

“Infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas en un hospital de tercer nivel”

Trabajo final carrera de posgrado de especialización en Clínica Médica.



Autora: Sofía Marzetti.

Tutores: Dra. Mariana Lagrutta. Especialista en Clínica Médica. Instructora del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Dr. Damian Aguila. Especialista en Clínica Médica e Infectología. Infectólogo del Hospital Provincial del Centenario. Rosario.

Colaboradores: Servicio de bacteriología. Facultad de ciencias bioquímicas y farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario.

INDICE:

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

MATERIAL Y METODOS

DEFINICIONES

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIÓN

BIBLIOGRAFÍA

Introducción:

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) son una importante causa de infecciones intrahospitalarias, hospitalizaciones prolongadas y elevada mortalidad.^{1 2 3 4}

Las carbapenemasas son betalactamasas que hidrolizan (inactivan) antibióticos carbapenémicos utilizados para tratar infecciones intrahospitalarias y están representadas por tres clases moleculares de betalactamasas A B y D. La carbapenemasa de clase A más conocida es la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (KPC).⁵

A pesar que *Klebsiella pneumoniae* es el germen principal portador de KPC, la diseminación entre especies del gen KPC a través de plásmidos se ha documentado en pacientes con infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Serratia marcescens*. Además, otros géneros de la familia Enterobacteriaceae pueden portar el gen KPC como *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* y *Salmonella*.^{5 6 7}

El primer reporte de KPC se realizó en el año 1996, en Estados Unidos, en un aislamiento de *Klebsiella pneumoniae*. Desde este primer reporte, a la fecha, se ha diseminado a nivel mundial. Los primeros aislamientos de KPC en Argentina se produjeron a finales del año 2006, alcanzando en la actualidad una situación de endemia.⁸

Las cepas productoras de KPC en general han demostrado resistencia a múltiples fármacos, entre ellos fluoroquinolonas, aminoglucósidos, y todos los antibióticos betalactámicos, incluyendo a las penicilinas como piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y aztreonam.⁵

En nuestro país además del incremento sostenido en la resistencia a carbapenems en los últimos años, con un promedio de resistencia para *Klebsiella Pneumoniae*, como germen indicador de entre el 15 y el 20% en el año 2017, agrava aún más la situación la resistencia a otras drogas como colistin, amikacina y tigeciclina, utilizadas como de primera línea en el tratamiento de infecciones intrahospitalarias, ya que la resistencia a estas drogas se ha asociado a un 25% de los aislamientos productores de carbapenemasas según lo reportado en el programa de *vigilancia* Nacional de la *Resistencia* a los Antimicrobianos entre los años 2010-2018.⁹

En los estudios más representativos realizados a la fecha se han intentado identificar aquellos factores que se asocian a infección por KPC y así poder diseñar modelos predictivos que permitan instaurar tratamientos antibióticos oportunos.

Los pacientes internados parecen tener un mayor riesgo de infección por microorganismos productores de KPC, particularmente aquellos que cursan internaciones prolongadas o a repetición. Las unidades de terapia intensiva se identificaron como los principales reservorios hospitalarios de bacterias multirresistentes y en todos los estudios la historia reciente de internación en unidades de terapia intensiva aumentó notablemente la probabilidad de colonización e infección por KPC.^{10 11}

Otros factores como colocación de catéteres venosos centrales, sondas vesicales y drenajes quirúrgicos; edad avanzada, presencia de comorbilidades asociadas, neoplasias y tratamientos antibióticos administrados previamente, particularmente, la terapia reciente con fluoroquinolonas y carbapenems se han asociado a mayor riesgo de portación e infección por KPC en pacientes internados.¹²

La mayor mortalidad en estos pacientes se relacionó con la severidad de la condición clínica en las primeras horas de ingreso a cuidados críticos y presencia de sepsis y/o shock séptico.¹³

Además de las características clínicas subyacentes de los pacientes y la gravedad en la presentación de las infecciones, el tratamiento antibiótico empírico inapropiado se ha asociado a la elevada mortalidad en algunas series.^{2 4} Más aún cada vez más reportes coinciden en que en estos pacientes el uso clínico de combinaciones de antimicrobianos constituye un factor independiente de sobrevida^{3 4 14}

La evidencia sugiere que de todas las posibles combinaciones de antimicrobianos analizados la inclusión de un carbapenem, por su potencial sinérgico, con algún otro compuesto activo, como aminoglucósidos, colistin o tigeciclina proporciona el mayor beneficio terapéutico. Sin embargo, este beneficio se vería limitado a aquellos microorganismos con moderados niveles de resistencia a carbapenem (CIM menores a 8 mg/L) siendo más discutido en aquellas cepas con CIM más elevadas.^{14 15 16}

Actualmente debido al aumento en la resistencia a carbapenems las opciones terapéuticas son más limitadas. Es así que surgió la necesidad de desarrollar nuevos antimicrobianos como Ceftazidima Avibactam, el cual es una combinación de betalactámico/inhibidor de betalactamasa, que ha demostrado ser activo contra carbapenemasas producidas por *Klebsiella pneumoniae*.¹⁷

Debido a la falta de ensayos clínicos aleatorios al momento de evaluar la efectividad de la terapéutica instaurada y el hecho de que las revisiones más meticulosas sean altamente heterogéneas en cuanto a tipos de infecciones, grupos de pacientes, y regímenes de tratamiento empleados es inevitable basar los enfoques terapéuticos en la experiencia clínica acumulada y con un adecuado conocimiento de la epidemiología local. Cabe destacar aquí que la casi totalidad de las series analizadas corresponden a estudios internacionales. En nuestro país en un estudio observacional retrospectivo realizado en la ciudad de Buenos Aires, en que se analizaron 50 episodios de bacteriemias a KPC en 45 pacientes y en diferentes períodos de estudio entre el año 2010 y 2016, se evidenció elevada mortalidad global (30-40%) y un cambio representativo en la resistencia antimicrobiana, demostrado por el aumento en la resistencia de los aislamientos al colistin y menor sensibilidad a los carbapenemicos.¹⁸

Nos propusimos conocer en nuestro hospital la epidemiología local en cuanto a sensibilidad antimicrobiana y evolución de los pacientes hospitalizados por una infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas. Consideramos que esta información resulta de jerarquía al momento de instaurar tratamientos antibióticos empíricos adecuados y oportunos que puedan relacionarse a una mejor sobrevida.

Objetivos:

- Describir las características clínicas de pacientes con infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) internados en salas de clínica médica de nuestro hospital.
- Describir patrón de sensibilidad antibiótica de enterobacterias productoras de carbapenemasas aisladas en los cultivos microbiológicos.
- Analizar los factores asociados a la resistencia antimicrobiana.
- Evaluar evolución en pacientes que presentaron infecciones por EPC.
- Analizar factores asociados a mortalidad.

Material y métodos:

- Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, observacional, transversal.
- Se incluyeron todos los pacientes consecutivamente durante el período comprendido entre el 1.1.18 y 1.1.20 que presenten los siguientes criterios de inclusión y no presenten criterios de exclusión.
- Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años internados en salas de clínica médica y unidades de cuidados críticos del Hospital Provincial del Centenario en Rosario que hayan presentado a su ingreso o durante su internación infección por gérmenes resistentes a carbapenems.
- Criterios de exclusión: aquellos pacientes que los que se haya interpretado interpretándose al aislamiento como colonización, como los casos en que presenten cultivos positivos sin signos clínicos de infección o cuando no se haya realizado tratamiento antibiótico por dicho motivo. También se excluyeron los casos con datos insuficientes en historia clínica.

Análisis estadístico:

Análisis descriptivo: Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes.

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron como medias \pm desvío estándar o mediana y rangos intercuartiles (percentilo 25%-75%) según la distribución de la variable (distribución normal o anormal respectivamente). Se reportaron además los valores mínimos y máximos.

