock* séptico, pudiendo actuar dichas variables como potenciales confundidores de la asociación con mortalidad (ejemplo clásico de la denominada confusión por indicación). Más aún, la ausencia de terapéutica estándar condiciona las comparaciones por la alta variabilidad en la práctica clínica inducida posiblemente por la gravedad basal de la infección.

Estos resultados confirman algunos hallazgos previos en poblaciones distintas a la que conforma nuestra cohorte retrospectiva. El uso de esquemas que incluyen tigeciclina en infecciones bacteriémicas ha sido descrito previamente como predictor de mayor mortalidad^{19,20}, así como el retraso en la instauración de tratamiento antimicrobiano, particularmente en aquellos pacientes que reúnen criterios de sepsis¹⁹. Sin embargo, nuestro trabajo es el primero en confirmar la vigencia de dichos hallazgos en una población de pacientes con infecciones por KPC resistente a colistín.

El uso de tigeciclina merece un apartado especial ya que como se ha mencionado previamente, si bien se han reportado eventos desfavorables durante su uso en distintas poblaciones^{19,21}, en el caso de infecciones por KPC el impacto de estos hallazgos debería ser evaluado en el contexto del escaso número de esquemas antimicrobianos alternativos. En relación a esto último, es de notar el rol potencial de nuevos fármacos como ceftazidima/avibactam en el tratamiento de infecciones graves por KPC resistentes a colistín, ya sea solos o combinados,

Tabla 2. Potenciales predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con infección por KPC resistente a colistín

Potencial predictor	OR crudo (IC 95%)	Valor p ¹
Bacteriemia	2,33 (0,34 – 16,18)	0,39
Insuficiencia renal aguda	25,0 (1,80 – 346,69)	0,02
<i>Shock</i> séptico	25,03 (1,14 – 550,50)	0,04
Tratamiento con tigeciclina	3,00 (0,40 – 22,71)	0,29

IC: intervalo de confianza, KPC: *Klebsiella* productora de carbapenemasas. 1. Modelo de regresión logística exacta univariado. Para el caso de *shock* séptico utilizamos el método de Firth modificado debido a la presencia de cuasi-separación.

para el caso de cepas sensibles a los mismos, en vistas de los prometedores resultados que han mostrado diversas investigaciones previas²²⁻²⁴.

Más aún, los factores de riesgo presentes en nuestro estudio para mortalidad intrahospitalaria en pacientes con infecciones con KPC resistentes a colistín son similares a los previamente reportados para infecciones por KPC sensibles a polimixinas³. Tanto la presencia de *shock* séptico y el *score* de APACHE II alto al comienzo de la infección como el tratamiento inicial inadecuado, son potenciales predictores de eventos desfavorables en la población de pacientes con KPC sensibles a colistín³. La similitud con los hallazgos de nuestro estudio es esperable debido a que los grupos de pacientes expuestos a ambas infecciones comparten similitudes clínicas y demográficas, así como en términos de la elevada tasa de mortalidad asociada.

Numerosas limitaciones deben ser tenidas en cuenta a la hora de analizar los resultados de nuestro trabajo. En primer lugar, debido al número de pacientes incluidos, puede no haber sido observada la presencia de asociaciones entre factores de riesgo potencialmente relevantes y mortalidad intrahospitalaria por falta de poder estadístico. A su vez, el reducido tamaño muestral, hace más probable que las asociaciones observadas estén sobreestimadas y que los errores estándar y los consiguientes intervalos de confianza estimados sean sumamente amplios. En segundo lugar, el hecho de que el diseño haya sido retrospectivo, limita nuestra capacidad de medir variables a solamente aquellas registradas en la base de datos electrónica, pudiendo no estar computados otros factores de riesgo de interés para mortalidad intrahospitalaria. Más aún, es posible que exista un potencial sub-registro de algunos predictores de mortalidad de interés (por ejemplo, institucionalización, inmunosupresión, cáncer, presencia de procedimientos invasivos), o bien una clasificación errónea de los pacientes, pudiendo condicionar una desviación de nuestros hallazgos hacia la hipótesis nula. Tercero, el hecho de que nuestro estudio haya sido

