



Ricard Ferrer¹
Alex Soriano²
Rafael Cantón³
José Luis Del Pozo⁴
Carol García-Vidal⁵
José Garnacho-Montero⁶
Nieves Larrosa⁷
Pedro Rascado⁸
Miguel Salavert⁹
Vicente Pintado¹⁰
Beatriz Pellicer¹¹
Xavier Badía¹¹

Revisión sistemática de la literatura y análisis de expertos sobre los factores de riesgo asociados a infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos en pacientes adultos en España

¹Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

²Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España

³Servicio de Microbiología Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

⁴Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Universidad de Navarra, España

⁵Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Clínic de Barcelona, España

⁶Unidad Clínica Cuidados Intensivos Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, España

⁷Servicio de Microbiología Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, España

⁸Servicio de Medicina Intensiva Complejo Hospitalario Universitario De Santiago de Compostela, España

⁹Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

¹⁰Servicio Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Ramón y Cajal, e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

¹¹Omakase Consulting, Barcelona, España

Article history

Received: 18 February 2021; Revision Requested: 2 March 2021; Revision Received: 8 March 2021; Accepted: 14 March 2021;

Published: 29 April 2021

RESUMEN

Objetivo. El objetivo del estudio es identificar los factores de riesgo asociados a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antibióticos carbapenémicos (PARC) y *Acinetobacter baumannii* resistente a antibióticos carbapenémicos (ABRC) en pacientes adultos a través de una revisión sistemática de la literatura, clasificarlos según su nivel de importancia y exponer las recomendaciones en el entorno español de un panel de expertos.

Material y métodos. Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para identificar los factores de riesgo asociados a PARC o ABRC y posteriormente evaluar cada factor de riesgo por un panel de expertos basándose en la evidencia disponible y su experiencia en la práctica clínica.

Resultados. Se identificaron 593 artículos incluyéndose 29 para PARC y 23 para ABRC. Se identificaron 38 factores de riesgo asociados a PARC y 36 factores de riesgo asociados a ABRC. Tras su evaluación, para PARC, se clasificaron en: 11 importantes, 10 moderadamente importantes y 15 poco importantes; y para ABRC, 9 importantes, 5 moderadamente importantes y 19 poco importantes. Para ambos patógenos, los factores de riesgo importantes estuvieron relacionados con el uso previo de antibióticos y la hospitalización.

Conclusión. Se han identificado los principales factores de riesgo asociados a PARC y ABRC mediante una revisión de la evidencia disponible. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales prospectivos que permitan identificar los pacientes con infecciones por dichos patógenos.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, resistencia a carbapenémicos, factor de riesgo

A systematic review and expert's analysis of risk factors of infections in adults due to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii* in Spain

ABSTRACT

Objective. The aim of the study is to identify risk factors associated to infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in adult patients through a systematic literature review, classify them according to their importance and provide recommendations by experts in the Spanish context.

Material and methods. We developed a systematic literature review to identify risk factors associated to CRPA or CRAB infections and they were evaluated and discussed by a multidisciplinary panel of experts.

Results. There were included 29 studies for *P. aeruginosa* and 23 for *A. baumannii* out of 593 identified through sys-

Correspondencia:

Xavier Badía

Omakase Consulting, Barcelona, España

E-mail: xbadia@omakaseconsulting.com

tematic literature review. We identified 38 risk factors for *P. aeruginosa* and 36 for *A. baumannii*. After risk factor evaluation by the panel of experts, results for CRPA were: 11 important, 10 slightly important and 15 unimportant risk factors; and for CRAB were: 9 important, 5 slightly important and 19 unimportant risk factors. For both pathogens, previous use of antibiotics and hospitalization were important risk factors.

Conclusion. We could identify the main risk factors associated to CRPA and CRAB through literature review. There is a need for developing additional studies with higher levels of evidence to identify sooner and better infected patients through associated risk factors.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, carbapenem resistance, risk factor

INTRODUCCIÓN

El aumento de la incidencia y prevalencia de la resistencia a antibióticos entre los patógenos relacionados con la asistencia sanitaria y la rápida expansión de los genes de resistencia suponen una importante amenaza para la salud pública global asociada a un incremento en la morbilidad y mortalidad, además de una elevada carga económica [1].

Los patógenos resistentes a carbapenémicos (RC) aislados con más frecuencia en 2019 en España fueron *Pseudomonas aeruginosa*, seguido de *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii* [2,3], y están incluidos en la lista de patógenos prioritarios publicada por la OMS (2017) que requieren de forma urgente el desarrollo de nuevos antibióticos [4].