Análisis inferencial: Las variables cuantitativas se compararán a través de la prueba T de Student o a través de Tests No Paramétricos (prueba U de Mann-Whitney), según la distribución de la variable (distribución normal o anormal respectivamente).

Las variables categóricas se compararon a través del Test de Chi Cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resultó aplicable.

El riesgo se estimará utilizando la medida de Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

A fin de controlar variables de confusión o interacción se realizó Regresión Logística Binaria Multivariante.

El valor de significación estadística fue establecido para un valor de $p < 0,05$.

Definiciones:

1. La infección se consideró **intra hospitalaria** si el comienzo de los síntomas fue luego de las 48 hs de la admisión, o dentro de las 48 hs posteriores al alta hospitalaria. De lo contrario se consideró **infección adquirida de la comunidad**.¹⁹
2. **Bacteriemia a enterobacteria productora de carbapenemasa:** considerada como tal al obtenerse el aislamiento de KPC en al menos un hemocultivo asociado a signos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica.³
3. **Infección no bacteriémica:** Considerada como tal cuando: - Aislamiento documentado de KPC de cultivos de herida intra abdominales, orina, muestras respiratorias (fluido de lavado broncoalveolar, esputo) u otros sitios. – sin aislamiento en hemocultivo durante toda la internación - signos clínicos de infección – tratamiento antimicrobiano dirigido a la sensibilidad antimicrobiana in vitro del aislamiento.³
4. El **inicio de la infección** se definió como la fecha de recolección del primer cultivo donde se obtuvo desarrollo de KPC.³
5. **Score increment:** - sepsis severa o shock séptico, - score de bacteriemia de PITT mayor a 6, - índice de Charlson mayor o igual a 2, - origen de la bacteriemia distinto a foco urinario o biliar - tratamiento inicial inapropiado.²⁰ Adjunto en anexo 1.
Para este score se utilizan las siguientes definiciones:^{20,21}
 - a. Sepsis: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ante una infección sospechada o confirmada. Adjunto en anexo 2.
 - b. Sepsis severa: sepsis con falla multiorgánica. Adjunto en anexo 2.
 - c. El shock séptico se definió como la sepsis con hipotensión a pesar de la adecuada expansión con fluidos.
6. **Shock séptico:** nueva definición que se encuentra en el consenso SEPSIS III: sepsis más vasopresores para mantener PAM mayor a 65 mmHg y lactato mayor a 2 mg/dl a pesar de adecuado reemplazo de volumen.²²
7. La **terapia empírica** se definió como el tratamiento administrado dentro de las primeras 24 h después de la recolección de hemocultivos y antes de conocer la susceptibilidad del aislamiento.¹⁴
8. El tratamiento que se inició o se mantuvo después de recibir los resultados de susceptibilidad se consideró **terapia dirigida**.¹⁴
9. Un régimen de tratamiento con antibióticos dirigido se consideró **apropiado** cuando se administra dentro de los 5 días del inicio de la infección o antes debiendo incluir al menos un antibiótico al que el aislamiento sea susceptible in vitro. Si el

tratamiento se instauró dentro de los 2 días de la infección se considera tratamiento antibiótico **apropiado temprano**.¹⁴

10. **Score de Charlson.**²³ Incluye las comorbilidades según lo especificado a continuación o en su defecto según lo registrado en la historia clínica por el médico tratante. Adjunto en anexo 3.
11. **Infarto de miocardio:** Incluye pacientes con uno o más infartos probables (pacientes hospitalizados con cambios enzimáticos y/o electrocardiográficos; pacientes con cambios electrocardiográficos solos no se considera que tengan infarto).
12. **Insuficiencia cardíaca congestiva:** pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca que hayan recibido tratamiento específico y presenten mejoría en síntomas y signos clínicos con el tratamiento administrado.
13. **Enfermedad vascular periférica:** Pacientes con síntomas de claudicación intermitente, o aquellos que se les haya colocado by pass por insuficiencia arterial, aquellos que presenten gangrena o insuficiencia arterial aguda.
14. **Enfermedad cerebrovascular:** pacientes con historia de accidente cerebrovascular (con o sin secuelas neurológicas) o accidente isquémico transitorio.
15. **Hemiplejía o paraplejía:** como secuela de accidente cerebrovascular u otra etiología.
16. **Insuficiencia renal crónica:**
 - severa: pacientes en diálisis, trasplantados, con uremia.
 - leve/moderada: según valores de creatinina sérica: mayor a 3 mg/dl; de 2 a 3 mg/dl respectivamente.
17. **Úlcera péptica:** Pacientes que hayan recibido tratamiento por enfermedad ulcerosa incluyendo aquellos que hayan tenido sangrado digestivo.
18. **SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida asociada a al Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV).
19. **Linfoma:** incluye pacientes con linfoma de Hodgkin, linfosarcoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma y otros linfomas.
20. **Leucemia:** incluye leucemia aguda o crónica, mielogénica, linfocítica y policitemia vera.

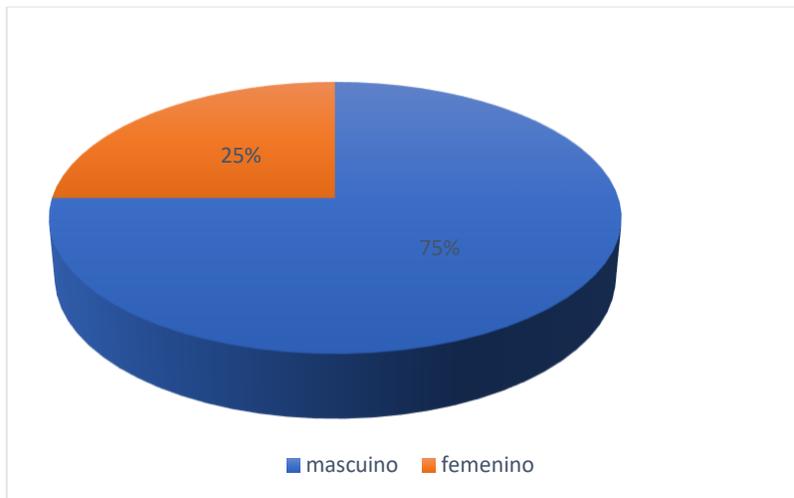
21. **Cáncer metastásico:** incluye pacientes con metástasis de tumores sólidos y otros tumores.
22. **Cáncer:** tumores sólidos y otros tumores que hayan recibido tratamiento en los últimos 5 años.
23. **Enfermedad del tejido conectivo:** incluye lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimiositis, polimialgia reumática, artritis reumatoidea moderada/severa.
24. **Hepatopatía leve:** cirrosis sin hipertensión portal o hepatopatía crónica.
25. **Hepatopatía moderada:** cirrosis con hipertensión portal sin hemorragia digestiva.
26. **Hepatopatía severa:** cirrosis con hemorragia digestiva de etiología variceal.
27. **Neutropenia:** Disminución del número absoluto de neutrófilos (segmentados y en cayado) en la sangre periférica por debajo de 1500/mL.²⁴
28. Puntuación **APACHE II** (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).²⁵ Utilizado para evaluar severidad de la enfermedad en las primeras 24 hs del ingreso a cuidados críticos. Adjunto ANEXO 3.
29. **Mortalidad a los 14 días.** Evaluada a los 14 días del comienzo de la infección.
30. Se considera **enterobacteria productora de carbapenemasa** detectada en laboratorio de bacteriología por las siguientes **pruebas fenotípicas:**
 - Ensayo de detección colorimétrica: Carba-blue test.
 - Ensayos microbiológicos: Test de Hodge modificado y Tritón Hodge Test.
 - Método de Inactivación de Carbapenemes modificado (mCIM).
 - Método de Inactivación de Carbapenemes modificado con agregado de EDTA.
 - Ensayos de sinergia de doble disco con ácido borónico, EDTA y cloxacilina.
 - Ensayo de discos combinados con pastillas Rosco Diagnóstica (Neo-Sensitabs).
31. Puntos de corte utilizados para determinar **resistencia antimicrobiana** según normativas de laboratorio nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos: Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS Dr C. G. Malbràn. Según guías del CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) para carbapenemes, colistín, amikacina y ceftazidima-avibactam. Utilizando puntos de corte del EUCAST en el caso de tigeciclina.

