



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, Enero 22 de 2019

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Doris Andrea González Pinilla, Con C.C. No. 1127580134

Célico Guzmán Losada, Con C.C. No.7709504

Carlos Olivers Cobian Caballero, Con C.E. No. 507072,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado “Clínica y Epidemiología de las Infecciones por Bacterias Gram Negativas Resistente a Carbapenem en la Unidad de Cuidado Critico Adultos (Ucia) de una Institución de Alta Complejidad. Neiva-Colombia enero 2015 – diciembre 2017”
Presentado y aprobado en el año 2019 como requisito para optar al título de Especialista En Medicina Critica Y Cuidado Intensivo;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

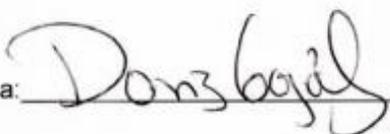
VIGENCIA

2014

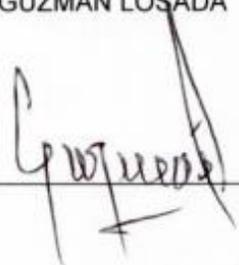
PÁGINA

2 de 2

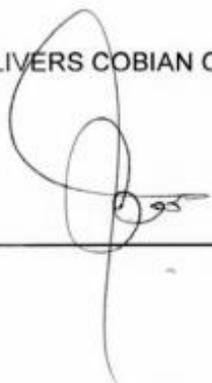
DORIS ANDREA GONZALEZ PINILLA:

Firma: 

CELICO GUZMAN LOSADA

Firma: 

CARLOS OLIVERS COBIAN CABALLERO

Firma: 



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Clínica y Epidemiología de las infecciones por bacterias Gram Negativas Resistente A Carbapenem en la Unidad de Cuidado Critico Adultos (Ucia) de una institución de alta complejidad. Neiva-Colombia enero 2015 – diciembre 2017

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Gonzalez Pinilla	Doris Andrea
Guzman Losada	Celico
Cobian Caballero	Carlos Olivers

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Salinas Cortes	Diego Fernando
Perdomo Sandoval	Hector Leonardo

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Santofimio Sierra	Dagoberto

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista En Medicina Critica Y Cuidado Intensivo

FACULTAD: Ciencias de la Salud.

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina Critica Y Cuidado Intensivo

CIUDAD: NEIVA

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2019

NÚMERO DE PÁGINAS: 69

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas ___ Fotografías ___ Grabaciones en discos ___ Ilustraciones en general ___ Grabados ___
Láminas ___ Litografías ___ Mapas ___ Música impresa ___ Planos ___ Retratos ___ Tablas o Cuadros X



SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: NO APLICA

MATERIAL ANEXO: NO APLICA

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

	<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1	Cuidado Critico	Critical Care
2	Resistencia Antibiótica	Antibiotic Resistance
3	Carbapenem	Carbapenem
4	Bacilos Gram Negativos	Gram Negatives Bacilles
5	Infección	Infection

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Las BGN-RC son microorganismos que constituyen un problema de salud pública y constituyen un riesgo de muerte en pacientes críticamente enfermos.

Objetivo: Describir la clínica y epidemiología de las infecciones por BGN-RC en la UCIA de una institución de alta complejidad.

Métodos: Análisis retrospectivo, serie de casos.

Resultados: Entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2017, 124 pacientes presentaron infección por BGN-RC, principalmente hombres, la edad 55,8 (DS= 15,7) años y la mortalidad general de 49,2% (n= 61). El trauma 33% (n= 44), principalmente el de origen craneoencefálico (n= 23) fue la comorbilidad más común encontrada. La mayor frecuencia de infecciones por BGN-RC fue por especies de *Pseudomonas aeruginosa* (n= 63), 51%, seguida de *Klebsiella pneumoniae* (n= 38) 31% y *Acinetobacter baumannii* (n= 10). Las principales infecciones fueron; NAVM (n= 46), 37,1%; Infección del torrente sanguíneo (n= 38), 31%. El tiempo promedio entre ingreso a la unidad y la presentación de la infección de 22,8 (DS= 18,1) días. Se documentó administración antibiótico previo al aislamiento en 122 pacientes (98.3%). Los antibióticos más utilizados fueron Piperacilina Tazobactam 47% (n= 58) y Carbapenémicos 33% (n= 41). El tratamiento definitivo más frecuente fue la terapia combinada de un Carbapenémico con Polimixina B (28%, n= 31).

Conclusión. Existe una alta prevalencia y una mayor resistencia en los aislamientos de pacientes con infección por BGN-RC. La combinación de Carbapenémicos y polimixina B sigue siendo la alternativa en la quimioterapia antimicrobiana para las infecciones causadas BGN-RC.



ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

The BGN-RC are microorganisms that constitute a public health problem and constitute a risk of death in critically ill patients.

Objective: To describe the clinical and epidemiology of the infections by BGN-RC in the UCIA of a high level of complexity institution.

Methods: Retrospective analysis, case series

Results: Between January 1, 2015 and December 31, 2017, 124 patients presented infection by BGN-RC, mainly men, the age 55.8 (SD = 15.7) years and the general mortality of 49.2 % (n = 61). The trauma 33% (n = 44), mainly of cranioencephalic origin (n = 23) was the most common comorbidity found. The highest frequency of infections by BGN-RC was by species of *Pseudomonas aeruginosa* (n = 63), 51%, followed by *Klebsiella pneumoniae* (n = 38) 31% and *Acinetobacter baumannii* (n = 10). The main infections were; NAVM (n = 46), 37.1%; and the Bloodstream infection (n = 38), 31%. The average time between admission to the unit and the presentation of the infection was 22.8 (SD = 18.1) days. The previous antibiotic was documented in 122 patients (98.3%). The most used antibiotics were Piperacillin Tazobactam 47% (n = 58) and Carbapenems 33% (n = 41). The most frequent definitive treatment was the combination therapy of a Carbapenemic with Polymyxin B (28%, n = 31).

Conclusion: There is a high prevalence and greater resistance in the isolations of patients with BGN-RC infection. The combination of Carbapenemics and polymyxin B remains the alternative in antimicrobial chemotherapy for infections caused by BGN-RC.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: HECTOR LEONARDO PERDOMO SANDOVAL

Firma:

Nombre Jurado: DIEGO FERNANDO SALINAS CORTES

Firma:

Nombre Jurado: DAGOBERTO SANTOFIMIO SIERRA

Firma:

CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM
NEGATIVAS RESISTENTE A CARBAPENEM (BGN-RC) EN LA UNIDAD DE
CUIDADO CRITICO ADULTOS (UCIA) DE UNA INSTITUCIÓN DE ALTA
COMPLEJIDAD. NEIVA-COLOMBIA ENERO 2015 – DICIEMBRE 2017

CARLOS OLIVERS COBIAN CABALLERO
CELICO GUZMAN
DORIS ANDREA GONZALEZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA CRITICA Y
CUIDADO INTENSIVO
NEIVA - HUILA
2019

CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM
NEGATIVAS RESISTENTE A CARBAPENEM (BGN-RC) EN LA UNIDAD DE
CUIDADO CRITICO ADULTOS (UCIA) DE UNA INSTITUCIÓN DE ALTA
COMPLEJIDAD. NEIVA-COLOMBIA ENERO 2015 – DICIEMBRE 2017

CARLOS OLIVERS COBIAN CABALLERO
CELICO GUZMAN
DORIS ANDREA GONZALEZ

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Especialista en Cuidado Crítico

Asesores

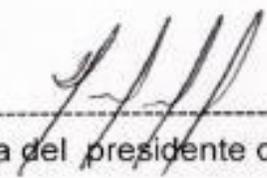
DIEGO FERNANDO SALINAS CORTES
Medicina Interna, Infectología clínica

DAGOBERTO SANTOFIMIO SIERRA
Epidemiólogo, Experto en VIH-SIDA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA CRITICA Y
CUIDADO INTENSIVO
NEIVA - HUILA
2019

Nota de Aceptación

4.5.



Firma del presidente del jurado

Neiva, enero de 2019

DEDICATORIA

A nuestras familias por su apoyo y motivación.

A Dios por darnos salud y ser nuestro guía para poder desarrollar este proyecto.

*Carlos Olivers
Celico
Doris Andrea*

AGRADECIMIENTO

Al Doctor DIEGO FERNANDO SALINAS CORTES, Médico Internista, por el apoyo en esta investigación.

Al Doctor DAGOBERTO SANTOFIMIO SIERRA Epidemiólogo, su permanente colaboración en el desarrollo de esta investigación.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	16
1. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
2. MARCO TEÓRICO	19
2.1 ANTECEDENTES	19
2.1.1 Epidemiología de las Carbapenemasas	19
2.1.2 Factores de riesgo asociados a infección por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos (BGN-RC)	22
2.1.3 Mortalidad por BGN-RC	23
2.1.4 Factores de Riesgo asociados a mortalidad BGN-RC	24
2.1.5 Tratamiento para ERC	24
2.2 MARCO CONCEPTUAL	25
2.2.1 Microorganismos Gram negativos resistentes a Carbapenémicos	25
2.2.1.1 Enterobacteriaceae	25
2.2.1.2 Microorganismos no fermentadores	26
2.2.2 Mecanismo de resistencia de bacterias Gram negativas resistentes a carbapenemasas	26
2.2.2.1 Carbapenemasas del Grupo 1: Clase A de Ambler (Penicilinasas)	27
2.2.2.2 Carbapenemasas del Grupo 2: Clase B de Ambler (Metalloproteínas)	27

	Pág.	
2.2.2.3	Carbapenemasas del Grupo 3: Clase D de Ambler (Oxacilinasas) Serin	28
2.2.3	Métodos diagnósticos para BGN-RC	29
2.2.3.1	Pruebas de Confirmación e interpretación	30
2.2.4	Tratamiento	32
2.2.5	Nuevas definiciones en sepsis del consenso de Sepsis3	34
3.	OBJETIVOS	36
3.1	OBJETIVO GENERAL	36
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4.	MATERIALES Y METODOS	38
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	38
4.2	POBLACIÓN	38
4.2.1	Tamaño de la muestra	38
4.2.2	Criterios de inclusión y exclusión	38
4.3	PROCESO DE RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	39
4.3.1	Recolección	39
4.3.1.1	Fuentes de datos	39
4.3.1.2	Control de sesgos	39
4.3.2	Análisis de la información	40

		Pág.
4.4	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	41
4.5	CRONOGRAMA	43
4.6	CONSIDERACIONES ÉTICAS	43
5.	RESULTADOS, PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS	45
5.1	GENERACIÓN DE NUEVO CONOCIMIENTO	45
5.2	FORTALECIMIENTO DE LA COMUNIDAD CIENTÍFICA	45
5.3	APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO	45
5.4	IMPACTOS ESPERADOS	45
6.	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS Y FINANCIEROS	46
6.1	GASTOS DE PERSONAL	46
6.2	EQUIPOS	46
6.3	SOFTWARE	46
6.4	MATERIALES Y SUMINISTROS	47
6.5	PUBLICACIÓN Y PATENTES	47
7.	RESULTADOS	48
7.1	MICROORGANISMOS AISLADOS Y PERFIL DE RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS	48
7.2	ASPECTOS GENERALES DE LOS PACIENTES AISLADOS CON BGN-RC	50