P. aeruginosa y *A. baumannii* son dos de los principales patógenos nosocomiales que suponen un problema de salud pública a nivel mundial relacionado con el alto coste de su tratamiento y la morbilidad y mortalidad asociados [5]. El estudio de prevalencia sobre las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria realizado en 2011-2012 por el centro europeo para el control y prevención de enfermedades (ECDC) mostró que casi el 9% de las infecciones estaban causadas por *P. aeruginosa*, siendo éste el cuarto patógeno más común en los hospitales europeos [6]. Las infecciones causadas por este patógeno son habitualmente difíciles de tratar debido a la resistencia intrínseca a los antibióticos que se utilizan para su tratamiento [7]. Los antibióticos carbapenémicos son parte del arsenal terapéutico utilizado en el tratamiento de las infecciones causadas por ambos patógenos, pero el incremento progresivo de las infecciones por enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación ha conllevado un incremento sustancial de su uso y ello, sumado a la rápida diseminación de los genes de resistencia entre distintos grupos bacterianos, ha favorecido la emergencia de resistencia a este grupo de antibióticos [8,9].

Generalmente, los factores de riesgo (FR) asociados a infecciones por microorganismos resistentes a un determinado grupo de antibióticos incluyen: características del huésped (comorbilidad), exposición previa a antibióticos, y realización de procedimientos invasivos [10]. Al iniciar este estudio, no había evidencia sobre una revisión sistemática y exhaustiva de

los FR asociados a infecciones por microorganismos RC a excepción de dos metaanálisis sobre *K. pneumoniae* [11,12], por lo que excluimos las enterobacterias de nuestro estudio dada la reciente evidencia, y nos propusimos llevar a cabo este estudio centrado en identificar los FR asociados a infecciones por PARC y ABRC en pacientes adultos a través de una revisión sistemática de la literatura (RSL) para su posterior clasificación según el nivel de importancia por un comité de expertos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. El estudio se estructuró en tres fases: desarrollo de una RSL para ambos patógenos; formación de un panel multidisciplinar de expertos y elaboración de un cuestionario para la evaluación de los FR identificados; y, por último, análisis y presentación de los resultados de la evaluación de los FR en una sesión de trabajo para acordar en base a la evidencia disponible los FR asociados a infecciones por PARC o ABRC en pacientes adultos.

Fase I: Revisión sistemática de la literatura.

Se llevó a cabo una RSL para la identificación de los FR asociados a infecciones por PARC o ABRC en pacientes adultos hospitalizados.

Fuentes de información y selección de estudios. Se utilizó la base de datos MEDLINE para identificar estudios publicados entre 2005 y noviembre de 2020 en inglés o español que incluyeran pacientes adultos hospitalizados con una infección por PARC o ABRC. Se llevó a cabo una búsqueda para cada patógeno, a través de términos MeSH y de búsqueda libre (Tabla 1). Se obtuvieron estudios adicionales a través de la revisión de los artículos incluidos en otras RSL que cumplieran a su vez los criterios de inclusión del estudio.

Criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron estudios realizados en pacientes adultos hospitalizados en cualquier ubicación que incluyeran un grupo comparador o grupo control (pacientes con una infección por PARC o ABRC frente a pacientes con una infección por *P. aeruginosa* no RC o *A. baumannii* no RC; o pacientes con una infección por PARC o ABRC frente a pacientes no infectados) y estudios que incluyeran un análisis estadístico multivariante.

Se excluyeron aquellos estudios diseñados para identificar los FR asociados a mortalidad por una infección causada por bacterias RC; o FR asociados a bacterias no RC; o FR predictivos de una infección por bacterias RC; o FR asociados a colonización; estudios que solamente incluyen análisis univariante; estudios en pacientes pediátricos y estudios que solo tengan publicado título y resumen.

Extracción y síntesis de la información. Para la extracción sistemática de la información de los artículos incluidos en el estudio, se elaboró una ficha para cada uno de ellos que contenía: cita bibliográfica, año de publicación, país, tipo de estudio, entorno, hospitalización en unidad de cuidados intensivos (UCI), criterios de inclusión para la selección de los

Tabla 1		Términos de búsqueda utilizados en la revisión de la literatura de ambos patógenos
Patógeno	Términos de búsqueda	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> RC	("Risk Factors"[Mesh]) AND "Pseudomonas aeruginosa"[Mesh] AND "Carbapenems/therapeutic use"[Mesh] AND "resist" (((("Drug Resistance, Bacterial"[Mesh]) AND "Pseudomonas aeruginosa"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh]) AND "Spain"[Mesh]) (("Pseudomonas aeruginosa"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh]) AND "Carbapenems/therapeutic use"[Mesh] "Meropenem"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "beta-Lactam Resistance"[Mesh] Imipenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "beta-Lactam Resistance"[Mesh] "Ertapenem"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "beta-Lactam Resistance"[Mesh] Meropenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "Gram-negative bacteria"[Mesh] Imipenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "Gram-negative bacteria"[Mesh] "Ertapenem"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "Gram-negative bacteria"[Mesh] "Carbapenem-Resistant" AND "Pseudomonas aeruginosa"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] ("Pseudomonas aeruginosa Infections/mi or *Pseudomonas aeruginosa infections/ep or Pseudomonas aeruginosa Infections/di OR Gram-Negative Bacterial Infections/di) AND ("Carbapenem-Resistant") AND ("Risk Factors"[Mesh])	
<i>Acinetobacter baumannii</i> RC	"Carbapenem-Resistant" AND "Acinetobacter baumannii"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Risk Factors Meropenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "acinetobacter baumannii"[Mesh] Imipenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "acinetobacter baumannii"[Mesh] Ertapenem[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND "acinetobacter baumannii"[Mesh] (("Risk Factors"[MeSH]) AND "Acinetobacter Infections/drug therapy"[MAJR]) AND "Carbapenems/therapeutic use"[MeSH] AND "resist" "Drug Resistance, Bacterial"[MeSH] AND "Acinetobacter baumannii"[Mesh] AND "Risk factors"[MeSH] AND "Spain"[MeSH] "Acinetobacter baumannii"[Mesh] AND "Risk factors"[MeSH] AND "Carbapenems/therapeutic use"[MeSH] ((((((("Resistencia bacteriana"[todos]) AND "carbapenémicos"[todos]) AND "España"[todos]))) AND "factor de riesgo"[todos])	