Resultados:

Características demográficas:

Se incluyeron 57 pacientes que cursaron internación por infecciones a Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC). Del total de pacientes 75 % (N:43) fueron de género masculino y 25 % (N:14) de género femenino. La mediana de edad fue igual a 54 años (45-63). (Gráfico 1).

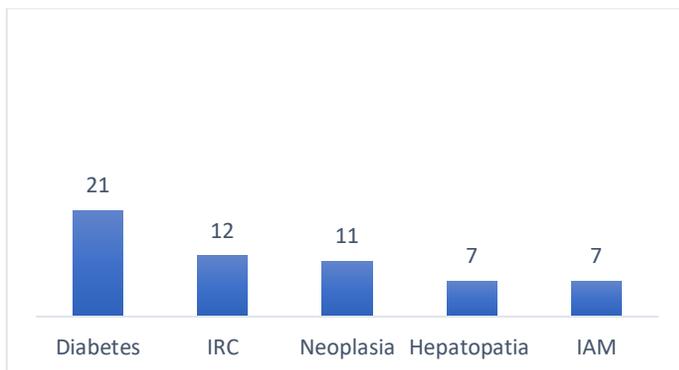
Gráfico 1:



Antecedentes patológicos y score de Charlson:

Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes en un 63% de los casos (N:21), insuficiencia renal crónica en un 21% (N:12), neoplasia de órgano sólido en un 19% (N:11), hepatopatía moderada a severa en un 12% (N:7), infarto agudo de miocardio en un 12% (N:7). (Gráfico 2).

Gráfico 2:



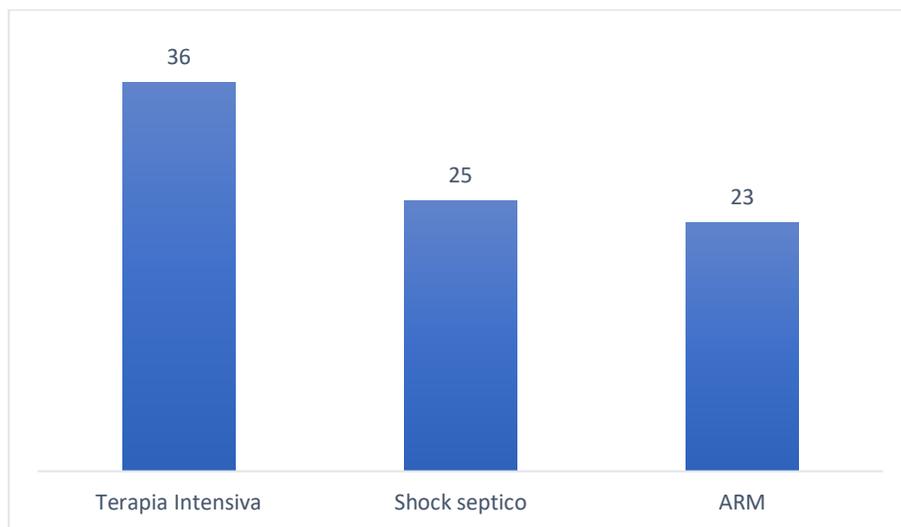
El 63% (N:36) de los pacientes presentaban un índice de comorbilidades de Charlson mayor o igual a 3. La mediana fue de 4 (1-5).

Características de la internación:

La mediana de días de internación fue de 33.5 días (23.5-72.5). El 63 % de los pacientes (N:36) requirieron internación en unidad de terapia intensiva en algún momento de su evolución. La mediana de días de internación en cuidados críticos fue 19 días (6.75-51).

Presentaron durante su evolución shock séptico el 45% de los pacientes (N:25). Requirieron de vinculación a asistencia respiratoria mecánica 63% (N:23) con una mediana de 14.5 días (7.50-28.50) (Gráfico 3). La mediana del valor de APACHE score II en las primeras 24 hs de internación en cuidados críticos fue de 16.5 (9.75-22.25).

Gráfico 3:



Todas las infecciones ocurrieron en pacientes hospitalizados al menos 48 hs antes del aislamiento y 39 pacientes (70.9%) habían cursado internación previa en el último año.

Con respecto al antecedente de procedimientos invasivos: el 45.5% requirieron algún procedimiento quirúrgico previo (25/55); 63% catéter venoso central (34/54); al 25% se les colocó algún drenaje quirúrgico (13/52); y al 53.8% (28/52) de los pacientes sonda nasogástrica. Cabe destacar que no se cuenta estos datos en todos los casos por lo que el n total difiere para cada variable.

Características de los aislamientos:

Presentaron hemocultivos positivos 32 pacientes. En 18 pacientes el aislamiento fue en urocultivo. En 1 solo caso se obtuvo desarrollo en aspirado traqueal en un paciente que presentó neumonía asociada a ventilador. En 4 casos los aislamientos fueron cultivos óseos

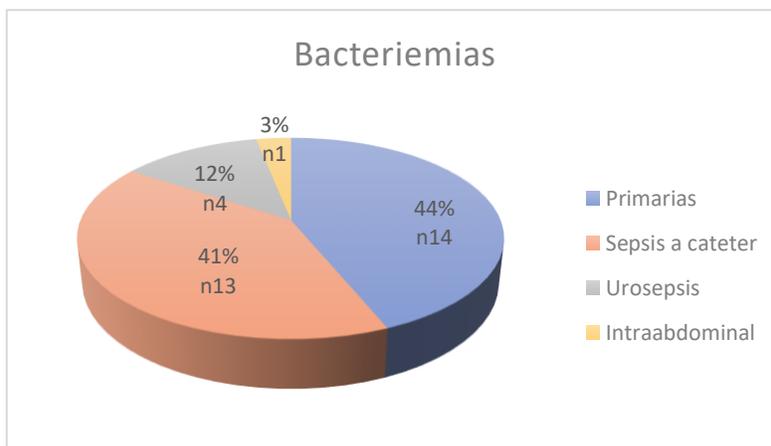
en pacientes con osteomielitis y 3 de ellos fueron aislados en abscesos y 1 en líquido ascítico (Gráfico 4).

Gráfico 4:



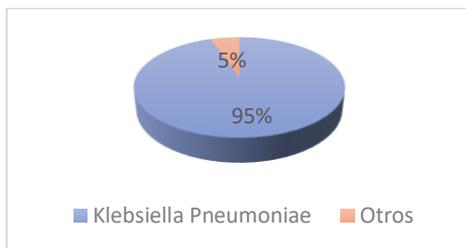
Entre los 32 pacientes con bacteriemias 13 de estas fueron asociadas al catéter, 4 secundarias a infección urinaria y en 1 de los casos con punto de partida abdominal. En 14 pacientes se consideraron bacteriemias primarias o si foco primario conocido (Gráfico 5).

Gráfico 5:



Del total de los aislamientos 54 de las enterobacterias productoras de carbapenemasas fueron *Klebsiella Pneumoniae*. En 4 casos correspondieron a otros géneros del grupo de enterobacterias: En 1 caso se trató de *Morganella morganii* aislada en líquido abdominal y en 3 casos fueron del *Enterobacter*. Entre estos últimos: 2 *Enterobacter cloacae* (1 en cultivo óseo y 1 en líquido biliar) y 1 *Enterobacter aerogenes* (urocultivo) (Gráfico 6).