	Pág.
7.3 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	54
7.4 MORTALIDAD	56
8. DISCUSIÓN	60
9. CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFÍA	64

LISTA DE TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1	Principales Bacterias gram negativas (BGN) identificadas en aislamientos de la UCIA y proporción de BGN con patrón de resistencia a carbapenémicos año 2015, 2016, 2017	48
Tabla 2	Clasificación de las BGN-RC por especie, grupo (enterobacterias y no fermentadores) aisladas en pacientes con infecciones de la UCIA periodo 2015-2017	49
Tabla 3	Resistencia en los aislamientos entre los pacientes colonizados e infectados por BGN-RC	50
Tabla 4	Selección de variables demográficas y clínicas en pacientes con infección BGN-RC con patrón de resistencia a carbapenémicos	52
Tabla 5	Origen de la infección, germen y condición clínica del paciente al momento del aislamiento en los pacientes con infección por BGN-RC en la UCI	54
Tabla 6	Tratamiento antibiótico definitivo en los pacientes con infección por BGN-RC en el periodo de estudio	55
Tabla 7	Selección de variables demográficas, clínicas, enfermedades subyacentes y mortalidad en pacientes con infección BGN-RC	57
Tabla 8	Selección de variables tipo de infección, microorganismo y mortalidad en pacientes con infección BGN-RC	58
Tabla 9	Comportamiento de resistencia a carbapenémicos en los aislamientos por infecciones por BGN-RC en los pacientes de UCI	59

LISTA DE GRAFICA

Gráfica 1	Diagrama de cajas simples de tiempo estancia en UCI por origen de la infección	53
-----------	--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Clasificación de las carbapenemasas	29
Figura 2	Puntos de corte pruebas confirmatorias CLSI	30
Figura 3	Algoritmo de actuación para la confirmación de mecanismos de resistencia a antibióticos carbapenémicos en enterobacterias	32
Figura 4	Criterios de Evaluación Secuencial de Fallas de Órganos (SOFA)	35

GLOSARIO

BGN	Bacterias gramnegativas
CLSI	Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio
CMI	Concentración mínima inhibitoria
ERC	Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
NAV	Neumonía asociada al ventilador
RC	Resistentes a carbapenémicos
UCI	Unidad de Cuidado Intensivo

RESUMEN

Las BGN-RC son microorganismos que constituyen un problema de salud pública y constituyen un riesgo de muerte en pacientes críticamente enfermos.

Objetivo: Describir la clínica y epidemiología de las infecciones por BGN-RC en la UCIA de una institución de alta complejidad.

Métodos: Análisis retrospectivo, serie de casos.

Resultados: Entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2017, 124 pacientes presentaron infección por BGN-RC, principalmente hombres, la edad 55,8 (DS= 15,7) años y la mortalidad general de 49,2% (n= 61). El trauma 33% (n= 44), principalmente el de origen craneoencefálico (n= 23) fue la comorbilidad más común encontrada. La mayor frecuencia de infecciones por BGN-RC fue por especies de *Pseudomonas aeruginosa* (n= 63), 51%, seguida de *Klebsiella pneumoniae* (n= 38) 31% y *Acinetobacter baumannii* (n= 10). Las principales infecciones fueron; NAVM (n= 46), 37,1%; Infección del torrente sanguíneo (n= 38), 31%. El tiempo promedio entre ingreso a la unidad y la presentación de la infección de 22,8 (DS= 18,1) días. Se documentó administración antibiótico previo al aislamiento en 122 pacientes (98.3%). Los antibióticos más utilizados fueron Piperacilina Tazobactam 47% (n= 58) y Carbapenémicos 33% (n= 41). El tratamiento definitivo más frecuente fue la terapia combinada de un Carbapenémico con Polimixina B (28%, n= 31).

Conclusión. Existe una alta prevalencia y una mayor resistencia en los aislamientos de pacientes con infección por BGN-RC. La combinación de Carbapenémicos y polimixina B sigue siendo la alternativa en la quimioterapia antimicrobiana para las infecciones causadas BGN-RC.

Palabras Claves: Cuidado Critico, Resistencia Antibiótica, Carbapenem, Bacilos Gram Negativos, infección.

ABSTRAC

The BGN-RC is microorganisms that constitute a public health problem and constitute a risk of death in critically ill patients.

Objective: To describe the clinical and epidemiology of the infections by BGN-RC in the UCIA of a high level of complexity institution.

Methods: Retrospective analysis, case series

Results: Between January 1, 2015 and December 31, 2017, 124 patients presented infection by BGN-RC, mainly men, the age 55.8 (SD = 15.7) years and the general mortality of 49.2 % (n = 61). The trauma 33% (n = 44), mainly of cranioencephalic origin (n = 23) was the most common comorbidity found. The highest frequency of infections by BGN-RC was by species of *Pseudomonas aeruginosa* (n = 63), 51%, followed by *Klebsiella pneumoniae* (n = 38) 31% and *Acinetobacter baumannii* (n = 10). The main infections were; NAVM (n = 46), 37.1%; and the Bloodstream infection (n = 38), 31%. The average time between admission to the unit and the presentation of the infection was 22.8 (SD = 18.1) days. The previous antibiotic was documented in 122 patients (98.3%). The most used antibiotics were Piperacillin Tazobactam 47% (n = 58) and Carbapenems 33% (n = 41). The most frequent definitive treatment was the combination therapy of a Carbapenemic with Polymyxin B (28%, n = 31).

Conclusion: There is a high prevalence and greater resistance in the isolations of patients with BGN-RC infection. The combination of Carbapenemics and polymyxin B remains the alternative in antimicrobial chemotherapy for infections caused by BGN-RC.

Keywords: Critical Care, Antibiotic Resistance, Carbapenem, Gram Negatives Bacilles, Infection

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno global. (1) Las Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) son gérmenes Gram negativos que constituyen un problema de salud pública de creciente interés por el aumento en su incidencia, porque constituyen un factor de riesgo para muerte en pacientes críticamente enfermos y por sus limitadas opciones terapéuticas. (2) Esto ha llevado a que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) las clasifiquen como una amenaza urgente para la salud pública, su categoría de mayor riesgo. (3)

Los carbapenems han sido los antibióticos β -lactámicos de mayor actividad evadiendo la mayoría de los mecanismos de resistencia bacteriana y, generalmente, se reservan para el tratamiento de infecciones graves o para aquellas causadas por organismos resistentes a los otros antibióticos. (1) De estos antibióticos se han descrito estudios nacionales e internacionales con resultados de efectividad y perfiles de resistencia, particularmente por enterobacterias. Sin embargo, actualmente existen pocos datos sobre los aspectos clínicos, epidemiológicos y desenlaces en pacientes con infecciones por ERC en unidades críticas.

El presente estudio mediante un diseño descriptivo retrospectivo de tipo corte transversal busca describir las características demográficas, clínicas y desenlaces de pacientes críticamente enfermos con infección por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (BGN-RC) en la Unidad de Cuidado Crítico adultos del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

1. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La frecuencia de infecciones por microorganismos multirresistentes ha aumentado de forma significativa en los últimos años y se ha relacionado con un incremento en la morbilidad, mortalidad y costos en salud. (1, 2) El retraso en el inicio de terapia antibiótica o el uso de terapia antibiótica inapropiada lleva a mayor probabilidad de falla en el tratamiento, generación de mayor resistencia bacteriana e impacto en la flora y epidemiología de las instituciones.

La literatura muestra que los pacientes con mayor riesgo de infección o colonización por ERC son aquellos con estancia prolongada en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), antecedente de trasplante de órgano sólido o hematológico, uso de ventilación mecánica, tiempo prolongado de hospitalización y uso previo de antibióticos de amplio espectro. (4, 5) Las altas proporciones de fallos terapéuticos y mortalidad, que son variables y se acercan al 50%, especialmente en pacientes con bacteriemia. (6, 7) Sin embargo, estas características pueden diferir de la epidemiología local, tal vez por la naturaleza de los pacientes, sus diagnósticos, la severidad, la complejidad en las terapias.

La UCI adultos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano atiende pacientes que requieren servicios de alta complejidad en el Surcolombiano. En esta unidad, se han realizado estudios relacionados a los factores de riesgo para adquirir infecciones del torrente sanguíneo por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KPRC). Sin embargo, no se han realizado estudios que permita conocer la epidemiología local; características, comportamiento y clínica de las infecciones por bacterias gramnegativas (BGN) resistentes a carbapenémicos.

El presente trabajo de investigación busca caracterizar a los pacientes infectados con BGN resistente a carbapenémicos en una unidad de Cuidado Intensivo adultos a fin de determinar la frecuencia del aislamiento, la fuente de origen, el tipo de infección y el germen, posible modo de adquisición y las manifestaciones clínicas. Además, se estudiará el desenlace y severidad en los pacientes infectados en razón de la clasificación de sepsis y la mortalidad.

Existe en la literatura publicaciones que describen los resultados de esquemas monoterapia o terapia combinada en el tratamiento de infecciones por gérmenes resistentes a carbapenémicos, la mayor parte son basados en revisiones de estudios observacionales, series de casos con poca evidencia científica y no está claro cuál es el esquema antimicrobiano óptimo. (8) Por lo tanto, es necesario describir los tipos de esquemas, los resultados de terapia antibiótica y los diferentes agentes antimicrobianos en las combinaciones terapéuticas empleadas,

al igual que los resultados de los cambios de la terapia antibiótica instaurada posterior al aislamiento. A pesar de la disponibilidad del antibiograma y su adecuada interpretación, estos hallazgos epidemiológicos podrán ser de gran ayuda para el abordaje terapéutico del paciente.