RC: resistente a carbapenémicos.

pacientes, número de pacientes, número de pacientes en cada grupo de estudio, tipo de análisis estadístico y resultados del análisis univariante y multivariante.

Los artículos se clasificaron según dos periodos temporales, 2005-2014 y 2015-2020. El motivo de esta distinción fue la relación del primer periodo con un incremento del uso de los carbapenémicos como consecuencia del incremento de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y menor prevalencia de PARC y ABRC. En el segundo periodo, la prevalencia de estos microorganismos es más elevada en la mayoría de los estudios por lo que los FR podrían variar respecto a los identificados en el periodo anterior [13]. Esta clasificación arbitraria en base a lo observado en la evidencia incluida en el estudio no modificó los resultados y conclusiones de este.

Fase II: creación del panel de expertos y materiales para la evaluación de los FR

Se creó un panel multidisciplinar formado por 2 coordinadores (un infectólogo y un intensivista) y 8 expertos (2 intensivistas, 3 infectólogos y 3 microbiólogos) para que revisaran los FR identificados en la RSL y los evaluaran según su importancia basándose en dicha información y su experiencia. Los expertos españoles del panel se eligieron en base a su evidente experiencia en el área, constatada por su participación en estudios relacionados y publicados en revistas indexadas en la base de datos PubMed.

Además de las fichas de cada artículo, para la evaluación se elaboró un cuestionario en el que se incluyeron únicamente los FR significativos en el análisis multivariante de los artículos identificados en la RSL. La descripción utilizada para los FR coincide con la utilizada en los artículos incluidos. Para cada FR se especificó el número de estudios que lo contemplaban.

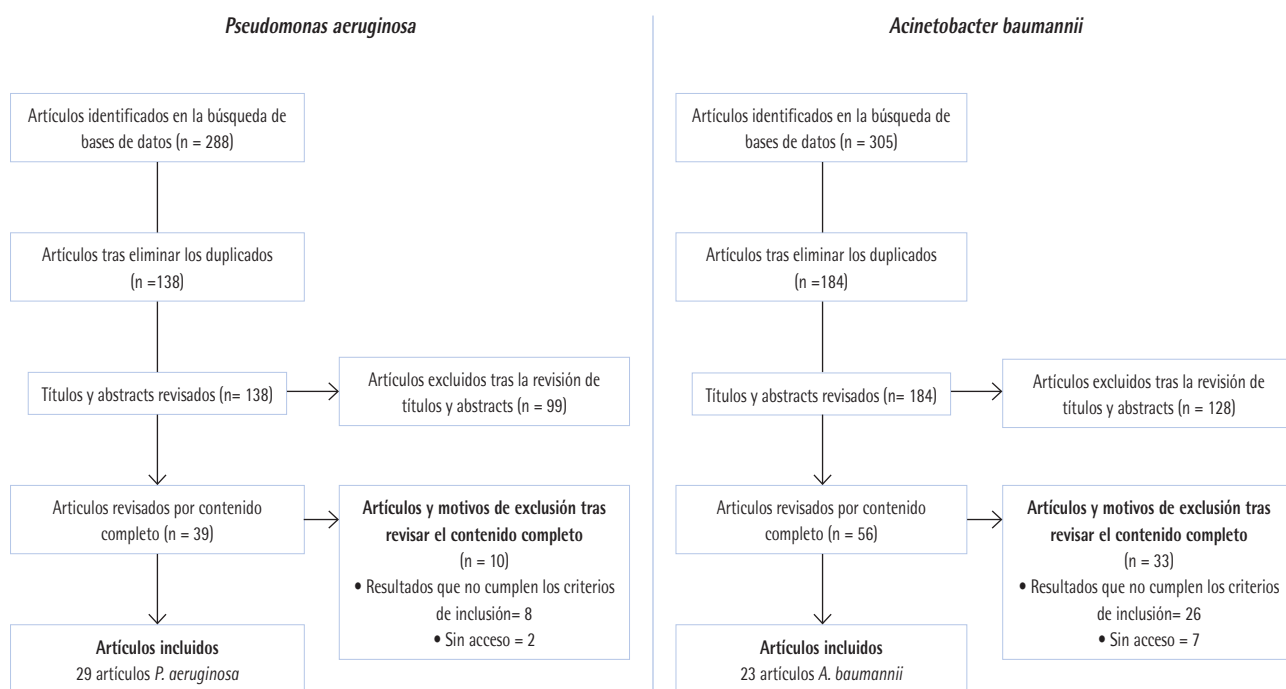


Figura 1 Diagrama PRISMA de la revisión de la literatura de *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