Gráfico 6:



Sensibilidad antimicrobiana según aislamientos:

En pacientes con urocultivos positivos (N:18) la sensibilidad antimicrobiana fue: 100% sensibles a ceftazidima avibactam (N:11); 33.3% sensible a gentamicina (N:15); 75% sensible a amikacina (N:12); 93.3% sensibles a colistin (N:14); fosfomicina sensibles 100% (N:17) y tigeciclina 35.7% (N:5), presentando en el 50 % de los casos sensibilidad intermedia a la misma (N:7).

La sensibilidad antimicrobiana en los hemocultivos (N:32) fue: 100 % para ceftazidima avibactam (N:25); gentamicina 40.7% (N:11); amikacina 76.7% (N:23); colistin sensibilidad 77.8 % (N:21); fosfomicina 90.3% (N:28) y en el caso de tigeciclina 61.9% fueron sensibles (N:13) presentando en 33.3% de los casos (N:7) resistencia intermedia a la misma.

Sensibilidad antimicrobiana en otros cultivos, entre los cuales se incluyen cultivos óseos, de abscesos, catéter, retrohemocultivo y aspirado traqueal (N:22) fue: 100 % sensibles a ceftazidima avibactam (N:13), 42 % sensibles a gentamicina (N:8), 94.7% sensibles a colistin (N: 18), 80% sensibles a amikacina (N:16), 95.5% sensibles a fosfomicina (N:22) y 75% sensibles a tigeciclina (N:12) (TABLA 1).

La CIM a meropenem fue mayor o igual a 8 en 34% de los aislamientos testeados (15/44) (TABLA 2).

El 100% fueron resistentes a betalactamicos y cefalosporinas.

El 75% de los aislamientos fueron resistentes a cotrimoxazol (27/36).

El 67% fue resistente a ciprofloxacina (30/45).

TABLA 1:

SENSIBILIDAD	HEMOCULTIVOS (N:32) %	UROCULTIVO	OTROS

		(N:18) %	(N:22) %
CEFTAZIDIMIA- AVIBACTAM	(25) 100	(11) 100	(13)100
COLISTIN	(21) 77.8	(14) 93.3	(18) 94.7
AMIKACINA	(23) 76.7	(12) 75	(16) 80
GENTAMICINA	(11)40.7	(15) 33.3	(8) 42
TIGECICLINA	(13) 61.9	(13) 35.7	(12) 75
FOSFOMICINA	(28) 90.3	(17) 100	(22) 95.5

TABLA 2:

CIM a meropenem mayor = 8	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Si	15	34
No	29	66
Total	44	100

Factores asociados a sensibilidad antimicrobiana:

Colistin: Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la resistencia al colistin y las siguientes variables: internación en cuidados críticos en el 100% (7/7) de los casos resistentes ($p=0.036$). Así mismo el 100% de los resistentes (7/7) requirieron ARM ($p=0.01$) y presentaron shock séptico ($p=0.02$). Si bien no alcanzó significancia estadística, observamos también que el 100% de los resistentes (7/7) cursaron internación prolongada ($p=0.08$).

Ceftazidima-avibactam: No encontramos asociación estadística entre la resistencia a ceftazidima-avibactam y las variables analizadas: todos los aislamientos fueron sensibles a esta droga. El 61% (22/36) tuvieron internación prolongada. Requirieron cuidados críticos 68% (26/38) de los casos. El 42% requirieron ARM (16/38). El 50% de los casos (19/38) presentaron shock séptico.

CIM meropenem mayor o igual a 8: No encontramos asociaciones estadísticamente significativas entre la CIM a meropenem y las siguientes variables analizadas: internación prolongada 64% (9/14) versus 36 % (5/14), ($p=1$). Requerimiento de cuidados críticos: 67% (10/15) versus 33% (5/15), ($p=0.6$); requerimiento de ARM 33% (5/15) versus 67% (10/15) no requirieron ($p=0.7$). Presentación de shock séptico 60 % (9/15) versus 40% (6/15); ($p=0.6$).

Resistencia amikacina, gentamicina tigeclina y fosfomicina: No encontramos asociación estadística entre la resistencia a estos antimicrobianos y las variables analizadas. (TABLA 3)

TABLA 3:

	Internación prolongada		p	Internación en UTI		p	ARM		p
	SI NO			SI	NO		SI	NO	
Resistencia tigeclina	1/3	2/3	0.09	2/3	1/3	0.9	1/3	2/3	0.9
Resistencia fosfomicina	3/4	1/4	1	3/4	¼	0.3	3/4	1/4	0.2
Resistencia amikacina	7/9	2/9	0.4	6/9	3/9	0.4	6/9	3/9	0.1
Resistencia gentamicina	20/27	7/27	0.2	12/28	16/28	1	11/28	17/28	0.9

Tratamiento realizado:

El 71 % de los pacientes (N:39/55) recibieron tratamiento empírico inadecuado. Con respecto al tratamiento dirigido 22% recibieron monoterapia (N:13/54), 78 % tratamiento combinado (N:41/54) y entre estos últimos en 61% de los casos se utilizó tratamiento combinado con meropenem (N:25/41). Cabe destacar que la proporción se realiza sobre aquellos datos que se encuentran completos en los registros.

Los antimicrobianos para tratamiento dirigido utilizados más frecuentemente en monoterapia en orden de frecuencia fueron: colistin (N:4), amikacina (N:4), tigeclina (N:2), fosfomicina (N:1) , ciprofloxacina (N:1) y ceftazidima-avibactam (N:1). (Gráfico 7)

La combinación de antimicrobianos más frecuentemente empleada fue colistin/meropenem (N:17), seguidos por: amikacina/colistin (N:6), amikacina/meropenem (N:5), fosfomicina/tigeclina (N:3), tigeclina/meropenem (N:1), tigeclina/amikacina (N:1), amikacina/fosfomicina (N:1), colistin/fosfomicina (N:1), meropenem/ciprofloxacina (N:1), tigeclina/ciprofloxacina (N:1), colistin/tigeclina (N:2), fosfomicina/ciprofloxacina (N:1), colistin/meropenem/amikacina (N:1). (Gráfico 8)

Gráfico 7:

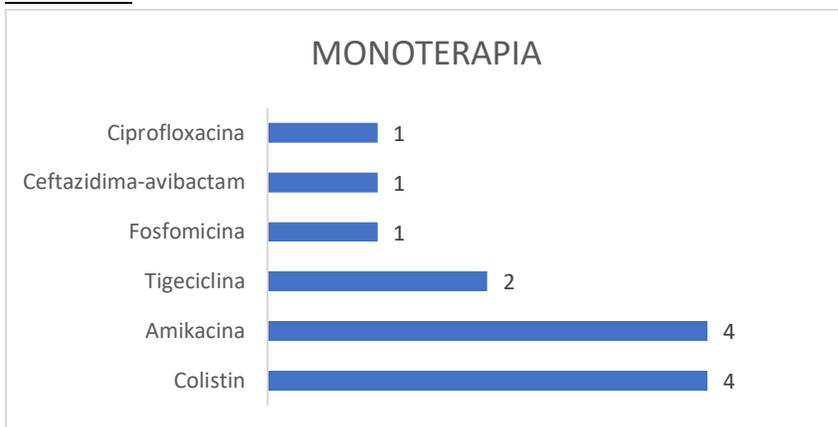
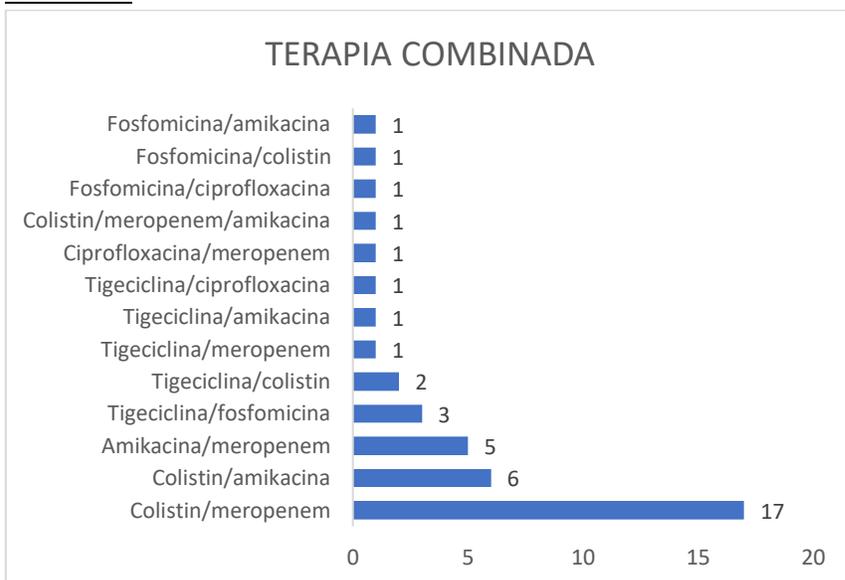