¿Cuál es la clínica y epidemiología de las infecciones por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos (BGN-RC) en la unidad de cuidado crítico adultos (UCIA) de una institución de alta complejidad?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

2.1.1 Epidemiología de las Carbapenemasas. Las Enterobacterias son agentes patógenos que actualmente presentan la mayor causa de infección asociada a la asistencia en salud. A su vez estas infecciones con el aumento del uso de antibióticos generan los mecanismos de resistencia inducida principalmente por la propagación de genes de resistencia mediada por plásmidos que codifican espectro extendido β -lactamasas (BLEE) y carbapenemasas, respectivamente a cefalosporinas y carbapenémicos. (9) Las enzimas tipo carbapenemasas se han descrito clásicamente en *K. pneumoniae* y en algunas Enterobacteriáceas alrededor del mundo; son enzimas capaces de hidrolizar las penicilinas, las cefalosporinas de primera generación y débilmente los carbapenems; no hidrolizan las cefalosporinas de tercera generación ni el aztreonam. (10)

Uno de los posibles reservorios endógenos de ERC es el sistema intestinal, donde las Enterobacteriaceae, incluida *K. pneumoniae*, pueden residir como agente colonizador. Sin embargo, por situaciones del ambiente puede pasar a ser un microorganismo infectante en el tracto intestinal, respiratorio, urinario, incluyendo el sanguíneo entre otras. (11)

La resistencia de las enterobacteriáceas a antimicrobianos carbapenémicos ERC, se informó con mayor frecuencia a partir de 2001. (9) Luego se fue diseminando en Estados Unidos y otros países llegando a ser 140,000 casos de infecciones anualmente. (3) En áreas endémicas, la prevalencia de ERC en pacientes hospitalizados varía entre 3-7%, pero puede ser mayor en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). (2, 12)

De acuerdo con la mayoría de los estudios de infecciones por ERC publicados en la literatura, catalogan a la *K. pneumoniae* como la enterobacteria que mayor frecuencia es resistente a carbapenems. (1, 2, 3, 12,13) Sin embargo, la resistencia a carbapenems también se ha informado cada vez más en *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* y *Enterobacter cloacae*. Otras especies que han sido identificada como resistente a carbapenémicos son la *Pseudomonas aeruginosa*, el *Acinetobacter baumannii* y que de acuerdo con la literatura ocupan un lugar considerable en la frecuencia. (2)

En el 2009 el CDC crea lineamientos específicos de ERC y que fueron actualizados durante el año 2013 y 2015 por el Comité Asesor de Prácticas de Control de Infecciones Sanitarias. (9) Este documento además de recomendaciones para intervenciones médicas también incluía la vigilancia de cultivos clínicos y la identificación de colonizaciones en pacientes asintomáticos. (9)

Respecto al genotipo, la KPC Ambler clase A es la carbapenemasas que con mayor prevalencia ha sido aislada. (1, 2, 3, 12, 13) Esta prevalencia tiene gran importancia clínica por el desarrollo de infecciones con una alta mortalidad y que ha venido en aumento principalmente en países de Latinoamérica. En un estudio multicéntrico desarrollado en siete instituciones de Latinoamérica, la mayoría de EPC (44/53, 83%) fueron productores de KPC, y la mayoría de los aislados de ERC (39/53, 73%) correspondieron a *K. pneumoniae*. (13) Sin embargo, hay países donde reportan una disminución de esta prevalencia. En Estados Unidos El sistema nacional de vigilancia de infecciones asociadas a la atención de la salud reporto durante el periodo de 2006-2015; en el año 2006 el porcentaje de aislamientos de *Klebsiella* y *E. coli* con el fenotipo de CRE fue de 8.8% (35 de 397 aislamientos), en 2007 fue de 10.6% (64 de 604) y en el año 2015, 3.1% (115 de 3.718). El porcentaje anual de aislados por ERC disminuyó 15% por año siendo estadísticamente significativo (RR = 0.85, $p < 0.001$).

En Europa la frecuencia de estas ERC es alta y muy similar a la reportada en algunos países de America. Un estudio multicéntrico realizado en España (proyecto GEIH-GEMARA-REIPI) mostró que OXA-48 (71,5%) y VIM-1 (25,3%) fueron las carbapenemasas más frecuentes en enterobacterias y la *K. pneumoniae* (74,4%) la especie más involucrada. (14) Además, se detectó una amplia diseminación de algunos clones de alto riesgo de *K. pneumoniae* como ST11/OXA-48, ST15/OXA-48, ST405/OXA-48y ST11/VIM-11. (14)

Entre los años 2013 y 2014 en un hospital Comarcal en Madrid fueron recolectados 197 casos de enterobacterias productoras de carbapenemasas. La prevalencia de infección por ERC fue de 33,5% y el restante 66,5% fueron colonizaciones. En este estudio, la *Klebsiella pneumoniae* fue la especie predominante (87,8%) y OXA-48 la carbapenemasas el genotipo más frecuente (91,9%). (15)

En la China, las ERC se han convertido en bacterias endémico en muchas instituciones de salud del país; según los datos de vigilancia CHINET (Red de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en China) durante el 2005 y 2014

la resistencia a carbapenémicos en las BGN presento una tasa aumentó de 2,4 al 13,4%. (16)

En Colombia, el primer reporte de aislamientos de KPC en Latinoamérica fue descrito en Medellín (Colombia) en 2005, además declarado a nivel mundial como un país endémico para *K. pneumoniae* productora de KPC. (17) Posteriormente se han realizado estudios relacionados con la epidemiología y comportamiento de estos microorganismos en el área hospitalaria principalmente en las unidades de cuidado intensivo. Un Primer informe desarrollado en 14 hospitales de nivel III de Colombia en los años 2006, 2007 y 2008 cuyo propósito fue la descripción epidemiológica de gérmenes Gram negativos resistencia a antimicrobianos. Se encontró que el grupo de las Enterobacteriaceae resistente a los carbapenems fue del 1% en *Klebsiella pneumoniae* en unidades de cuidados intensivos. Esta misma prevalencia fue para el *Enterobacter cloacae*. En el grupo de los gérmenes no fermentadores (*A. baumannii* y *P. aeruginosa*) resistente a carbapenems (Imipenem y meropenem) en unidades de cuidados intensivos presentó un aumento significativamente mayor en resistencia pasando de 14% a 28% en Imipenem y 16% a 26% en Meropenem. (18)

Un estudio más reciente donde fueron incluidas 23 unidades de cuidado intensivo de hospitales de Colombia entre el año 2009 y 2012. La *K. pneumoniae* fue el bacilo Gram negativo más frecuentemente aislado y su resistencia a carbapenémicos se incrementó del 7,1% en el año 2009 al 12,8% en el año 2012, un incremento que es clínica y estadísticamente significativo. (17)

Los últimos resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas a la atención de salud describen al *A. baumannii* y *P. aeruginosa* como los gérmenes con mayor resistencia a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos con un promedio de 53,2 % y 32,4 % seguido de la *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*. Con una resistencia de 14,6 % y 1,8% respectivamente.

2.1.2 Factores de riesgo asociados a infección por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos (BGN-RC). La resistencia a carbapenémicos es un fenómeno creciente y una amenaza para la salud pública, pues reduce las posibilidades terapéuticas en microorganismos resistentes. Estas resistencias están estrechamente relacionadas con diferentes factores de riesgo asociados a la infección por BGN-RC, incluyendo la colonización rectal, respiratoria o urinaria, cohabitar con un paciente colonizado/infectado, la estancia prolongada, la exposición previa a antibioticoterapia (principalmente β -lactámicos, cefalosporinas y fluoroquinolonas), el uso de dispositivos médicos, la estancia en UCI, uso de

ventilación mecánica, uso de sonda vesical, infección previa, comorbilidades (cardiopatía previa, enfermedad renal crónica, inmunosupresión), entre otros. (19, 20)

La colonización con BGN-RC es un factor de riesgo conocido para infecciones subsiguientes a este tipo de gérmenes. Esta infección puede ser del 16.5% de los pacientes colonizados. (2) Además, este riesgo puede aumentar en pacientes hospitalizados en la UCI a 29% o llegar a ser del 73%. (2) Un estudio norteamericano que buscaba la relación entre colonización por enterobacterias resistentes a carbapenems (ERC) o colonización a Cefalosporina resistente (Ceph-R) y posterior infección sistémica con ERC dentro de los 30 días y la mortalidad por todas las causas dentro de los 90 días en una cohorte de 94 pacientes críticamente enfermos en un periodo de 4 meses, evidencio que 20 pacientes de la cohorte desarrollaron infección por ERC dentro de los 30 días posteriores a la colonización; 47% (N = 17/36) colonizados por ERC y 3% (N = 2/58) colonizados por Ceph-R. El 36% (N = 13/36) de los colonizados por ERC murieron dentro de los 90 días y 31% (N = 18/58) de los colonizados con Ceph-R en comparación con la mortalidad de los no colonizados que solo fue del 15% (N = 37/244). (18)

Otros factores de riesgo para la adquisición de colonización por ERC son las hospitalizaciones previas y estancias prolongadas. Un estudio realizado en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) en dos hospitales en Tailandia investigó la prevalencia de infección por BGN-RC y los factores de riesgo de colonización. Se encontró que La prevalencia de colonización fue del 11,6% (32/275), la especie más predominante fue *Acinetobacter baumannii* (n = 15), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (n = 9) y el principal factor de riesgo hallado fue la hospitalización dentro de los 6 meses previos (P = 0.002).

Además de estos factores de riesgo para la colonización por ERC, también se ha documentado como riesgo la administración de antibióticos de amplio espectro previo al aislamiento. Además, este riesgo aumenta cuando se trata de agente carbapenémico. (2, 12) Un estudio desarrollado en Tailandia comprobó que la administración de cefalosporinas de tercera generación (P = 0.032) y carbapenémicos (P = 0.045) previa al aislamiento fueron factores de riesgo para colonización por BGN-CR. (18)

A nivel nacional se han realizado estudios similares que relacionan la exposición previa a antibióticos de la misma familia de Carbapenémicos o a Cefalosporinas como factores de riesgo para adquirir una infección por BGN-RC. Un estudio retrospectivo de casos y controles que se desarrolló en 2 instituciones

hospitalarias de Medellín, Colombia con infecciones por enterobacterias resistentes a Ertapenem fueron comparados con 100 pacientes con infecciones por enterobacterias sensibles a Ertapenem. La exposición previa a carbapenémicos (OR ajustada 3,43; IC 95% 1,08-10,87) y la exposición previa a Cefepime (OR ajustada 6,46; IC 95% 1,08-38,38) fueron los factores asociados a la infección por enterobacterias resistentes a Ertapenem en la población estudiada. (21)

El uso de dispositivos invasivos (catéter, tubos) también son factores de riesgo. El mismo estudio de Tailandia evidenció que el uso de sonda de alimentación enteral ($P = 0.008$), están relacionadas con infecciones por ERC. (18) Estos riesgos son similares al igual que usar otros dispositivos médicos como tubos orotraqueales y catéteres venosos donde has sido factores de riesgo para neumonía asociada ventilación mecánica e infecciones del torrente sanguíneo. (2)

A nivel regional se han estudiado factores de riesgo posiblemente relacionados con infecciones del torrente sanguíneo por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. Un estudio desarrollado en la UCI adultos de esta misma institución identifico que la presencia de comorbilidades, como diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica, así como la exposición previa a carbapenémicos y vancomicina son factores potenciales para producir infección en pacientes de cuidado crítico. (12)