Los estudios se clasificaron según si el FR estaba asociado o no a las infecciones por microorganismos RC en el análisis multivariante y según los periodos temporales descritos. Además, se proporcionó el Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) de aquellos FR significativos en un único artículo. Para los FR significativos en más de un artículo, se incluyó el rango de OR. El cuestionario fue diseñado para la evaluación de los FR identificados utilizando una escala de 3 puntos de importancia (1-importante, 2-moderadamente importante, 3-poco importante).

Fase III: análisis y presentación de los resultados

Análisis de resultados. Los artículos completos, sus fichas y el cuestionario se enviaron a los expertos para que realizaran la evaluación en base a la evidencia incluida en el estudio y a su experiencia en la práctica clínica de los FR identificados. Cada FR se evaluó según su importancia en la asociación con las infecciones por PARC o ABRC.

Los resultados de los cuestionarios se introdujeron en una base de datos específica para ser analizados. Se calculó el porcentaje de respuestas en cada uno de los 3 puntos de la escala para cada FR. Se estableció un punto de corte arbitrario del 80% de acuerdo en un mismo punto de la escala, equivalente al acuerdo entre 8/10 expertos, para incluir dicho FR en ese grado de importancia. Los criterios acordados fueron:

- Aceptación de los FR con una puntuación $\geq 80\%$ en cual-

quiera de los 3 grados de importancia. En caso de una puntuación $\geq 80\%$ en el punto "3-poco importante", el FR se consideraba excluido del estudio.

- De los FR $< 80\%$ en ninguno de los 3 puntos de la escala, se consideraron importantes los que obtuvieron un acuerdo $\geq 80\%$ al sumar las puntuaciones "1-importante" y "2-moderadamente importante", y moderadamente importantes los que obtuvieron un acuerdo $\geq 80\%$ al sumar las puntuaciones "2-moderadamente importante" y "3-poco importante".
- Si durante la discusión se aportaba alguna información o aclaración adicional que modificara la interpretación del FR, se podía reevaluar dicho factor y se clasificaba de acuerdo con los dos criterios anteriores.
- Los expertos pudieron excluir del estudio aquellos FR que consideraron ambiguos y dificultaban su interpretación.

Presentación de los resultados. Se presentó para cada FR un gráfico de barras con el porcentaje de respuestas en cada uno de los puntos de la escala de importancia; la información sobre los artículos que habían identificado cada FR, clasificados según periodo temporal; el OR o rango de OR y si estaba o no asociado a las infecciones RC. Finalmente, se aceptaron o discutieron los FR en base a los criterios acordados anteriormente.



Figura 2 Resultados de la evaluación de los factores de riesgo asociados a las infecciones producidas por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (PARC) según el porcentaje de respuestas de acuerdo con la escala 1-importante, 2-moderadamente importante y 3-poco importante.

RESULTADOS

Revisión sistemática de la literatura. Se identificaron 593 artículos, incluyéndose 29 artículos para PARC y 23 artículos para ABRC. El diagrama PRISMA con los resultados de ambas RSL se muestra en la Figura 1.

Análisis de resultados. Los resultados de la evaluación de los FR asociados a las infecciones por PARC en pacientes adultos se muestran en la Figura 2.

Se identificaron un total de 38 FR asociados a PARC que fueron evaluados según la importancia por el panel de expertos y, de acuerdo con los resultados y los criterios establecidos, se discutieron en la sesión los FR correspondientes.

Los resultados de la evaluación de los FR asociados a las infecciones por ABRC en pacientes adultos se muestran en la Figura 3.

Se identificaron un total de 36 FR asociados a ABRC que fueron evaluados según la importancia por el panel de expertos