realizado en un solo centro limita la variedad de cepas de KPC resistente a colistín a aquellas pertenecientes a nuestro hospital, pudiendo no ser extrapolables los resultados observados, por ejemplo, en términos de eficacia terapéutica antimicrobiana. Esto tiene potencial interés dado que el grado específico en que cada cepa particular de KPC resistente a colistín condiciona la respuesta a antimicrobianos se desconoce²⁵. Por último, debido al limitado número de eventos observados, no fue posible la construcción de un modelo de regresión multivariado que pudiera ajustar resultados por múltiples co-variables potencialmente confusoras de nuestros hallazgos.

En conclusión, la infección por KPC resistente a colistín en pacientes previamente colonizados es un evento frecuente, así como también la mortalidad intrahospitalaria asociada a dicha infección. La presencia de tanto insuficiencia renal aguda como *shock* séptico durante el episodio infeccioso impresionan ser factores de riesgo para los eventos clínicos desfavorables. Futuros estudios deberían confirmar nuestros hallazgos, así como evaluar el rol de la presencia de bacteriemia, inmunosupresión, el uso de esquemas con tigeciclina y la estrategia de tratamiento con dos carbapenémicos en este escenario clínico.

Resumen

Introducción: La emergencia de *Klebsiella* productora de carbapenemasas resistente a colistín representa

un desafío clínico y un problema emergente. **Objetivo:** Evaluar la mortalidad intrahospitalaria y sus potenciales factores de riesgo en pacientes internados con infecciones clínicas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) resistente a colistín. **Material y Método:** Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo, incluyendo pacientes adultos admitidos a un hospital universitario de tercer nivel en Buenos Aires, infectados por KPC resistente a colistín. El evento primario considerado fue la mortalidad intrahospitalaria. Se utilizaron modelos generalizados lineales para evaluar potenciales predictores de dicho evento. **Resultados:** En total, se identificaron 18 pacientes hospitalizados que presentaron una infección clínica por esta bacteria durante el año 2016 y que fueron incluidos en el análisis final. La mortalidad intrahospitalaria en esta cohorte fue de 38,9%. La presencia de bacteriemia, la injuria renal aguda al momento del diagnóstico y la presencia de *shock* séptico se asociaron a la ocurrencia del evento primario. **Conclusión:** El desarrollo de infecciones clínicamente relevantes por KPC resistente a colistín en pacientes internados es frecuente y presenta una elevada mortalidad. En nuestra cohorte, la presencia de *shock* e injuria renal aguda al momento del diagnóstico se asociaron a un incrementado riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Futuras investigaciones deberían corroborar estos hallazgos e investigar factores adicionales que permitan identificar tempranamente a aquellos pacientes que presentarán eventos desfavorables.

Apéndice suplementario

Tabla 1. Asociación entre estrategia de terapia con dos carbapenemes y bacteriemia con mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con infección por KPC resistente a colistín

Potencial predictor	OR crudo (IC 95%) ¹	IRR crudo (IC 95%) ²
Estrategia antimicrobiana con dos carbapenemes	4,06 (0,16 – 294,29)	11,69 (2,28 – 60,11)
Bacteriemia	2,33 (0,34 – 16,18)	5,89 (1,01 – 34,1)

IC: intervalo de confianza, KPC: *Klebsiella* productora de carbapenemasas. 1. Modelo de regresión logística exacta univariado. 2. Modelo generalizado lineal con log link, distribución de Poisson y estimación de errores estándar robustos.