Gráfico 8:



En cuanto al día instauración antibiótico dirigido, en el 88% de los pacientes en los que contamos con este dato en los registros (N:43/49) se dirigió el tratamiento antibiótico dentro de los 5 días de obtener los cultivos microbianos.

Tratamiento antibiótico previo:

El 13% de los pacientes no recibieron tratamiento antibiótico previo al aislamiento de EPC. El 20% recibieron previamente fluoroquinolonas y el 39 % carbapenemicos. El 33.3 % de los casos habían recibido otro antibiótico. (TABLA 4)

TABLA 4:

Antibiótico previo	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Ninguno	7	13
Fluoroquinolonas	11	20
Meropenem	21	39
Otros	18	33

Evolución:

La mediana de días totales de internación fue 33 (23-72). La mortalidad total de la serie fue 35% (19/54). Del total de pacientes 36 de ellos (63%) se internaron en cuidados críticos. La mediana de días de internación en cuidados críticos fue 19 días (6-35). De los pacientes que se internaron en cuidados críticos, 64% requirieron vinculación a asistencia respiratoria mecánica (23/36) y 44% (25/57) presentaron shock séptico.

Factores asociados a evolución:

Relación entre variables de evolución y mortalidad:

No encontramos diferencias significativas en la mortalidad en cuanto a diferencia de edad ni género. La mortalidad en mayores de 60 años fue 38% (8/21) versus 33% (11/33) en menores de esa edad ($p= 0.72$). La mortalidad en mujeres 45.5 % (5/11) versus 33% en hombres (14/43) ($p= 0.49$).

Con respecto a los días de internación totales mostraron una tendencia a presentar mayor mortalidad, sin presentar significancia estadística, aquellos pacientes que cursaron internación prolongada (mayor o igual a 28 días): 38.2% (13/34) versus 17.6% (3/17) en los que cursaron internaciones menores a 28 días ($p=0.135$).

Encontramos que en los pacientes que en su evolución presentaron shock séptico la mortalidad fue significativamente mayor que entre los que no lo presentaron: 62.5% (15/24) versus 13.3% (4/30); ($p < 0.001$). Así mismo, pacientes que requirieron internación en cuidados críticos tuvieron mayor mortalidad que aquellos que cursaron internación en sala general: 48,6% (17/35) versus 10.5% (2/19); ($p=0.005$).

En los pacientes que requirieron asistencia respiratoria mecánica se observó una tendencia a la mayor mortalidad en relación a los que no requirieron de la misma: 50% (11/22) versus 25% (8/32). Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p=0.059$).

El valor de APACHE II al ingreso a UTI fue significativamente mayor entre los fallecidos respecto a los sobrevivientes: mediana de 19 (15,5-22,5) en fallecidos mientras que en los que vivieron fue 11.5 (8-17,5); (p=0.009).

Pacientes con score increment mayor o igual a 8 tuvieron una mortalidad del 83.3% (12/22) mientras que en aquellos con score increment menor a 8 la misma fue de 20% (2/10); (p=0.008).

Relación entre condiciones comórbidas y mortalidad:

No se observó diferencia significativa en cuanto a la mortalidad según la mayor o menor asociación de comorbilidades indicadas por el valor de CHARLSON score. En pacientes con score de CHARLSON menor a 3 la mortalidad fue 35% (7/20) versus 35% (12/34) en CHARLSON mayor o igual a 3 (p=0.983).

Tampoco encontramos asociación entre las distintas condiciones comorbidas más frecuentes y mortalidad. En pacientes con IRC la mortalidad fue de 27.3% (3/11) versus 37.2% (16/43) sin IRC (p=0.728). En pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) la mortalidad fue 50% (1/2) versus 34.6% (18/52) sin EPOC (p=1).

En pacientes con Infarto Agudo de Miocardio (IAM) la mortalidad fue 14.3% (1/7) versus 38.3% (18/47) sin IAM (p=0.4).

En pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) la mortalidad fue de 50% (2/2) versus 34% sin ICC (17/50), en pacientes que presentaron hepatopatía moderada/severa la mortalidad 57% (4/7) versus 31.9% (15/47) cuando no la presentaron (p=0.607).

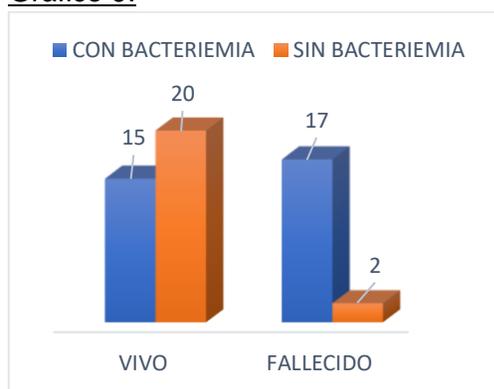
Paciente con diabetes (DBT) y daño de órgano blanco (DOB) mortalidad 28.6% (N2/7) sin DOB mortalidad 36.2% (17/47); (p=1).

Entre pacientes con neoplasias de órgano sólido la mortalidad fue 9.1% (1/11) versus 41.9% (18/25) sin neoplasias (p=0.074).

Relación entre bacteriemia mortalidad:

Mortalidad en pacientes con bacteriemias fue mayor que en aquellos que no presentaron hemocultivos positivos: 53% (17/32) versus 9.1% (2/22); p=0.001. (Gráfico 9).

Gráfico 9:



No observamos diferencias significativas en cuanto a la mortalidad según el sitio primario de la bacteriemia sea urinario versus otro foco infeccioso identificado (se incluyen sepsis a catéter o abdominal) o primarias sin foco. La mortalidad en urosepsis fue 50% (2/4) versus 54% (15/28) en otras infecciones (p= 1).

Relación entre terapéutica instaurada y mortalidad:

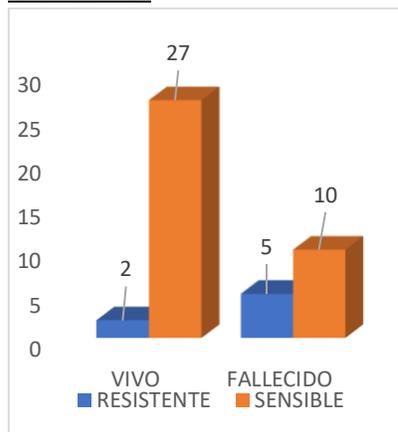
No observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad entre los pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado versus aquellos que recibieron tratamiento inadecuado; 31% (5/16) vs 38% (14/37) respectivamente ($p=0.6$).

En cuanto al tratamiento dirigido tampoco hubo diferencias en cuanto a mortalidad en pacientes que recibieron monoterapia 10 % (1/10) versus aquellos que recibieron tratamiento combinado mortalidad 42% (18/42), ($p=0.07$).