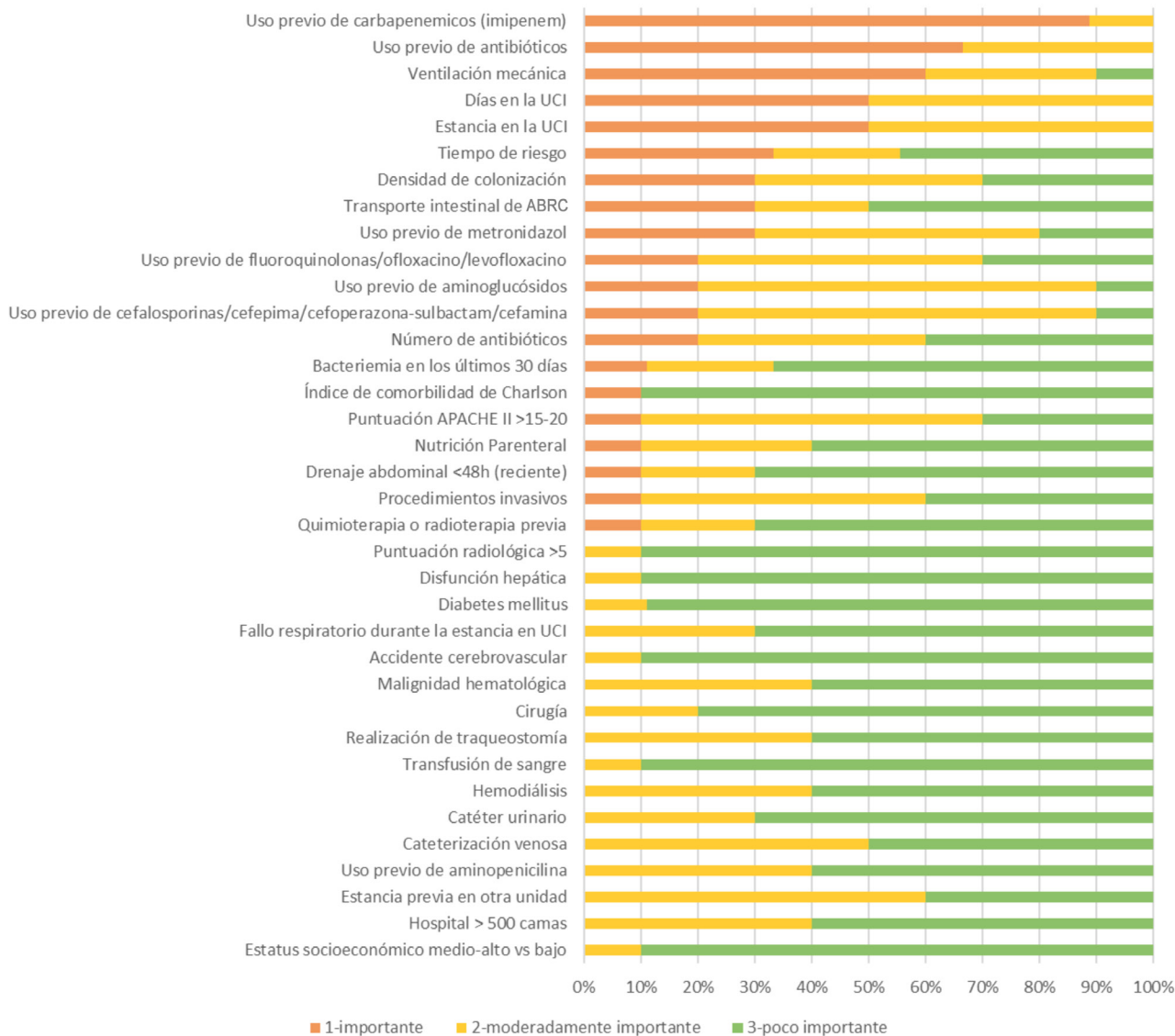


Figura 3 Resultados de la evaluación de los factores de riesgo asociados a las infecciones producidas por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (ABRC) según el porcentaje de respuestas de acuerdo con la escala 1-importante, 2-moderadamente importante y 3-poco importante.

y, de acuerdo con los resultados y los criterios establecidos, se discutieron en la sesión los FR correspondientes.

Sesión de trabajo. Se presentaron los resultados de la evaluación de los FR asociados a las infecciones por PARC (Figura 2) y ABRC (Figura 3).

De acuerdo con los criterios de discusión, se aceptaron como FR importantes para ambos patógenos el uso previo de carbapenémicos y, en concreto, de imipenem, por superar el 80% de respuestas en el punto "1-importante" de la escala.

Los FR excluidos del estudio por superar el 80% de respuestas en el punto de la escala "3-poco importante" en la pri-

mera evaluación se muestran en las tablas 2 y 3. Ningún FR, para ninguno de los dos patógenos, superó el 80% de respuestas en el punto de la escala "2-moderadamente importante". Los FR que no superaron el 80% en ningún punto de la escala de importancia fueron discutidos durante la sesión.

Se discutieron 30 FR para PARC y 27 FR para ABRC. Los resultados finales tras la discusión y reevaluación de los FR asociados a PARC se muestran en la Tabla 2.

De los 30 FR discutidos para PARC, se excluyeron el 10% por ambigüedad en su descripción: traslado desde otro centro, enfermedad respiratoria y tratamiento previo con más de un antibiótico. Los FR "Catéter urinario $\geq 7-15$ días" y "Catéter de Foley" se

Tabla 2 Resultados finales de la evaluación de los factores de riesgo de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (PARC) clasificados según su grado de importancia