2.1.3 Mortalidad por BGN-RC. Estas infecciones por BGN-RC afectan en mayor proporción a pacientes críticamente enfermos o con múltiples comorbilidades. (18) Se ha encontrado que los pacientes que requieren atención en unidades de cuidados intensivos (UCI) tienen una carga particularmente alta de infecciones por BGN-RC y a su vez pueden generar una alta mortalidad atribuibles de 26-44%. (3, 13) Incluso hay estudios donde se pueden observar mortalidades superiores a estas cifras. Un estudio norteamericano identifico una prevalencia del 48% en bacteriemias por bacterias productoras de carbapenemasas, una cifra alta comparada con el 17% de la mortalidad en infecciones por cepas sensibles. (22) Otros estudios previos han encontrado tasas de mortalidad que oscilaban entre 30 y 50% para las infecciones causadas por BGN-RC. (11)

Existen estudios que calcular la sobrevida en los pacientes con infecciones por ERC. Esta sobrevida puede llegar a ser significativamente afectada en pacientes con colonización o infección por ERC. En algunos estudios reflejan una mortalidad significativamente mayor a los 90 días del 36% en pacientes colonizados por ERC en las UCI y del 31% a 30 días. (18)

Otros estudios a nivel internacional han descrito diferencias más significativas de la mortalidad cuando se comparan pacientes con ERC y no ERC (64% vs. 30%, $p < 0.001$) donde la mortalidad fue atribuible (85% frente a 43%, $p < 0,001$). (13)

En Colombia, se han desarrollado estudios para calcular la sobrevida en los pacientes con infección por ERC. Un estudio desarrollado en Medellín calculó la sobrevida en 62 pacientes con infección por enterobacterias con prueba fenotípica para resistencia a carbapenémicos. La mortalidad a 14 días en estos pacientes fue de 39% ($n = 27$), a los 28 días del 51,6% ($n = 33$) y otro 67,2% ($n = 43$) de los casos restantes murieron durante los días siguientes de la hospitalización. (23).

2.1.4 Factores de Riesgo asociados a mortalidad BGN-RC. Los principales factores de riesgo asociados a mortalidad en infecciones por BGN-RC son edad, la gravedad de enfermedad subyacente, patologías neoplásicas, trasplante de órgano sólido, ventilación mecánica, condición de sepsis severa o choque séptico, resistencia a carbapenémicos con concentración mínima inhibitoria (CMI) mayor a 4, el uso de terapia antibiótica inapropiada, la no erradicación microbiológica y el no control del foco infeccioso, entre otros. Llegando a ser esta mortalidad atribuible en un 50%. (22, 23, 24, 25, 26).

Otros factores de riesgo para mortalidad en estos pacientes con infecciones por BGN-RC que han sido descritos en la literatura son; el estado nutricional deficiente, la enfermedad cardíaca y las largas estancia en unidades de cuidados intensivos. (54) Estas condiciones de salud y los fenómenos asociados al envejecimiento poblacional son muy frecuentes en nuestros pacientes y además demandan los sistemas de salud en especial los de cuidado crítico.

Al igual que la morbilidad, los pacientes inmunocomprometidos, los receptores de trasplantes de órganos, uso de dispositivos invasivos y pacientes con exposición previa a antibióticos especialmente cefalosporinas y carbapenémicos tienen un mayor riesgo de infección adquirir una infección por BGN-RC. (11, 21, 27)

2.1.5 Tratamiento para ERC. El uso de Colistina, Polimixina B es el tratamiento de elección como terapia antimicrobiana para las infecciones causadas por bacterias Gram negativas resistentes carbapenémicos. (2) Sin embargo existen revisiones basadas en estudios observacionales que han demostrado el impacto de la terapia combinada con dos o más antibióticos activos incluso combinaciones con carbapenémicos, Colistina-Rifampicina y Fosfomicin aunque son estudios clínicos de caso, series de casos, u observacionales con pobre poder de evidencia

y lo cual requiere de nuevas opciones terapéuticas y evaluación de la eficacia de estas terapias. (8)

2.2 MARCO CONCEPTUAL

2.2.1 Microorganismos Gram negativos resistentes a carbapenémicos (BGN-RC)

2.2.1.1 Enterobacteriaceae. La familia de las Enterobacteriáceas son bacterias Gram negativas que contiene más de 30 géneros y más de 100 especies que pueden tener morfología de cocos o bacilos. (28) Los miembros de este grupo forman parte de la microbiota del intestino (llamados coliformes) y de otros órganos del ser humano y de otras especies animales. Algunas especies pueden vivir en tierra, en plantas o en animales acuáticos.

Sus características especiales son anaerobios facultativos fáciles de cultivar, la gran mayoría son oxidasa negativo, es decir, carecen de la enzima citocromo oxidasa y tienen la capacidad de fermentar carbohidratos en condiciones anaeróbicas con o sin la producción de gas (en especial glucosa y lactosa), y oxidadores de una amplia gama de substratos en condiciones aeróbicas. Además, poseen mecanismos de resistencia por medio de enzimas capaces de hidrolizar la casi totalidad de los antibióticos de uso hospitalario como la beta lactámicos, incluidos los carbapenémicos. (14, 28) Muchos géneros tienen un flagelo que sirve para desplazarse, aunque otros son inmóviles.

Ocasionalmente estos habitantes del intestino humano pueden desarrollar infecciones sistémicas o localizadas en el tracto urinario, pulmón, u sobreinfecciones en pacientes con largas estancias hospitalarias, con factores de riesgo de inmunosupresión, exposición a uso de ciertos antibióticos, desnutrición, etc.

Las especies con mayor importancia desde el punto de vista clínico son; *Escherichia* (*coli*, *alberti*, *alvei*), *Klebsiella* (*pneumoniae*, *oxytoca*, *granulomatis*) *Salmonella* (*choleraesuis*, *Enterobacter* (*aerogenes*, *cloacae*, *agglomerans*, *gergoviae*, *sakazakii*), *Serratia* (*marcencens* *Hafnia* *Alves*, *Citrobacter* (*freundii*, *amalonaticus*, *diversus*, *Yersinia* (*pestis*, *enterocolitica*, *pseudotuberculosis*), *Proteus* (*mirabilis*, *vulgaris*) *Providencia* (*rettgeri*, *stuartii*), *Morganella* *morganii* *Shigella* (*dysenterii*, *flexneri*, *sonnei*, *boydei*) entre otras. (29)

La Klebsiella en especial la *K pneumoniae* ocupa el primero o segundo lugar en los Gram negativos con mayor incidencia de bacteriemia y neumonías lobar y necrotizante. Este germen es quien ha sido más estudiada por sus características de alta patogenicidad y resistencia a múltiples antibióticos. (11, 15, 16, 22, 29) Además de la resistencia natural de este microorganismo a la ampicilina, la adquisición creciente de plásmidos R lo está dotando de una resistencia farmacológica creciente a las cefalosporinas y a los aminoglucósidos, a cepas productoras de BLEE y a Carbapenemasas.

La especie *Escherichia coli* es una de las especies con mayor frecuencia habitan en la flora intestinal y cumple una función en el control de otras especies intestinales. Puede producir infecciones intestinales por cepas enteropatógenas, enteros hemorrágicos y otras cepas productoras de toxinas Shiga. Otras infecciones de origen extraintestinal causadas por *E. coli* son las infecciones del tracto urinario que, por sonda vesical, las infecciones respiratorias con una alta mortalidad (50%) y del sistema nervioso central asociadas a la edad (> 60 años), procedimientos quirúrgicos o inmunosupresión.

2.2.1.2 Microorganismos no fermentadores. *A. baumannii*. Este microorganismo Gram negativo pertenece al género *Acinetobacter* se compone de 30 especies. La capacidad de adquirir resistencia el *A. baumannii* a múltiples antibióticos ha aumentado en los últimos años por la resistencia inducida causando mayor resistencia y mayor riesgo a sepsis. Los antimicrobianos con una frecuencia alta a resistencia por esta especie son: ceftazidima, piperacilina y ciprofloxacino en un 94%, a 82-Carbapenemas y tetraciclina en un 82% y a Tobramicina, Sulbactam, gentamicina y doxiciclina en un 60-70%. (29)

Se han descrito diferentes mecanismos de resistencia de esta especie pero los de mayor impacto clínico son las carbapenemasas de clase D(OXA-23, -24, -58, -143 y -235). (29)

Pseudomonas aeruginosa. Es la causa más frecuente de infección nosocomial y de infección respiratoria crónica. El principal mecanismo de resistencia a los Carbapenémicos es la presencia de elementos genéticos portadores de genes de carbapenemasas o BLEE como clones de alto riesgo ST111, ST235 y ST175. (29) Otro mecanismo de resistencia es la inactivación de la porina OprD, que confiere resistencia al Imipenem y Meropenem.

2.2.2 Mecanismo de resistencia de bacterias Gram negativas resistentes a carbapenemasas. Las Carbapenemasas son un grupo de enzimas que hidrolizan

los carbapenems. Pueden estar codificadas en el cromosoma bacteriano o estar presentes en elementos genéticos móviles. (30)

Actualmente la producción de carbapenemasas en estas enterobacterias es la mayor preocupación debido a la rápida diseminación de cepas multidrogoresistentes (MDR) y extremadamente (XDR). Estas enzimas son capaces de hidrolizar casi la totalidad de los antibióticos betalactámicos, incluidos los carbapenémicos. La mayoría se agrupan, según la clasificación molecular de Ambler, en: 1) clase A, principalmente enzimas del tipo KPC; 2) clase B o metalo- β -lactamasas (MBL), principalmente enzimas del tipo VIM, IMP y NDM y 3) clase D, principalmente OXA-48.

Se ha propuesto una clasificación en grupos: carbapenemasas de serina (incluidas en la clasificación molecular de Ambler, clases A y D) y MBL (Ambler, clase B), denominadas así por la dependencia de metales como el zinc para su funcionamiento. (30)

2.2.2.1 Carbapenemasas del Grupo 1: Clase A de Ambler (Penicilinasas). Son enzimas con espectro de carbapenemasas, con inhibición in vitro por inhibidores de betalactamasa, que fueron descritas inicialmente en *Klebsiella pneumoniae* pero que se presentan en otros géneros y especies, debido a su fácil transferencia génica. Confieren resistencia a todos los β -lactámicos e incluso otros antibióticos de diferentes familias. Se han descrito brotes en diferentes instituciones hospitalarias de Estados Unidos y otros países incluyendo Colombia, Brasil, Argentina, países Europeos y China. (25, 31)

Ejemplos: KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), SME (*Serratia marcescens* carbapenemase), NMC (non-metallo carbapenemase), IMI (imipenemase), GES (Guyana extended-spectrum-lactamase). (25, 31) 18

Las enzimas tipo KPC se han descrito clásicamente en *K. pneumoniae* y en algunas Enterobacteriaceas alrededor del mundo. Sin embargo, en Colombia, el grupo de resistencia bacteriana en Gram negativos identificó, por primera vez en el mundo, esta enzima por fuera de la familia de las Enterobacteriaceas en un aislamiento de *P. aeruginosa* en el 2007. (30)

2.2.2.2 Carbapenemasas del Grupo 2: Clase B de Ambler (Metallo-proteínas). Son metaloenzimas (contienen uno o más iones metálicos como el Zinc esenciales para su función biológica) con actividad carbapenemasa que hidrolizan todos los

antibióticos β -lactámicos con excepción de aztreonam y tigeciclina. Se encuentran diseminadas a nivel mundial incluyendo Gran Bretaña, el subcontinente indio. Colombia y el resto de Suramérica. Entre las Enterobacteriaceae se han descrito en *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp, *Serratia* sp y *Citrobacter* sp., entre otras.