Análisis de resistencia antimicrobiana en relación a mortalidad:

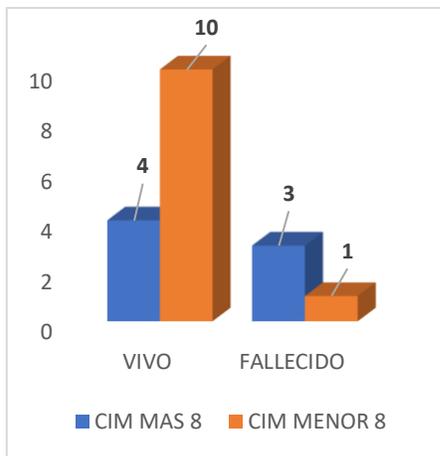
Se observó mayor mortalidad en aquellos pacientes con aislamientos resistentes a colistin en comparación con los que fueron sensibles: 71.4% (5/7) versus 27% en los aislamientos sensibles (10/37); $p = 0.036$ (Gráfico 10). Al ajustar por la adecuación del tratamiento empírico inicial mediante regresión logística binaria observamos que persiste la significancia estadística ($p=0.043$) con un OR de 6.4 (IC95%: 1 a 39) de muerte en aquellos con aislamientos resistentes a colistin vs aquellos sensibles.

Gráfico 10:



También se evidenció mayor mortalidad en aquellos aislamientos con concentración inhibitoria mínima (CIM) para meropenem mayor o igual 8 que en aquellos con CIM menores: la mortalidad fue del 53.3% (8/15) versus 17.9% (5/28), respectivamente ($p = 0.034$). (Gráfico 11). Al ajustar por la adecuación del tratamiento empírico inicial mediante regresión logística binaria observamos que persiste la significancia estadística ($p=0.026$) con un OR de 5.25 (IC95%: 1.22 a 22.52) de muerte en aquellos con CIM a meropenem mayor a 8 respecto a aquellos con CIM a meropenem menor a 8.

Gráfico 11:



En la tabla 5 resumimos las principales asociaciones a mortalidad evaluadas.

	Mortalidad	Proporción (%)	Mediana	P
Edad	Mayor 60 años	8/21 (38)		0.721
	Menor 60 años	11/33 (33.3)		
Sexo	Femenino	5/11 (45.5)		0.489
	Masculino	14/43 (32.6)		
Internación	Mayor = 28 días	13/34 (38.2)		0.135
	Menor 28 días	3/17 (17.6)		
Shock séptico*	Si	15/24 (62.5)		< 0.001
	No	4/30 (13.3)		
Cuidados críticos*	Si	17/35 (48.6)		0.005
	No	2/19 (10.5)		
ARM	Si	11/22 (50)		0.059
	No	8/32 (25)		
APACHE*	Fallecidos		19 (15,5-22,5)	0.009
	Vivos		11.5 (8-17,5).	
INCREMENT*	Mayor = 8	12/22 (83)		0.008
	Menor 8	2/10 (20)		
Bacteriemia *	Si	17/32 (53)		0.001
	No	2/22 (9.1)		
CHARLSON	Mayor = 3	12/22 (35.3)		0.9
	Menor 3	7/20 (35)		

Resistencia a Colistin*	Resistente	5/7 (71)		0.036
	Sensible	10/37 (27)		
CIM a meropenem*	Mayor o = 8	8/15 (53)		0.034
	Menor a 8	5/28 (18)		
Adecuación del Tratamiento Empírico	Adecuado	5/16 (31)		0.6
	Inadecuado	14/37 (38)		
Tratamiento Dirigido	Monoterapia	1/10 (10)		0.072
	Combinado	18/42 (42)		

*Asociación estadísticamente significativa.

Discusión:

En nuestro estudio se incluyeron 57 episodios de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC). El 75 % de los pacientes corresponden al género masculino al igual que en las series. La mediana de edad fue 54 años (45-63), que corresponde a un rango etáreo menor que la que se vio en otras series de casos publicadas a nivel internacional¹⁻⁴ entre las que se incluyen infecciones por EPC reportadas en pacientes internados en salas generales y/o cuidados críticos incluyendo infecciones bacteriémicas y no bacteriémicas.

Similiar a otras series publicadas, encontramos alta tasa de comorbilidades evidenciadas por elevados índices de comorbilidad de Charlson. En un estudio realizado en Italia³ en el que se incluyeron más de 600 pacientes con infecciones a EPC internados en salas generales evidenciaron en más del 50% de los casos índice de Charlson mayores o iguales a 3. En otro estudio internacional en que se analizaron bacteriemias a KPC² la mayoría de los pacientes presentaba al menos dos comorbilidades y en otra serie de las series internacionales¹ que incluyó tanto a las bacteriemias como a infecciones no bacteriémicas evidenciaron en la mayoría de los pacientes alto índice de comorbilidad de Charlson y que las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes e insuficiencia renal crónica.

Encontramos en nuestro estudio que las comorbilidades que se presentaron más frecuentemente fueron: diabetes, insuficiencia renal crónica, neoplasias, hepatopatía e infarto agudo de miocardio.

Observamos que al igual que en las series internacionales^{10,11,13} en la que se reportaron factores de riesgo para infección por KPC en pacientes hospitalizados en salas generales y cuidados críticos más de la mitad de nuestros pacientes tenían antecedentes de internaciones o realización de procedimientos invasivos como colocación de catéter venoso central e intervenciones quirúrgicas previas al desarrollo de infección. La mayoría de los pacientes estuvieron expuestos a antibioticoterapia previa, en más de la mitad de los casos con flouroquinolonas y carbapenems, y que sólo el 13 % de los casos no presentaban antecedentes de exposición a antibióticoterapia previo a desarrollar la infección.

Klebsiella Peumoniae productora de carbapenemasas (KPC) fue el microorganismo aislado más frecuentemente correspondiente al 95% de los aislamientos siendo coincidente con los trabajos publicados acerca de infecciones intrahospitalarias por enterobacterias productoras de carbapenemasas.^{1-4,26}

En nuestro estudio 34 pacientes presentaron bacteriemia. Encontramos que la presentación con bacteriemia ($p=0.001$) al igual que el shock séptico ($p< 0.001$) se han asociado a mayor mortalidad al igual que lo descripto en las series.^{1-4,13,14}

La mortalidad total en nuestra serie fue 35%. En estudios^{1-3,13,14} en los que se ha evaluado evolución y pronóstico en infecciones por KPC la mortalidad es variable, debido a la heterogeneidad de los pacientes, tipo y severidad de las infecciones. En las series que reportan mortalidad en pacientes internados en cuidados críticos y presentación con

bacteriemia la mortalidad fue más elevada alcanzando valores de 40-60% entre estos pacientes.^{13 14}

La mayoría de las bacteriemias fueron de causa desconocida (primarias) seguidas en frecuencia por bacteriemias secundarias a catéter. Fueron menos frecuentes las bacteriemias secundarias a infecciones urinarias o intraabdominales. A diferencia de otros estudios no encontramos diferencias en cuanto a mortalidad en relación al foco infeccioso de las bacteriemias según fueran secundarias a infecciones urinarias o de la vía biliar versus otras bacteriemias consideradas de peor pronóstico.^{20,29.}

En nuestra serie encontramos que los pacientes que presentaron infecciones por EPC resistentes a colistin tuvieron mayor mortalidad ($p=0.036$). Así mismo la significancia estadística ($p=0.043$) persistió al ajustar por la adecuación del tratamiento empírico inicial mediante regresión logística binaria con un OR de 6.4 (IC95%: 1 a 39) de muerte en aquellos con aislamientos resistentes a colistin versus aquellos sensibles.