Factores de riesgo importantes	Factores de riesgo moderadamente importantes	Factores de riesgo poco importantes excluidos del estudio
Acordados en la primera evaluación: Uso previo de carbapenémicos (imipenem)	Acordados en la primera evaluación: -	Acordados en la primera evaluación: Uso previo de agentes antifúngicos Género masculino Línea arterial Antecedentes de ataque cerebrovascular Insuficiencia cardíaca congestiva Coinfección con <i>E. coli</i> Coinfección con <i>E. faecium</i>
Acordados durante la sesión: Número de días desde la hospitalización hasta el aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> Hospitalización durante más de 15 días antes de la detección del patógeno Hospitalización previa a la infección Tiempo de uso de carbapenémicos (durante 3 meses) Uso previo de aminoglucósidos Uso previo de cefalosporinas Uso previo de β -lactámicos eficaces frente a <i>Pseudomonas</i> spp. Uso previo de fluoroquinolonas Uso previo de amikacina	Acordados durante la sesión: Hospitalización en UCI Uso previo de piperacilina-tazobactam Catéter urinario/Catéter de Foley durante más de 7-15 días Uso previo de gentamicina Duración de la hospitalización Puntuación elevada en SAPS II Presencia de un elemento invasivo Uso previo de imipenem + vancomicina Puntuación APACHE II elevada	Acordados durante la sesión: Ventilación mecánica antes del aislamiento del patógeno Número de catéteres en la UCI Uso previo de vancomicina Exposición a agentes antifúngicos en los 3 meses previos Uso de corticoides Nutrición parenteral Fallo renal Hemodiálisis

agruparon por considerarse similares. Durante la sesión, 12 (40%) FR fueron reevaluados. Tras la reevaluación, se obtuvieron: 9 FR importantes, 9 moderadamente importantes y 8 poco importantes.

Los resultados finales tras la discusión y reevaluación de los FR asociados a ABRC se muestran en la Tabla 3.

De los 27 FR discutidos para ABRC, se excluyeron el 11% por ambigüedad en su descripción: uso previo de antibióticos, número de antibióticos y estancia previa en otra unidad. Durante la sesión, el 37% fueron reevaluados. Tras la reevaluación, se obtuvieron: 8 FR importantes, 5 moderadamente importantes y 11 poco importantes.

DISCUSIÓN

La identificación de pacientes con FR asociados a una infección RC es crucial para administrar un tratamiento empírico adecuado que evite una mala evolución. Sin embargo, los estudios diseñados para identificar dichos FR son muy diversos y, en muchas ocasiones, aportan conclusiones no siempre similares dependiendo del lugar y tipo de pacientes del estudio [11].

En este estudio se identificaron 593 artículos, incluyéndose 29 de PARC y 23 de ABRC. De éstos, el 86% y 87%, respecti-

vamente, son retrospectivos basados en la revisión de historias clínicas.

Los resultados finales para *P. aeruginosa* son consistentes con los de *Raman et al* [14], donde se analizan los FR identificados en la literatura hasta 2016. Los FR considerados importantes en este estudio (Tabla 2) son el uso previo de antibióticos, fundamentalmente carbapenémicos, y la hospitalización. En general, hay más evidencia publicada entre 2015-2020, entre la cual existe un mayor número de artículos que asocian los FR mencionados a las infecciones RC en sus análisis multivariantes. A pesar del número reducido de artículos que consideran la hospitalización como FR, los expertos sí lo hicieron en su evaluación [15,16].

Los FR moderadamente importantes (Tabla 2) aparecen en menos artículos en comparación con los importantes, y predominan los estudios que los asocian a las infecciones RC entre 2005-2014. Varios FR incluidos en este grupo desaparecen o no están asociados a las infecciones RC en los estudios publicados entre 2015-2020.

Los FR poco importantes (Tabla 2) y, por tanto, excluidos del estudio, son los identificados en un número reducido de artículos predominando la no asociación frente a la asociación

Tabla 3 Resultados finales de la evaluación de los factores de riesgo de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (ABRC) clasificados según su grado de importancia.

Factores de riesgo importantes	Factores de riesgo moderadamente importantes	Factores de riesgo poco importantes excluidos del estudio
Acordados en la primera evaluación: Uso previo de carbapenémicos (imipenem)	Acordados en la primera evaluación: -	Acordados en la primera evaluación: Cirugía Diabetes mellitus Puntuación radiológica > 5 Índice de comorbilidad de Charlson Disfunción hepática Accidente cerebrovascular Transfusión de sangre Estatus socioeconómico medio-alto vs bajo
Acordados durante la sesión: Uso previo de fluoroquinolonas Uso previo de aminoglucósidos Uso previo de cefalosporinas Uso previo de metronidazol Estancia en la UCI Portador intestinal de ABRC Bacteriemia por ABRC en los últimos 30 días Días de hospitalización en la UCI	Acordados durante la sesión: Densidad de colonización ^a Puntuación APACHE II > 15-20 Tiempo de riesgo ^b Catéter urinario Procedimientos invasivos	Acordados durante la sesión: Ventilación mecánica Malignidad hematológica Realización de traqueostomía Quimioterapia o radioterapia previa Uso previo de aminopenicilina Nutrición parenteral Cateterización venosa Fallo respiratorio durante la estancia en UCI Drenaje abdominal reciente (< 48h) Hemodiálisis Hospital > 500 camas

^aDensidad de colonización: proporción de sitios del organismo de un individuo colonizados por ABRC [22]

^bTiempo de riesgo: número de días de hospitalización previos al aislamiento del patógeno [23]

con las infecciones RC. Dentro de este grupo de variables, se destacó la importancia de distinguir la ventilación mecánica de otros procedimientos invasivos, ya que los expertos consideraron que por sí sola no supone un riesgo tan relevante, si no que está relacionada con otros elementos que contribuyen a incrementar el riesgo de infección por *P. aeruginosa*, el cual aumenta si se tiene en cuenta el tiempo en que coexisten. Además, se especificó que la mayoría de los pacientes críticos con infección por *P. aeruginosa* se encuentra en ventilación mecánica, por lo que no sería un factor diferencial a tener en cuenta.