Ejemplos: NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase)

Se ha descrito como factores asociados a la alta prevalencia de este tipo de resistencia en India la presión de selección secundaria a la libre comercialización de antibióticos, las pobres condiciones de higiene y salubridad, la sobrepoblación, la colonización de la comunidad, condiciones climáticas (temperatura y humedad) y los viajes internacionales, entre otras. Como puede notarse, Colombia comparte múltiples condiciones de las señaladas.

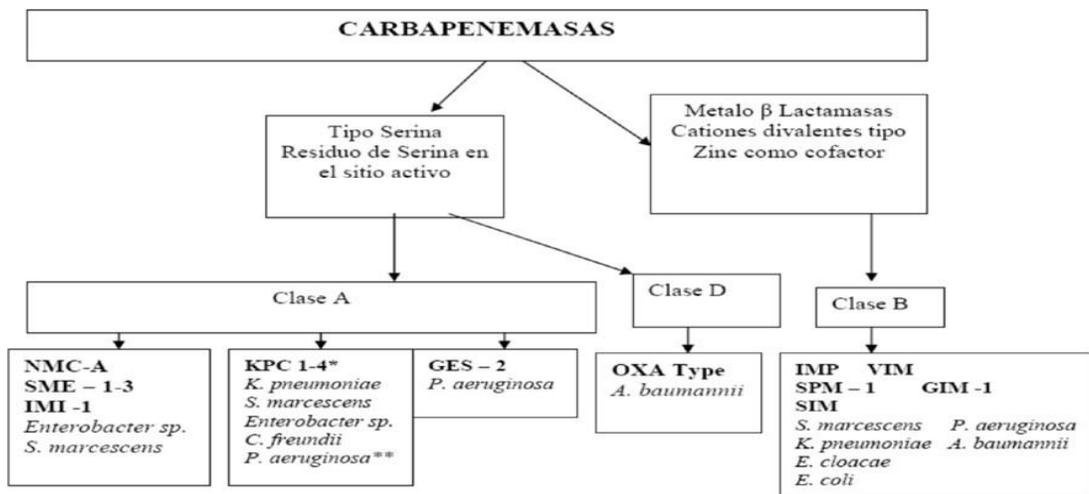
El espectro de virulencia de este tipo de bacterias es muy variado, pudiéndose presentar clínicamente desde la forma de portadores asintomáticos hasta la de infecciones invasivas severas y muchas veces fatales. Este hecho de tener la capacidad de presentarse también de forma clínicamente silenciosa ha facilitado su propagación tanto nosocomial como comunitaria. (25, 31)

2.2.2.3 Carbapenemasas del Grupo 3: Clase D de Ambler (Oxacilinasas) Serin. Son enzimas tipo Serina que hidrolizan a las penicilinas, Cefalosporinas de primera generación y de forma parcial a los Carbapenems, tienen actividad débil contra cefalosporinas de segunda y tercera Generación y son resistentes a los inhibidores de β -lactamasas. Se encuentran distribuidas a nivel mundial principalmente Francia, África y Oriente Medio, tanto en no fermentadores como en diferentes Enterobacteriaceae como *Klebsiella pneumoniae*. (25, 31)

Se han identificado carbapenemasas tipo serina en Enterobacteriáceas y en *Acinetobacter* spp. Los tipo serina clase D (OXA 23-27, OXA 40 y OXA 58), la mayoría de las cuales son adquiridas por transposones o plásmidos e identificadas en aislamientos de diferentes partes del mundo. (30)

Debido a su baja actividad contra los carbapenems, las carbapenemasas tipo OXA son capaces de conferir resistencia a los carbapenems cuando la bacteria expresa algún otro mecanismo de resistencia, como el cierre de porinas y la expresión exagerada de bombas de expulsión. En Colombia se reportó la primera OXA-23 en *A. baumannii* en el 2007. (30)

Figura 1. Clasificación de las carbapenemasas



Fuente: Infectio 2008. Tafur JD.

2.2.3 Métodos diagnósticos para BGN-RC. Los métodos automatizados utilizados para evaluar la susceptibilidad de las Enterobacteriaceae a los antimicrobianos utilizan diferentes puntos de corte de concentraciones CMI para categorizar un microorganismo como sensible, intermedio o resistente. A nivel mundial, los Criterios de susceptibilidad antimicrobiana más utilizados son las recomendaciones del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) 2017. A continuación, se presentan los puntos de corte para el año 2017. (32)

Figura 2. Puntos de corte pruebas confirmatorias CLSI

Puntos de Corte Pruebas Confirmatorias		
No fermentadores:		
Antibiótico	Intermedio	Resistente
Doripenem	4	>=8
Imipenem	4	>=8
Meropenem	4	>=8
Para <i>Pseudomonas sp.</i> Diligenciar prueba confirmatoria de EDTA si cumple con: Algún carbapenems intermedio y/o resistente + CAZ Intermedio y/o Resistente.		
Antibiótico	Intermedio	Resistente
Doripenem	4	>=8
Imipenem	4	>=8
Meropenem	4	>=8
Ceftazidima	16	>=32
Enterobacterias:		
Antibiótico	Intermedio	Resistente
Doripenem	2	>=4
Ertapenem	1	>=2
Imipenem	2	>=4
Meropenem	2	>=4
Nota: No se realiza pruebas confirmatorias a los siguientes microorganismos: <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .		

Fuente. Instituto nacional de Salud 2017.

Aunque el diagnóstico confirmatorio de producción de carbapenemasas se realiza mediante el uso de Pruebas de biología molecular que realizan análisis genotípico de los aislamientos microbiológicos, existen diferentes pruebas con buena sensibilidad, especificidad y que permiten identificar fenotípicamente el patrón de resistencia y/o sospechas la producción de carbapenemasas. Un medio que se utiliza para la detección específica de ERC, es el agar MacConkey con concentraciones bajas de carbapenémicos (1 mg/L de Imipenem) o con el uso de discos de 10 µg de Imipenem o Ertapenem. (29)

Se han desarrollado medios cromogénicos comerciales que han demostrado una alta sensibilidad para detección de cualquier tipo de ERC. Entre ellos se encuentran los medios chromID (bioMérieux, Francia) que incluyen el CARBA médium, el OXA-48 médium y el CARBA SMART médium; el medio CRE Brilliance (Thermo Fisher Scientific, Reino Unido) y el medio SUPERCARBA, que contiene agar Driglasky, ertapenem, cloxacilina y sulfato de cinc. (29)

2.2.3.1 Pruebas de Confirmación e interpretación. Existen diferentes pruebas que para la confirmación fenotípica de la producción de carbapenemasas como son el test de Hodge modificado, la medición de la hidrólisis de los antibióticos carbapenémicos por espectrofotometría, los métodos basados en la inhibición específica de las diferentes clases de carbapenemasas, los métodos

colorimétricos basados en el cambio de pH (CarbaNP y BlueCarba), y el método de la inactivación de carbapenémicos (CIM). (29)

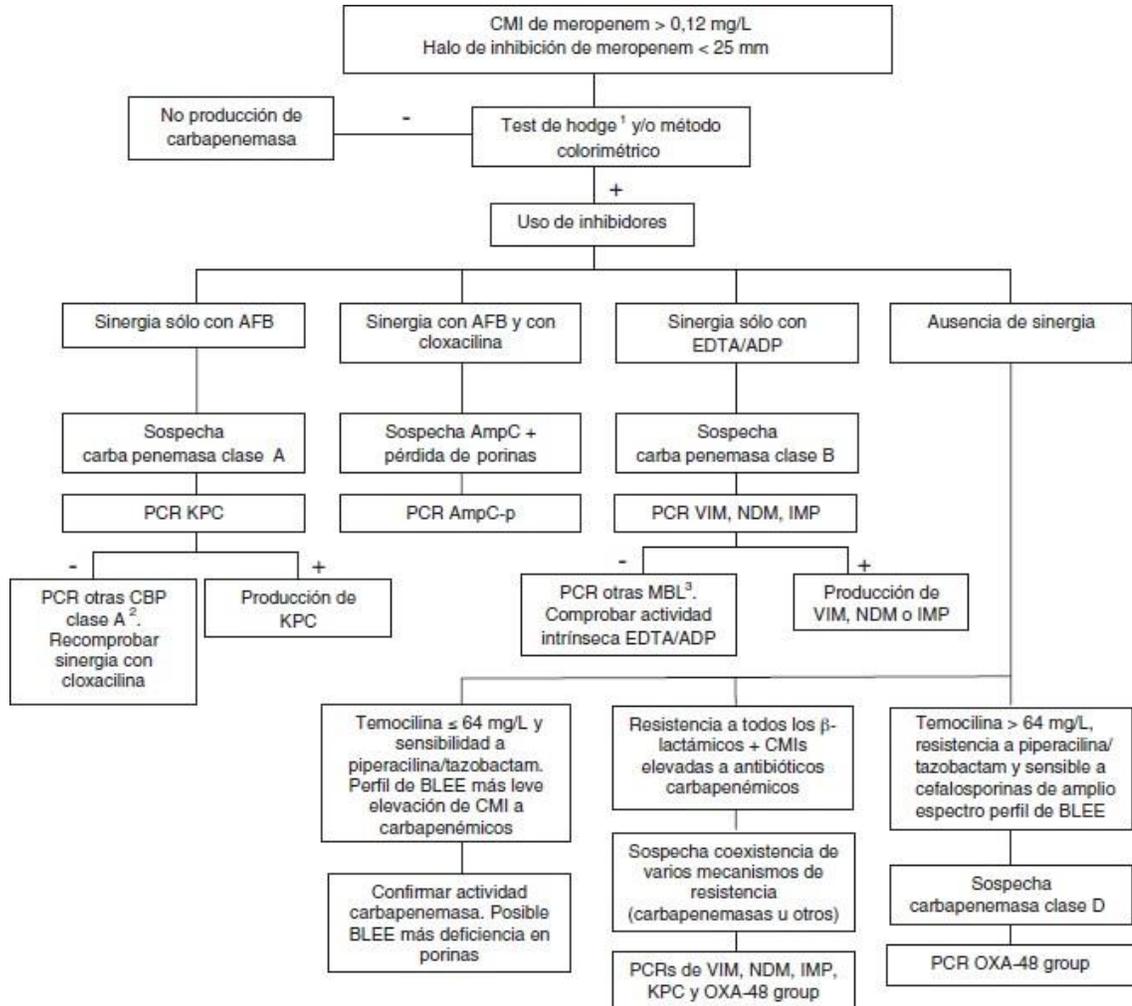
El Test de Hodge modificado permite la detección de productores de carbapenemasas, pero su especificidad está limitada por la falsa identificación de hiperproductores de AmpC y su sensibilidad porque detectan débilmente los productores NDM, pero es útil para la detección de productores de KPC y de OXA-48.