La asociación entre infecciones por KPC resistentes a colistin y mayor mortalidad fue evidenciada también en otras series internacionales. En un estudio multicéntrico realizado por Capone et al²⁷ el cual incluyó pacientes con infecciones localizadas y bacteriemias identificaron la resistencia a colistin como factor independiente de mortalidad al ajustar según tratamiento adecuado, uso de esquemas combinados y foco infeccioso removido. Además encontraron alta tasa de resistencia a colistin entre los aislamientos que podría estar en relación al mayor uso de esta droga como monoterapia en el tratamiento de infecciones por EPC, si bien este hecho no pudo constatarse en nuestro estudio debido a que desconocemos la incidencia en el uso del mismo. En otro estudio realizado por Falcone et al²⁸ en pacientes críticos con bacteriemias a KPC identificaron como factor asociado a sobrevida el uso de regímenes antibióticos combinados que incluyan colistin y encontraron que la resistencia a colistin se asoció a mayor mortalidad. En el estudio de Tumbarello et al³, observaron menor mortalidad con el uso de esquemas antibióticos combinados y la resistencia antimicrobiana a colistin in vitro se identificó como un factor independiente de mortalidad al ajustar según tratamiento dirigido.

En nuestro estudio se observó que los pacientes con infecciones a EPC que presentaban concentración inhibitoria mínima (CIM) a meropenem mayor o igual a 8 tuvieron mayor mortalidad que aquellos con infecciones a EPC con CIM menores ($p=0.034$). Al ajustar por la adecuación del tratamiento empírico inicial mediante regresión logística binaria observamos que persiste la significancia estadística ($p=0.026$) con un OR de 5.25 (IC95%: 1.22 a 22.52) de muerte en aquellos con CIM a meropenem mayor a 8 respecto a aquellos con CIM a meropenem menor a 8.

En el análisis de la literatura encontramos que, la mayor mortalidad en las series se ha asociado a la instauración de tratamiento antibióticos empíricos inadecuados y que instaurar esquemas antibióticos dirigidos adecuados y de manera temprana se asocian a mayor sobrevida.^{3,28} Con respecto al uso de carbapenems varios estudios publicados que concluyen que incluir carbapenemicos al tratamiento combinado podría asociarse a mejor evolución en pacientes con bacteriemias aún en aquellos con elevadas CIM a meropenem.^{15,30}

El estudio INCREMENT¹⁴ el cual es un estudio internacional de cohorte que evaluó factores asociados a mortalidad en pacientes con bacteriemias a KPC evidenció que aquellos

pacientes con infecciones más severas, identificadas por presentar valores elevados en score de severidad de INCREMENT, se beneficiaron con el empleo de esquemas antibióticos combinados versus monoterapia y que aquellos pacientes con CIM a meropenem menores a 8 presentaron menor mortalidad al incluir meropenem al tratamiento combinado versus pacientes con CIM a meropenem mayores a 8.

En este mismo estudio se observó además que la demora en el inicio de la terapéutica adecuada luego de 5 días se asoció a mayor mortalidad.

En nuestro estudio el tratamiento dirigido se administró dentro de los 5 días de la recolección de cultivos en el 88% de los casos lo cual significa que el tratamiento fue apropiado. Se utilizaron en la mayoría de los casos esquemas antibióticos combinados y menos frecuentemente monoterapia. En nuestro estudio aplicamos el score increment²⁰ en pacientes con bacteriemia y encontramos que aquellos pacientes con puntuación mayor o igual 8 presentaron mayor mortalidad que aquellos pacientes con menor puntuación.

No obstante, y en contraste con estudios previos^{2,14,28} no encontramos diferencias en cuanto a mortalidad con el uso de antibióticoterapia combinada versus monoterapia. Este hallazgo puede estar en relación a que en la mayoría de los casos se utilizaron esquemas combinados siendo muy pocos los casos en que se utilizó monoterapia.

Dentro del tratamiento combinado encontramos que en nuestro estudio el esquema empleado más frecuentemente fue la asociación meropenem/colistin. Esto puede deberse a que la mayoría de los aislamientos fueron sensibles a colistin y presentaron CIM a meropenem menor a 8 además de que el uso de esquemas combinados es una recomendación en el tratamiento de infecciones a EPC. No obstante, no encontramos recomendaciones acerca de la mejor combinación terapéutica. En una revisión realizada a nivel internacional³¹ en que evaluaron la eficacia terapéutica de los tratamientos combinados en infecciones severas por KPC no se observaron diferencias significativas según el uso de las distintas combinaciones de antimicrobianos. Las asociaciones más frecuentemente utilizadas carbapenems asociados con colisitín/tigeciciclina/aminoglucosidos.

En nuestro estudio todos los aislamientos fueron sensibles a ceftazidima avibactam, sin embargo, en un solo paciente se realizó tratamiento con esta droga en monoterapia. En nuestro país se comenzaron a reportar casos de EPC resistentes a ceftazidima avibactam a partir del año 2020 en relación a la adquisición de otros mecanismos de resistencia antimicrobiana además de carbapenemasas³³. En cuanto a su uso terapéutico si bien inicialmente fue aprobado para tratamiento de infecciones urinarias o intraabdominales y neumonías incluyendo neumonía asociada al ventilador y neumonía intrahospitalaria, actualmente se encuentra aprobada para su uso en bacteriemias. En el estudio de Shields et al.¹⁷ demostró ser superior a otros regímenes de tratamiento, incluidos carbapenem más aminoglucósido y colistin, administrado como monoterapia o en combinación con otros agentes. En otra serie³⁴ se evidenció una mejor sobrevida en pacientes que recibieron tratamiento con ceftazidima avibactam como monoterapia en infecciones severas y aun habiéndose administrado luego de fracaso de otros esquemas antibióticos. Actualmente la IDSA recomienda su uso como droga de primera línea en el tratamiento de las infecciones por KPC.

En nuestro estudio se observó una alta tasa de sensibilidad en las EPC a fosfomicina. El tratamiento con esta droga se administró en esquemas antibióticos combinados en la mayoría de los casos. En un solo caso se utilizó como monoterapia. En la revisión bibliográfica encontramos que la terapia combinada con fosfomicina puede ser una opción terapéutica si bien la experiencia clínica es limitada y no encontramos estudios en donde se haya evaluado la efectividad terapéutica. En un estudio en que se evaluó su potencial sinérgico en esquemas terapéuticos combinados³⁵ se evidenció que tiene un alto potencial sinérgico in vitro con carbapenems en aquellas KPC con CIM bajas. En el mismo estudio, recomienda su uso en esquemas combinados de al menos 3 drogas para disminuir la posibilidad de resistencia a esta droga.

Conclusiones:

- Se observó que los pacientes con KPC resistentes a colistin y con CIM a meropenem elevadas tuvieron mayor mortalidad manteniendo en estos casos significancia estadística luego de ajustar por la adecuación al tratamiento empírico inicial. Planteamos la hipótesis de que pueda estar en relación a un mayor rol patogénico por mayor virulencia de las KPC con estas características.
- Encontramos mayor mortalidad en los pacientes con bacteriemias y aquellos con puntuación mayor a 8 en score INCREMENT. Podríamos sugerir en el futuro evaluar utilización de esquemas antibióticos empíricos combinados en el tratamiento de KPC en estos pacientes.
- En el análisis de los antibiogramas encontramos alta tasa de sensibilidad en los aislamientos a ceftazidima avibactam y fosfomicina. Si bien en el momento del estudio no fueron las drogas más utilizadas para tratamiento de infecciones por KPC constituyen el esquema antibiótico de elección actualmente, lo que demuestra la importancia del conocimiento de la epidemiología local en el tratamiento de estas infecciones.
- Se evidenció que la antibioticoterapia dirigida más utilizada fue la combinación de meropenem y colistin lo que podría estar en relación a que en el momento de la realización del estudio la mayoría de los aislamientos fueron sensibles a colistin y las CIM a meropenem menores a 8.
- El tratamiento empírico inadecuado no se asoció a mayor mortalidad a diferencia de las series publicadas tal vez en relación a que se dirigió el tratamiento de manera oportuna con utilización de esquemas combinados en la mayoría de los casos.