Para *A. baumannii*, los FR importantes (Tabla 3) presentan un número de artículos similar que los asocian a las infecciones RC en ambos periodos. Sin embargo, el número de artículos que identifica esos factores como no asociados a las infecciones RC disminuye considerablemente entre 2015-2020. Dentro de este grupo se seleccionaron los relacionados con el uso previo de antibióticos y la hospitalización, guardando consistencia con los resultados de PARC.

Los FR moderadamente importantes (Tabla 3) se identi-

can mayoritariamente entre 2005-2014. Todos los FR, a excepción de los procedimientos invasivos [17], desaparecen de la evidencia publicada entre 2015-2020.

Los FR considerados poco importantes (Tabla 3), presentan menor evidencia y número de estudios que demuestren su asociación con las infecciones por microorganismos RC. De las 19 variables de este grupo, solamente 3 están asociadas a las infecciones por microorganismos RC entre 2015-2020 [17-19].

Los resultados para los FR estudiados para ambos patógenos son consistentes, demostrando que la exposición previa a antibióticos, especialmente carbapenémicos, y la duración de la hospitalización son los más importantes a la hora de identificar pacientes con alto riesgo de padecer infecciones por PARC o ABRC. Los FR poco importantes son generalmente aquellos que no suponen un riesgo por sí mismos si no que suelen coincidir con otros FR que incrementan dicho riesgo. En relación con la clasificación de la importancia, los expertos destacaron una limitación del estudio en relación con la subjetividad con la que se evaluaron aquellos FR en los que existe menor evidencia.

Entre otras limitaciones, destacan las relacionadas con la

calidad [20] y cantidad de la evidencia disponible en el ámbito de los FR de las infecciones por PARC o ABRC en pacientes adultos hospitalizados. En cuanto a la calidad de los estudios, la mayoría son retrospectivos y presentan una amplia diversidad en los criterios de inclusión de los pacientes; por lo que sería conveniente realizar más estudios prospectivos con menor variabilidad entre los grupos de pacientes. En relación con la cantidad de estudios, muchos FR se basan en un único estudio, hecho que dificulta su interpretación como FR asociado o no a las infecciones. Definir un umbral de importancia en base al número de estudios que identifican un FR sería útil para la interpretación de dichos resultados.

Los resultados descritos en esta RSL y la opinión expuesta por el panel sobre los FR seleccionados con verdadera o mayor importancia para determinar infecciones por PARC o ABRC han podido mostrar cierta intersección entre algunos de ellos para ambos bacilos gramnegativos no fermentadores. No es fácil ni prudente hacer extrapolaciones directas de tales FR de infecciones por PARC o ABRC a las enterobacterias con potencial RC, especialmente a *K. pneumoniae* y *E. coli*. Sin embargo, recientemente, se han publicado dos metaanálisis sobre los FR asociados a *K. pneumoniae* RC. Ambos estudios identificaron 8 FR, los cuales son similares a los evaluados en este estudio, correspondiéndose principalmente con la exposición previa a antibióticos [11,12].

Los expertos consideran que para realizar un metaanálisis es necesario contar con estudios adicionales que constituyan una evidencia de mayor calidad y presenten menor heterogeneidad entre los FR, de manera que permitan agregar y analizar los resultados adecuadamente. Estas limitaciones se destacan en el metaanálisis de *Li et al*, ya que la heterogeneidad entre los FR dificultó la agrupación y análisis de los datos [12]. Debido a esto, la participación de los expertos sigue siendo clave en aquellos FR cuya evidencia sea débil por requerir de la aportación de su experiencia.

Este estudio, y el recientemente publicado por *Palacios et al* [21], constituyen la mejor evidencia disponible sobre los FR asociados a infecciones por PARC o ABRC y puede servir para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer una infección por este tipo de microorganismos. Identificar de manera temprana a estos pacientes a través de los FR a los que han estado expuestos podría favorecer la administración de un tratamiento empírico adecuado, reduciendo así el número de antibióticos previos y mejorando, por tanto, los resultados en salud.

Esperamos que en el futuro el desarrollo de estudios con mejor diseño metodológico permita la realización de un metaanálisis que proporcione información más específica y homogénea útil en la toma de decisiones clínicas.