El Test de inhibición de Ácido Borónico es específico para la detección de KPC en *K. pneumoniae* cuando se realiza con Imipenem o meropenem, pero no con Ertapenem.

El E-Test MBL es un método que permite la detección de productores de metalo- β -lactamasas con base en la inhibición de la actividad MBL por EDTA y es útil para la detección de productores MBL con alta resistencia a Imipenem, pero no para baja resistencia. La detección de actividad de carbapenemasas se puede realizar mediante espectrofotometría, pero no permite discriminar fácilmente los tipos de carbapenemasas. (33) En general, la presencia de mecanismos mixtos de resistencia a antibióticos carbapenémicos dificulta en gran medida las técnicas fenotípicas de identificación de dichos mecanismos; para estos casos se aconseja la utilización de técnicas moleculares para las carbapenemasas en enterobacterias. (29)

Las técnicas moleculares, principalmente la Reacción de Cadena de Polimerasa (PCR), constituyen el estándar de método diagnóstico, permitiendo obtener resultados en 4 a 6 horas con excelente rendimiento en cuanto a sensibilidad y especificidad. Su principal limitación es el costo y la disponibilidad del recurso en las diferentes instituciones prestadoras de servicios de salud. Otras técnicas moleculares son la Tecnología de puntos de control del DNA (Check-Points DNA technology) y la Secuenciación de productos de PCR. (33)

Figura 3. Algoritmo de actuación para la confirmación de mecanismos de resistencia a antibióticos carbapenémicos en enterobacterias.



Fuente. J. Oteo et al. / Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016

ADP: ácido dipicolínico; AFB: ácido fenil-borónico; BLEE: β-lactamasa de espectro extendido; CBP: carbapenemasas; EDTA: ácido etildiaminotetraacético; MBL: metalo-β-lactamasas.

1. En el caso de utilizar el test de Hodge, se recomienda su realización e interpretación junto con las técnicas que emplean inhibidores de: β-lactamasas.

2. GES, SME, IMI, NMC.

3. SIM, GIM, AIM, SPM entre otras.

2.2.4 Tratamiento. La resistencia a los antibióticos constituye una amenaza a la salud pública global seria y emergente. Una de las principales preocupaciones concernientes a la diseminación de este tipo de resistencia lo constituye la limitada disponibilidad de herramientas terapéuticas para enfrentar infecciones por

microorganismos con este patrón de resistencia. (34) Los Carbapenems son antibióticos de amplio espectro utilizados durante mucho tiempo como última línea de tratamiento en las infecciones por Enterobacteriaceae multirresistentes. Sin embargo, la aparición de cepas productoras de carbapenemasas se ha constituido como un nuevo desafío en la atención médica y la microbiología clínica mundial.

La producción de carbapenemasas, al inactivar no solo los carbapenems sino también todo el β -Lactámicos, deja pocas alternativas terapéuticas, algunas de las cuales poseen perfiles de eficacia, seguridad y toxicidad que limitan su uso.

El tratamiento óptimo para BGNRC es desconocido y los estudios que soportan su uso son limitados. Una de las estrategias de manejo farmacológico es utilizar agentes antibióticos viejos como las polimixinas, los aminoglucósidos y la fosfomicina, en combinación con altas dosis de carbapenémicos. Se ha propuesto también emplear los parámetros de farmacodinamia y farmacocinética como estrategias terapéuticas, incluyendo la optimización de los regímenes de dosificación y la administración de terapia combinada lo cual se busca impactar con la alta mortalidad por infección por BGN-RC referido en los capítulos anteriores. Algunos estudios han demostrado diferencias en la mortalidad con la terapia antibiótica utilizada (monoterapia vs terapia combinada y duración de la terapia) por lo que se hace de vital importancia definir estrategias terapéuticas efectivas para enfrentar este tipo de infecciones y de igual manera se renueva la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos con actividad contra Gram negativos multirresistentes. (35, 36)

En general la presencia de carbapenemasas confiere resistencia a todos los β -lactámicos incluyendo penicilinas, cefalosporinas y el monobactam aztreonam (excepto las metalo- β -lactamasas MBL y las oxacilinasas OXAs). La actividad in vitro de los carbapenems en contexto de estas enzimas es variable, pero in vivo conduce a fracasos terapéuticos. Las BGN-RC frecuentemente muestran resistencia a antibióticos no relacionados estructuralmente con los β -lactámicos como los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas.

Aunque la evidencia disponible al respecto es limitada, se prefiere utilizar altas dosis de un carbapenémico (meropenem o doripenem) con un polipéptido (polimixina B) y un agente adicional (aminoglucósido, tigeciclina, fosfomicina o rifampicina) para el tratamiento de las bacteriemias e infecciones de pulmón, altas dosis de un carbapenémico (meropenem o doripenem) con un polipéptido y un agente adicional (fosfomicina o rifampicina) para el tratamiento de las infecciones de abdomen, tracto gastrointestinal y vía biliar y altas dosis de un carbapenémico

(meropenem o doripenem) con fosfomicina o un aminoglucósido y un agente adicional (colistina o aminoglucósido) para las infecciones de vías urinarias. (37) En estas condiciones de emergencia de resistencia bacteriana, el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas (BGN) resistentes representa un reto, pues a pesar de la disponibilidad del antibiograma, su adecuada interpretación y selección de la terapia antibiótica es necesario tener en cuenta las características clínicas del paciente. (38, 39). El retraso en el inicio o la terapia antibiótica inapropiada puede implicar en mayor probabilidad de falla terapéutica, resistencia e impacto en la epidemiología local. (24, 40)

2.2.5 Nuevas definiciones en sepsis del consenso de Sepsis3. SOFA (Evaluación Secuencial de Fallas de Órganos) y la relación con Sepsis. (Extraída del tercer consenso de sepsis y shock séptico) (41)

La puntuación de SOFA es un método simple y efectivo para describir la disfunción orgánica en pacientes críticamente enfermos y evaluar su evolución durante la permanencia de los pacientes en las UCIs. Se ha evidenciado estadísticamente que esta puntuación de SOFA tiene una validez predictiva en la mortalidad en las UCIs mejor que la de los criterios de SIRS en pacientes en los que se sospecha infección. (41, 42)

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta inflamatoria a una infección.

La disfunción orgánica puede identificarse como un cambio agudo en el Score de SOFA ≥ 2 consecuente a la infección.

Se puede asumir que la puntuación SOFA basal es cero en pacientes que se desconoce que tenga una disfunción orgánica preexistente.

Una puntuación de SOFA 2 refleja un riesgo general de mortalidad de aproximadamente 10% en pacientes con sospecha de infección. Incluso los pacientes que se presentan con un moderado grado de disfunción pueden deteriorarse aún más, enfatizando la seriedad de esta condición y la necesidad de pronta y apropiada intervención, si aún no se ha recibido manejo.

En términos generales, la sepsis es una afección potencialmente mortal que surge como respuesta del cuerpo a una infección que lesiona sus propios tejidos y órganos.

Pacientes con infección que tengan sospecha de probable prolongación de la estancia en la UCI o morir durante la hospitalización se puede identificar rápidamente con el “quick SOFA” (versión rápida), es decir, alteración del estado mental, presión sistólica menor o igual a 100 mmHg o frecuencia respiratoria mayor igual a 22 / min.

El shock séptico es un subconjunto de sepsis que afectan el sistema circulatorio y con anormalidades en el metabolismo celular que son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad.

Los pacientes con shock séptico se pueden identificar con una clínica de sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener la PAM mayor o igual a 65mmHg y tener un nivel de lactato sérico > 2 mmol / L (18 mg / dL) a pesar de una reanimación con volumen adecuado. Con estos criterios, la mortalidad hospitalaria supera el 40%.

Figura 4. Criterios de Evaluación Secuencial de Fallas de Órganos (SOFA)

Sistema	SCORE				
	0	1	2	3	4
Respiración					
PaO ₂ /FiO ₂ ^{ab} (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	<200 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
Coagulación					
Plaquetas (10 ³ /μl)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado					
Bilirrubinas (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	> 12,0
Cardiovascular					
PAM o su manejo	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina <5 o dobutamina (cualquier dosis)*	Dopamina 5,1-15 o epinefrina ≤0,1 o norepinefrina ≤0,1*	Dopamina >15 o epinefrina >0,1 o norepinefrina >0,1*
Sistema Nervioso Central					
Escala de coma de Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal					
Creatinina (mg/dL)	1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
Gasto urinario (mL/día)				< 500	< 200

PaO₂: Presión arterial de oxígeno FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno PAM Presión arterial media

*Dosis de catecolaminas se dan en μg/kg/min por lo menos 1 hora

Adaptado de Singer et al. [41]

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la clínica y epidemiología de las infecciones por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos (BGN-RC) en la unidad de cuidado crítico adultos (UCIA) de una institución de alta complejidad. Neiva-Colombia enero 2015 - diciembre 2017

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Caracterizar demográficamente a los pacientes con infecciones por BGN-RC de la UCIA en el periodo descrito.

Describir comorbilidades e infecciones previas a este aislamiento en pacientes con infecciones por BGN-RC de la UCIA en el periodo descrito.

Describir factores de riesgos relacionados a la infección por BGN-RC en los pacientes del estudio.

Calcular el tiempo promedio entre ingreso a la unidad y la presentación de la infección en los pacientes que fueron aislados con BGN-RC en el periodo descrito.

Calcular el pronóstico de mortalidad en los pacientes con sepsis por BGN-RC utilizando la puntuación de SOFA y APACHE II

Clasificar las BGN-RC por especie y grupos de enterobacterias y gérmenes no fermentadores aisladas en pacientes con infecciones de la UCIA en el periodo descrito.

Identificar los tipos de infección más frecuentes, posible foco infeccioso y condición clínica del paciente al momento de la toma de muestra para aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos de la UCIA en el periodo descrito.

Describir el perfil de resistencia a los diferentes carbapenémicos utilizando puntos de corte de (concentración mínima inhibitoria (MIC) establecidos por CLSI.

Cuantificar las diferencias de algunas variables de demográficas, comorbilidades, antibióticos previos, mortalidad y tiempo estancia en los diferentes grupos de BGN productoras de carbapenemasas.