Referencias bibliográficas

- 1.- Falagas M E, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis P I, Tansarli G S. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(2): 654-63. doi: 10.1128/AAC.01222-13.
- 2.- Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017; 16 (1): 18. doi: 10.1186/s12941-017-0191-3.
- 3.- Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi E M, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55(7): 943-50. doi: 10.1093/cid/cis588.
- 4.- Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwaber M J, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1413-8. doi: 10.1128/AAC.01103-07.
- 5.- Miriagou V, Tzouveleki L S, Rossiter S, Tzelepi E, Angulo F J, Whichard J M. Imipenem resistance in a *Salmonella* clinical strain due to plasmid-mediated class A

- carbapenemase KPC-2. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47 (4): 1297-300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654661>.
- 6.- Bratu S, Brooks S, Burney S, Kochar S, Gupta J, Landman D, et al. Detection and spread of *Escherichia coli* possessing the plasmid-borne carbapenemase KPC-2 in Brooklyn, New York. Clin Infect Dis 2007; 44 (7): 972-5. DOI: 10.1086/512370.
  - 7.- Rossi Gonçalves I, Ferreira M L, Araujo B F, Campos P A, Royer S, Batistão D W, et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. J Hosp Infect 2016; 94 (4): 322-9. doi: 10.1016/j.jhin.2016.08.019.
  - 8.- Jeannot K, Bolard A, Plésiat P. Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. Int J Antimicrob Agents 2017; 49 (5): 526-35. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.029.
  - 9.- Ah Y M, Kim A J, Lee J Y. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Int J Antimicrob Agents 2014; 44 (1): 8-15. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.02.016.
  - 10.- Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cuento M, Hsueh P, Viale P, Paño-Pardo J R, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2017; 17 (7): 726-34. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1.
  - 11.- De Pascale G, Martucci G, Montini L, Panarello G, Cutuli S L, Di Carlo D, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. Crit Care. 2017; 21 (1): 173. doi: 10.1186/s13054-017-1769-z.
  - 12.- Cprek J B, Gallagher J C. Ertapenem-containing double-carbapenem therapy for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case series. Antimicrob Agents Chemother 2015; 60 (1): 669-73. doi:10.1128/AAC.01569-15.
  - 13.- Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57 (5): 2388-90. doi: 10.1128/AAC.02399-12.
  - 14.- Souli M, Karaiskos I, Masgala A, Galani L, Barmpouti E, Giamarellou H. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36 (7): 1305-15. doi: 10.1007/s10096-017-2936-5.
  - 15.- Oliva A, Gizzi F, Mascellino MT, Cipolla A, D'Abramo A, D'Agostino C, et al. Bactericidal and synergistic activity of double-carbapenem regimen for infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Infect 2016; 22 (2): 147-53. doi: 10.1016/j.cmi.2015.09.014.
  - 16.- Bulik C C, Nicolau D P. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55 (6): 3002-4. doi: 10.1128/AAC.01420-10.
  - 17.- Giacobbe D R, Del Bono V, Trecarichi E M, De Rosa F G, Gianella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. Clin Microbiol Infect 2015; 21 (12): 1106.e1-8. doi: 10.1016/j.cmi.2015.08.001.
  - 18.- Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. Stat Med 2002; 21 (16): 2409-19. DOI: 10.1002/sim.1047.
  - 19.- Tasina E, Haidich A-B, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2011; 11 (11): 834-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70177-3.
  - 20.- Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli ES, et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit. Scand J Infect Dis 2014; 46(9): 642-8. doi: 10.3109/00365548.2014.923106.
  - 21.- Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C, Zotou A, Spyropoulou A, Koutsileou K, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017; 36 (7): 1125-31. doi: 10.1007/s10096-017-2899-6.
  - 22.- Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Clin Microbiol Rev 2018; 31 (2): 1-42. doi: 10.1128/CMR.00079-17.
  - 23.- García-Castillo M, García-Fernández S, Gómez-Gil R, et al. Activity of ceftazidime-avibactam against carbapenemase-producing enterobacteriaceae from urine samples obtained during the infection-carbapenem resistance evaluation surveillance trial (iCREST) in Spain. Int J Antimicrob Agents 2018; 51 (3): 511-5 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.01.011>.
  - 24.- Sader H S, Castanheira M, Shortridge D, Mendes R E, Flamm R K. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam tested against multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from United States Medical Centers (2013-2016). Antimicrob Agents Chemother 2017; 61 (11). pii: e01045-17. doi: 10.1128/AAC.01045-17.
  - 25.- Olaitan A O, Morand S, Rolain J-M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. Front Microbiol 2014; 5: 643. doi: 10.3389/fmicb.2014.00643.