FINANCIACIÓN

El desarrollo de este estudio se llevó a cabo por Omakase Consulting y un panel de expertos español, con la financiación de Shionogi España. La redacción del manuscrito se ha reali-

zado por Omakase Consulting bajo la dirección del panel de expertos, con la financiación de Shionogi España.

CONFLICTOS DE INTERÉS

RC ha participado en programas de educación organizado por MSD, Pfizer y Shionogi y trabajado en proyectos de investigación financiados por MSD, Pfizer and Shionogi. AS ha participado como ponente y reuniones de asesoramiento para Pfizer, MSD, Angelini, Gilead Sciences y Shionogi. JGM ha participado como ponente actividades educativas para MSD, Pfizer, Gilead Sciences y Shionogi. MS ha colaborado en proyectos formativos o de investigación y formado parte de simposios, reuniones o asesorías organizadas o financiadas por Gilead, MSD, Janssen, Pfizer y Shionogi. RF ha participado como ponente o como asesor para MSD, Pfizer, Shionogi, Gilead, Grifols y Menarini. JLP ha participado en programas de educación y reuniones de asesoramiento organizadas por Novartis, MSD, Pfizer y Gilead y trabajado en proyectos de investigación financiados por Novartis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cantón R, Huarte R, Morata L, Trillo-Mata JL, Muñoz R, González J et al. Determining the burden of infectious diseases caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020. doi:10.1016/j.eimc.2020.04.009.
2. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene ESTUDIO EPINE-EPPS nº 30: 2019 Informe España. *Estud EPINE*. 2019, 33-36.
3. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19:56-66. doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
4. WHO Press. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2013; 1-7. doi:10.1590/S0100-15742013000100018.
5. Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2019; 8:1747-1759, doi:10.1080/22221751.2019.1698273.
6. [ECDC] ECfDPaC. Point prevalence survey database (HAI-Net) 2012 [Cited 15 December 2020] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals/surveillance-disease-data/database>. *J Hazard Mater* 2011; 194:85-91.
7. Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. Update in Bacteriology Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. *Rev Esp Quim*. 2017; 30:8-12. PMID: 28882007

8. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Natl Cent Emerg Zoonotic Infect Dis* 2015; 24.
9. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Fight Antimicrob Resist* 2020; 33:1–18. doi:10.5599/obp.15.9.
10. Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Spiliopoulou A, Koutsileou K, Kolonitsiou F, Spyropoulou A et al. Risk factors and predictors of carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa and acinetobacter baumannii mortality in critically ill bacteraemic patients over a 6-year period (2010–15): Antibiotics do matter. *J Med Microbiol*. 2017; 66:1092–1101, doi:10.1099/jmm.0.000538.
11. Zhu WM, Yuan Z, Zhou HY. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9. doi:10.1186/s13756-020-0686-0.
12. Li J, Li Y, Song N, Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection : A meta-analysis. *J. Glob Antimicrob Resist*. 2020; 21:306–313. doi:10.1016/j.jgar.2019.09.006
13. Sante L, Aguirre-Jaime A, Miguel MA, Ramos MJ, Pedrosa Y, Leucona M. Epidemiological study of secondary bloodstream infections: The forgotten issue. *J Infect Public Health*. 2019; 12:37–42. doi:10.1016/j.jiph.2018.08.011.
14. 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; 7:1–14, doi:10.1186/s13756-018-0370-9.
15. Furtado GH, Gales AC, Perdiz LB, Santos AF, Wey SB, Medeiros EA. Risk factors for hospital-acquired pneumonia caused by imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Anaesth Intensive Care*. 2010; 38:994–1001. doi:10.1177/0310057x1003800605.
16. Valderrama SL, González PF, Caro MA, Ardila N, Ariza B, Gil F, Álvarez C. Factores de riesgo para bacteriemia adquirida en el hospital por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos en un hospital colombiano. *Biomédica*. 2016; 36. doi:10.7705/biomedica.v36i2.2784.
17. Henig O, Weber G, Hoshen MB, Paul M, German L, Neuberger A et al. Risk factors for and impact of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: matched case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34:2063–2068. doi:10.1007/s10096-015-2452-4.
18. Qiao F, Huang W, Gao S, Cai L, Zhu S, Wei L et al. Risk factor for intestinal carriage of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and the impact on subsequent infection among patients in an intensive care unit: An observational study. *BMJ Open*. 2020; 10. doi:10.1136/bmjopen-2019-035893.
19. Djordjevic ZM, Folic MM, Folic ND, Gajovic N, Gajovic O, Jankovic SM. Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dev Ctries*. 2016; 10:1073–1080, doi:10.3855/jidc.8231.
20. Manterola DC, Zavando MD. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir*. 2009; 61:582–595. doi:10.4067/s0718-40262009000600017.
21. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2020; S1198-743X(20):30647-9. doi:10.1016/j.cmi.2020.10.016.
22. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect*. 2007; 65:204–211. doi:10.1016/j.jhin.2006.11.010.
23. Baran G, Erbay A, Bodur H, Öngürü P, Akinci E, Balaban N et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis*. 2008; 12:16–21. doi:10.1016/j.ijid.2007.03.005.