4. MATERIALES Y METODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para el presente estudio se tomará un diseño tipo descriptivo retrospectivo de corte transversal. El cual busca cumplir con el objetivo general de describir las características clínicas, epidemiológicas y mortalidad de pacientes infectados por bacterias productoras de carbapenemasas (BPC) de una institución de salud en un periodo de tres años (01 de enero de 2015 a 31 de diciembre de 2017).

4.2. POBLACIÓN

Pacientes adultos ≥ 18 años hospitalizados en la unidad de cuidado crítico del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo que presenten infección por uno o más gérmenes Gram negativos productores de carbapenemasas.

Definición de caso: Paciente mayor de 18 años hospital con diagnóstico clínico y/o paraclínico de infección local o sistémica con al menos un aislamiento para bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas confirmado fenotípicamente.

4.2.1 Tamaño de la muestra. Por considerarse un estudio descriptivo, retrospectivo se tomará todo el universo de casos con infección por BPC aportada en la unidad de cuidado crítico adultos de la institución.

4.2.2 Criterios de inclusión y exclusión. Criterios de inclusión:

- Pacientes hombre y mujeres mayores de 18 años.
- Hospitalizados en UCI entre 1/1/2015 y 31/12/2017.
- Pacientes con infección demostración clínica y/o paraclínica adicional al aislamiento por bacterias productoras de carbapenemasas.

Criterios de exclusión

- No confirmación microbiológica de germen productor de carbapenemasas.
- Paciente con infección menor a 48 horas de ingreso y 48 horas después de su egreso de la Unidad de Cuidado Crítico adultos.
- Muerte antes de 48h de ingreso a UCI.
- Colonización

4.3 PROCESO DE RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

4.3.1 Recolección. Previa autorización del Comité de Ética se procederá a la búsqueda de los aislamientos positivos para microorganismos productores de carbapenemasas en el sistema automatizado Bact Alert/Vitek 2 del laboratorio de microbiología del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Posteriormente se identificarán y se seleccionarán los aislamientos de pacientes que corresponden al periodo de estudio (01/Enero/2015 hasta el 31/Diciembre/2017).

Una vez identificados el número de aislamientos se procederá a confrontar los datos de los aislamientos con los registros de la historia clínica electrónica y así confirmar el criterio de inclusión (paciente, servicio UCIA e infección por BGN).

Los datos de la historia clínica serán posteriormente ingresados a una hoja de cálculo de Excel preestablecida por el grupo de investigadores donde se incluyen variables clínicas, paraclínicas y epidemiológicas de aislamientos de pacientes de la UCIA.

4.3.1.1 Fuentes de datos. Historia clínica como fuente primaria: Se consultará variables demográficas, clínicas, antecedentes y comorbilidades, las fechas de ingreso, uso de antibióticos y tiempo de tratamiento.

Los datos del aislamiento microbiológico y perfil de resistencia se obtendrán de la base de datos sistema automatizado Bact Alert/Vitek 2 del laboratorio de microbiología clínica del hospital.

Otras fuentes de datos; Los folios de registro de procedimientos de enfermería, teniendo además como fuente adicional la información suministrada por la farmacia central.

4.3.1.2 Control de sesgos. Por ser un estudio retrospectivo, el principal sesgo es de información. Para evitar este sesgo principalmente la identificación de germen y puntos de corte para determinación de resistencia, estos datos se tomarán de la base automatizada Bact Alert/Vitek 2. y para el fenotipo productor de carbapenemasas se definirá finalmente con un experto (Infectólogo). Los datos epidemiológicos al igual que los clínicos se tomarán como fuente primaria de la historia clínica.

Los sesgos de medición relacionados con severidad SOFA Sequential Organ Failure Assessment y pronóstico mortalidad APACHE II. Se controlarán con el uso de escalas sistemática validadas por organizaciones científicas (Software).

El sesgo de selección se controlará mediante los criterios ya establecidos en el momento de inclusión del caso y los del CDC para la clasificación de la infección.

4.3.2 Análisis de la información. Los datos serán ingresados en el paquete estadístico "STATA Versión 19" para posterior análisis.

En el análisis se realizará estadística descriptiva e inferencial; para variables cuantitativas como edad, tiempo estancia, tiempo exposición antibióticos se usarán medidas de tendencia central (media, moda, mediana) y dispersión (desviación estándar). Para variables cualitativas; antibiótico, especie, sexo, comorbilidades, tipo de infección entre otras se aplicarán frecuencias y proporciones. Adicional se realizarán grupos y parametrización de variables.

Se realizará análisis bivariado y multivariado en variables independientes como sexo, edad, exposición a antibiótico, tipo de germen con variables dependientes como mortalidad, severidad del cuadro clínico. En variables que determinen posibles factores de riesgo se aplicarán métodos estadísticos regresión lineal, múltiple y prueba de hipótesis, Chi², razón de prevalencias Odds Ratio y el grado de significancia se utilizará el P valor.

Para mejor comprensión del análisis, los resultados se expresarán en tablas simples, de contingencia y gráficas.

4.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DEL ESTUDIO	Definición operativa	Naturaleza y nivel de medición	Unidad de medida
Sexo	Condiciones fenotípicas que caracterizan los individuos de una especie y los definen masculino o femenino.	Cualitativa nominal	Femenino=0 Masculino=1
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el corte o periodo del estudio.	Cuantitativa razón	Años cumplidos
Diagnóstico de ingreso UCI	Proceso patológico o afección que tras los estudios pertinentes y criterio clínico se considera la causa principal ingreso a la UCI	Cualitativa nominal	Nombre del diagnóstico de ingreso (CIE 10)
Origen de la infección	Sitio probable de ingreso de infección	Cualitativa nominal	Asociada a dispositivos SI= 1 NO= 2
Tipo de Infección asociada a la atención en salud UCI	Infecciones ocurridas durante la hospitalización UCI que no se estaba incubando o no estaba presente al momento del ingreso del paciente en la UCI.	Cualitativa nominal	Neumonía y NAVM, Infección tracto urinario ITU. Bacteriemia primaria, Bacteriemia asociada a catéter. Peritonitis Osteomielitis Sepsis piel y tejidos blandos Traqueítis, Meningitis. Infección de la herida quirúrgica. Otras: _____
SOFA Sequential Organ Failure Assessment.	Evaluación secuencial falla de órgano al ingreso a UCI Escala para predicción de mortalidad en pacientes. Ver valores "Imagen 3"	Cualitativo ordinal Predicción de mortalidad a 28 días	Mortalidad a 28 días Puntuación 2 < 10% 3-4 < 20% 5-6 21-30% >6 >40% REF. (52) Khie Chen Lie
Puntaje de APACHE (Acute Physiology And Cronic Health Evaluation) de ingreso a UCI	Sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de 34 variables fisiológicas que expresan la intensidad de la enfermedad	Cualitativo ordinal	Mortalidad a 28 días Puntuación 0-1 4% 5-9 8% 10-14 15% 15-19 25% 20-24 40% 25-29 56%

			30-34 75% > 34 85%
Comorbilidades	Antecedentes patológicos	Cualitativa nominal	Enfermedad renal crónica, cardíaca, HTA, respiratoria, neurológica, cirrosis, trasplante, enfermedad reumatológica, VIH, Diabetes mellitus, neoplasias. Otras:
Procedencia del paciente	Sitio de estancia antes de ingreso a UCI	Cualitativa nominal	Hospitalizado, casa, unidad de cuidado crónico
Tiempo de hospitalización	Días desde el ingreso a la institución (si estaba hospitalizado)	Cuantitativa discreta	Número de días
Condición asociada al cuidado de la salud	Paciente con factores de riesgo para infección asociada al cuidado de la salud	Cualitativa nominal	Hemodiálisis, Quimioterapia (uso de inmunosupresores), hospitalización en casa
Antibiótico Empírico	Antibiótico previo a aislamiento en cultivo	Cualitativa nominal	Nombre de antibiótico
condición infección	Sepsis: Presencia (probable o documentada) de infección junto con respuesta inflamatoria sistémica (44) Choque séptico: Hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de una adecuada resucitación con fluidos (44)	Cualitativa nominal	Choque SI___NO___
Germen aislado	Crecimiento significativo en cultivo de cualquier muestra	Cualitativa nominal	Nombre
Resistencia in vitro (Perfil de susceptibilidad MIC	Perfil de resistencia in vitro a antimicrobianos	Cualitativa nominal	BLEE, AmpC, KPC
Terapia ajustada	Cambio de antibiótico según reporte de cultivos	Cualitativa nominal	Si:___No: ___
Antibiótico previo	Administración de antibiótico por más de 48 horas dentro de los 90 días previos (45)	Cualitativa nominal	Nombre antibiótico previo
Tipo de muestra	Donde se registró crecimiento	Cualitativa nominal	Hemocultivo, LCR, peritoneal, pleural, muestra quirúrgica, SOT, BAL, esputo, punta de catéter
Terapia empírica (TE)	Antibiótico o combinación de antibióticos usados antes de contar con la susceptibilidad in vitro del aislamiento (43)	Cualitativa nominal	1: si 2: no

	TE inadecuada: tratamiento que no incluye ningún agente con actividad in vitro contra el patógeno aislado (43) TE apropiado: Antibiótico con actividad in vitro contra el patógeno aislado (43)		
Tratamiento ajustado	Cambio del tratamiento antibiótico basado en la susceptibilidad in vitro del patógeno aislado (43)	Cualitativa nominal	1: si 2: no
Ventilación mecánica	Requerimiento de soporte ventilatorio por cualquier causa	Cualitativa nominal	1: si 2: no
Tiempo de ventilación mecánica	Días en ventilación mecánica	Cuantitativa discreta	días

4.5 CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	Enero a agosto 2018	Sept 2018	Oct 2018	Nov 2018	Dic 2018	Ene 2018	Feb 2018
Realización anteproyecto							
Presentación para aprobación Comité ética.							
Recolección de información							
Análisis de resultados							
Realización informe final							
Presentación informe final							
Aplicación para publicación							

4.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por tener un diseño de corte transversal descriptivo donde solo emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas y de acuerdo con los preceptos de la Resolución 8430 del Ministerio de Salud de 1993 esta investigación es clasificada como "Investigación con riesgo mínimo" (Art 11), porque pudiese afectar la confidencialidad de los datos recolectados de la historia

clínica. Para no afectar este principio ético se garantizará la anonimidad de la información personal del paciente y la institución al momento de la recolección, análisis y publicación de los resultados. Los pacientes tendrán un código individual y la institución se describirá como “Institución de alto nivel de complejidad”.

El protocolo estará a disposición del Comité de Ética de Investigación institucional para las respectivas verificaciones. Así mismo se pondrán a disposición del público de manera íntegra y exacta los resultados obtenidos al finalizar la investigación.

Beneficios potenciales de la participación en el estudio

No habrá beneficios directos sobre los sujetos de estudio. Los beneficios indirectos se derivarán de las hipótesis generadas por los datos de este estudio.