Bibliografía:

- 1 Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, *et al.* **Attributable Mortality Rate for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia.** *The Society for Healthcare Epidemiology of America.* 2009; 30 (10): 972-976.
- 2 Zarkotou O., Pournaras S., Tselioti P., Dragoumanos V., Pitiriga V., Ranellou K., Prekates A., Themeli-Digalaki K. and Tsakris A. **Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment.** *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 (12): 1798–1803.
- 3 Tumbarello M, Treccarichi EM., De Rosa FG., Giannella M., Giacobbe RD., Bassetti M., *et al.* **Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study.** *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70 (7): 2133-43.
- 4 Patel G., Huprikar S., Factor S. H., Jenkins S. G., Calfee D. P. **Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies.** *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2008; 29 (12): 1099-106.
- 5 Balasini Carina, Llerena María Candela, Rosa Reina. **Infectología crítica: manejo de la patología infecciosa en el paciente grave.** 1era ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Medica Panamericana, 2016.
- 6 Ruppé E, Woerther PL and François Barbier. **Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli.** *Ann. Intensive Care.* 2015; 5:21.
- 7 Nordmann P and Poire L. **The difficult-to-control spread of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae worldwide.** *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (9): 821-30.
- 8 Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiora R, Rapoport M, *et al.* ***Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–2, Buenos Aires, Argentina.** *Emerg Infect Dis.* 2008; 14 (7): 1178–1180.
- 9 Vigilancia Nacional de la Resistencia a los Antimicrobianos Red WHONET. Red SIREVA II. Argentina 2010-2018. Servicio antimicrobianos. Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS “Dr Carlos G. Malbran”. Artículo electrónico. URL disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2019/12/Vigilancia-Nacional-de-la->

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

11 Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou DE and Filos SK. **Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 67 (12): 2976–2981.

12 Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenberk K, Livshiz-Riven I, et al. **Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*.** *American Journal of Infection Control.* 2012; 40 (5): 421-5.

13 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): 1125-1131.

14 Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Pascual A, Rodríguez-Baño J, 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.

15 Daikos GL, Tsaousi S, Leonidas S, Tzouveleakis C, Anyfantis L, Psychogiou M, et al. **Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (4):2322-8.

16 Bassetti M, Peghin M, Vena A and Giacobbe DR. **Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria.** *Front. Med.* 2019; 6:74.

17 Shields RK, Hong Nguyen M, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, Doi Y, et al. **Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against 1 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (8):e00883-17.

18 Lespada MI, Córdova E, Roca V, Gómez N, Badía M, Rodríguez C. **Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC estudio comparativo y evolución en 7 años.** *Rev Esp Quimioter.* 2019; 32 (1): 15-21.

19 Horan T, Andrus M, Dudeck M, Georgia A. **CDC NHCN surveillance definitions of health care-associated infections and criteria for specific types of infections in the acute care setting.** *Am J Infect control.* 2008; 36 (5):309-32.

20 Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P, Viale P, Paño Pardo JR. **A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae.** *Mayo Clin Proc.* 2016; 91 (10):1362-1371.

21 Levy M, Fink M, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D. **2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.** *Intensive Care Med.* 2003; 29 (4): 530–538.

22 Singer M, Deutschman C., Warren Seymour C., Shankar Hari M., Annane D., Bauer M. **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis III).** *JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810.

23 Charlson M, Pompei P, Ales K, Mackenzie R. **A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.** *Chron Dis.* 1987; 40 (5): 373-383.

24 Flores, MG. **Diagnóstico de citopenias.** XXIII Congreso Argentino de Hematología. 2017; 21: 250-278.

25 Cueto G, Torres Boden M, Vetere L, Santos C, Castarataro C, Pimerel R. **Validación del APACHE II y SAPS II en la República Argentina.** *Medicina Intensiva.* 2002;19 (2): 17-28.

26 Munoz-Price S., Poirel L., Bonomo R., Schwaber M., Daikos G., Cormican M. **Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases.** *Lancet Infect Dis.* 2013; 13 (9): 785-96.

27 Capone A. ,Giannella M. ,Fortini D. ,Giordano A. ,Meledandri M. ,Ballardini M., *et al.* **High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection accounts for an excess of mortality.** *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19:23–30.

28 Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia G, Ceccarelli G, Giordano A, Farcomeni A, Morelli A, Venditti M, **Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae,** *Clinical Microbiology and Infection* 2016;22(5):444-50.

29 Retamar P., Portillo M. , López-Prieto M. , Rodríguez-López F. ,Cueto M. , García V. **Impacto de la terapia empírica inadecuada en la mortalidad de pacientes con**

infecciones del torrente sanguíneo: un análisis basado en puntaje de propensión. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012; 56(1): 472–478.

30 Giannella M, Treccarichi EM, Giacobbe DR, De Rosa FG, Bassetti M, Bartoloni. et al **Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection.** Int J Antimicrob Agents. 2018;51(2):244-248.

31 Lee GC, Burgess DS. **Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports.** Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2012; 13:11-32.

32 Paul M., Daikos G., Durante-Mangoni E., Yahav D., Carmeli Y., Dishon Benattar Y., Skiada A., et al. **Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial.** Lancet Infect Dis. 2018; 18 (4): 391-400.

33 Alerta epidemiológica. **Emergencia de enterobacteriales doble productoras de carbapenemasas. Programa nacional de control de calidad en bacteriología.** Instituto ANLIS MALBRAN. Boletín informativo nro 4. Abril 2021. Disponible en línea: <http://antimicrobianos.com.ar/category/alerta>.

34 Tumbarello M, Treccarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C., et al. **Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*.** Clin Infect Dis. 2019; 68(3):355-364.

35 Samonis G., Maraki D., Karageorgopoulos E., Vouloumanou K., Falagas M. E. **Synergy of fosfomicin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31:695–701.

36 Evans L., Rodas A., Waleed A., Massimo A., Craig C., Craig F., et al. **Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021.** Critical Care Medicine. 2021;49 (11):1063-1143.

37 De Rosa F., Corcione S., Cavallo R., Di Perri G., Bassetti M. **Critical issues for *Klebsiella pneumoniae* KPC-carbapenemase producing *K. pneumoniae* infections: a critical agenda.** Future Microbiol. 2015;10(2): 283–294.

38 Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos GL, Dimopoulos G, et al. **Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections.** Clin Microbiol Infect. 2018;24(2):133-144.

39 Tamma P., Aitken S. L., Bonomo R. A., Mathers A. J., Van Duin D., Cornelius J. **Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance:**

Gram-Negative Bacterial Infections. Año de publicación: 2020. Disponible en línea <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance>.

40 Bassetti M, Garau J. **Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections.** J Antimicrob Chemother. 2021 22;(76): 23-37.

41 Ilias K., Styliani L., Konstantinos P., Vasiliki R., Garyphallia P. **The “Old” and the “New” Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How.** Frontiers in Public Health. 2019; 7. Disponible en línea: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2019.00151> .

42 Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Georgakopoulou A, Kolonitsiou F, Mplani V, Spiliopoulou I, et al. **External validation of INCREMENT-CPE score in a retrospective cohort of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections in critically ill patients.** Clin Microbiol Infect. 2021 ;27(6):915.

43 De Rosa F G., Corcione S., Cavallo R., Di Perri G., Bassetti M. **Critical issues for Klebsiella pneumoniae KPC-carbapenemase producing K. pneumoniae infections: a critical agenda.** Future Microbiol. 2015; 10(2):283–294.