Evaluación de riesgo-beneficio

Al tratarse de un estudio con riesgo mínimo, con beneficios indirectos se considera que existe un adecuado balance de riesgo beneficio.

Seguridad

Recopilación y gestión de datos se recopilarán en una hoja de cálculo de Excel protegida por contraseña, solo puede ser manipulada por los investigadores y no se realizarán reproducciones. Solo se tendrá una copia de seguridad de los datos en un servicio de almacenamiento en la nube y un disco duro extraíble.

Confidencialidad

Todos los datos y registros generados durante este estudio se mantendrán confidenciales de acuerdo con las políticas institucionales sobre la privacidad del sujeto. Los investigadores y el personal de la institución no utilizarán dichos datos y registros para ningún otro propósito que no sea la realización del estudio.

No se permitirá compartir los datos actuales con personal ajeno a la investigación.

Formato acuerdo de confidencialidad

Se firmará un acuerdo de confidencialidad por parte de los investigadores el cual respetará los compromisos acordados en la presente investigación. Este acuerdo de confidencialidad se anexará junto con el protocolo y será enviado al Comité de ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano.

5. RESULTADOS, PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

5.1 GENERACIÓN DE NUEVO CONOCIMIENTO

Resultado/producto esperado	Indicador	Beneficiario
Publicación de un artículo "Clínica y epidemiología de las infecciones por bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas en la unidad de cuidado crítico adultos (UCIA) de una institución de alta complejidad. Neiva-Colombia"	Un artículo	Grupo de investigación, Sociedad científica USCO, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

5.2 FORTALECIMIENTO DE LA COMUNIDAD CIENTÍFICA

Resultado/producto esperado	Indicador	Beneficiario
Tesis de grado en Especialización en Cuidado Crítico.	Un documento	Comunidad educativa de la USCO. Estudiantes de la Especialización Cuidado Crítico.

5.3 APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO

Resultado/producto esperado	Indicador	Beneficiario
Ponencia con los resultados del estudio.	Una Ponencia	Personal asistencial de la UCIA Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Sociedad científica USCO

5.4 IMPACTOS ESPERADOS

Impacto Esperado	Plazo (años)	Indicador Verificable	Supuestos
Los resultados como referentes en un estudio de intervención	Mediano plazo	Un referente en estudio de intervención	Artículo "Estrategia multimodal para disminuir los riesgos de infección por BGN productoras de carbapenemasas en una UCIA".

Corto (1-4 años), mediano (5-9 años), largo (10 o más)

6 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS Y FINANCIEROS:

Presupuesto Global			
Rubros	FUENTES DE FINANCIACIÓN		Total
	Colciencias	Contrapartida	
PERSONAL		\$ 16.200.000,00	\$ 17.400.000,00
EQUIPOS		\$ 1.500.000,00	\$ 1.500.000,00
SOFTWARE		0	0
MATERIALES INSUMOS		\$ 434.000,00	\$ 752.000,00
PUBLICACIONES Y PATENTES		0	0
ADMINISTRACIÓN IMPREVISTOS	(5% del total solicitado)	\$ 908.200,00	\$ 968.200,00
TOTAL		\$ 20.332.200,00	\$ 20.634.600,00

6.1 GASTOS DE PERSONAL				
Descripción	Formación Académica	Función dentro del Proyecto	Dedicación Horas x mes	Valor
Investigador principal	Especialista clínico	Realización y Dirección del proyecto	10	\$ 3.000.000,00
Asesor metodológico	Maestría	Acompañamiento en método de investigación y análisis de resultados	4	\$ 1.200.000,00
Asesor experto	Especialista clínico	Objetivos, modelos de medición, análisis de resultados, definiciones de casos.	4	\$ 1.200.000,00
Coinvestigadores	Especialista clínico	Realización del anteproyecto, Recolección y análisis de resultados, presentación informe final	10	\$ 12.000.000,00
TOTAL, ANUAL				\$ 17.400.000,0

6.2 EQUIPOS		
Equipo	Justificación	Valor
Computador portátil	Recolección de la información, análisis, realización del informe	\$ 1.500.000,00
TOTAL		\$ 1.500.000,00

6.3 SOFTWARE		
Software	Justificación	Valor
Stata Versión 19	Análisis de datos	0

Licencia Universidad Surcolombiana		
TOTAL		0

6.4 MATERIALES Y SUMINISTROS		
Materiales	Justificación	Valor
Papelería e insumos (Hojas-lapiceros)	Realización del documento anteproyecto para comité de ética, asesores e informe final	\$ 10.000,00
Impresiones	Realización del documento anteproyecto para comité de ética, asesores e informe final	\$ 30.000,00
Telefonía móvil y fija (minuto)	Comunicación con los coinvestigadores y asesores	\$ 120.000,00
Internet (en horas)	Búsqueda bibliográfica, comunicación correos electrónicos, envío de informes a asesores.	\$ 432.000,00
Fotocopias	Copias de borradores anteproyecto, informe final.	\$ 60.000,00
Servicios técnicos (mantenimiento equipos)	Mantenimiento de Soft ware	\$ 100.000,00
TOTAL		

6.5 PUBLICACIÓN Y PATENTES		
Ítem	Justificación	Valor
TOTAL		

7. RESULTADOS

7.1 MICROORGANISMOS AISLADOS Y PERFIL DE RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS

Un total de 622 aislamientos de BGN fueron identificados durante el periodo de estudio de los cuales 272 (44%) fueron BGN-RC. Del total de aislamientos de BGN-RC (N=272) fueron identificadas 124 infecciones (45,5%). Los gérmenes que predominan en las especies aisladas fueron la *Pseudomona aeruginosa* y en el grupo de las no fermentadoras y la *Klebsiella pneumoniae* en el grupo de las enterobacterias. Tabla 1

Tabla 1. Principales Bacterias gram negativas (BGN) identificadas en aislamientos de la UCIA y proporción de BGN con patrón de resistencia a carbapenémicos año 2015, 2016, 2017

Especies	2015		2016		2017		Total	
	BGN-RC	BGN	BGN-RC	BGN	BGN-RC	BGN	BGN-RC	BGN
n(%)	101 (47)	211	90 (41)	218	81 (42)	193	272 (44)	622
No fermentadores								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47 (71)	66	56 (73)	77	49 (77,7)	63	152 (74)	206
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14 (45)	31	7 (30)	23	5 (28)	18	26 (36,1)	72
Enterobacterias								
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28 (36)	77	25 (35)	71	17 (28)	61	70 (33,5)	209
<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (66)	12	2 (15)	13	3 (33,3)	9	13 (38,2)	34
<i>E coli</i>	2 (22)	9	0	9	0	10	2 (7,5)	28
<i>Serratia marcescens</i>	0	3	0	8	7 (41)	17	7 (25)	28
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (50)	4	0	1	0	4	2 (22,2)	9
Otras		9		16		11		36

p= 0,022. Chi2= 49,5

Fuente. Base de datos laboratorio microbiología HU-HMP. (BGN) Bacterias gram negativas. (-RC) resistente a Carbapenem.

La mayor frecuencia de infecciones por BGN-RC fueron por microorganismos Gram negativos no fermentadores (*Pseudomona aeruginosa*) seguida de especies de enterobacterias (*Klebsiella pneumoniae*). Se observa además en la tabla 2 que existe un aumento proporcional cada año de estas infecciones durante el periodo de estudio (2015= 30%, 2016= 50% y 2017= 60. Sin embargo, esta tendencia no fue estadísticamente significativa (p= 0,086).

Otro hallazgo importante es la ausencia de algunas enterobacterias resistentes a carbapenems en el último año, así como la aparición de otras nuevas

enterobacterias resistentes a carbapenémicos en los aislamientos de la UCI y que eran poco frecuentes en años anteriores. Es el caso de la *E. coli* que no se evidenciaron casos de infecciones por este microorganismo en las infecciones del año 2017, contrario a la *Serratia marcescens* que fue identificada en 7 casos de pacientes con infección de la UCI en el último año del estudio. Tabla 2

La mayoría de estas infecciones sistémicas provenían de aislamientos de origen respiratorio, sangre, urinario representando el 58 %, 33,8 y 7% respectivamente.

Tabla 2. Clasificación de las BGN-RC por especie, grupo (enterobacterias y no fermentadores) aisladas en pacientes con infecciones de la UCIA periodo 2015-2017

Especies	2015		2016		2017		Total	
	Infecciones BGN-RC	BGN-RC	Infecciones BGN-RC	BGN-RC	Infecciones BGN-RC	BGN-RC	Infecciones BGN-RC	BGN-RC
n(%)	30 (30)	101	45 (50)	90	49 (60)	81	124 (45,5)	272
No fermentadores								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (25,5)	47	27 (48)	56	24 (49)	49	63 (41,4)	152
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (21,4)	14	2 (28,5)	7	5 (1)	5	10 (38,4)	26
Enterobacterias								
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (36)	28	14 (56)	25	14 (80)	17	38 (54)	70
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (25)	8	2 (100)	2	2 (66)	3	6 (46)	13
<i>E coli</i>	1 (50)	2	0	0	0	0	1 (50)	2
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	0	0	4 (57)	7	4 (57)	7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (100)	2	0	0	0	0	2 (100)	2
Otras								

p= 0,086 Chi2= 18,5

Fuente. Base de datos laboratorio microbiología HU-HMP. (BGN) Bacterias gram negativas. (-RC) resistente a Carbapenem.

La resistencia in vitro de los aislamientos a los carbapenémicos analizados fue mayor en los pacientes con infección por BGN-RC (n= 124) comparado con los que se consideraron colonización (n= 148) (Tabla 3). En este grupo, la resistencia a Ertapenem, Imipenem y Meropenem fue del 100% (n= 124), 70% (n= 87) y 60% (n= 75), respectivamente, siendo significativo este hallazgo p= 0,046. Tabla 3

Al analizar esta resistencia in vitro en los microorganismos aislados de muestras de pacientes colonizados e infectados se encontró que las bacterias *A. baumannii*, la *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella* tienen una mayor resistencia a los carbapenémicos en los aislamientos de pacientes infectados que en los colonizados. Este hallazgo fue diferente en el *Enterobacter cloacae* donde la

resistencia fue mayor en los aislamientos de pacientes colonizados. Estas distribuciones fueron estadísticamente significativas $p= 0,036$. Tabla 3.

Tabla 3. Resistencia en los aislamientos entre los pacientes colonizados e infectados por BGN-RC

Carbapenémicos	Colonización, n= 148		Infección, n= 124		Total general, n= 272	
	n	%	n	%	n	%
Imipenem	72	49	87	70	159	58
Meropenem	59	40	75	60	134	49
Ertapenem	145	98	124	100	269	99
**No fermentadores						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	89		63		152	
Imipenem	35	39%	40	63%	75	49%
Meropenem	28	31%	35	56%	63	41%
Ertapenem	89	100%	63	100%	152	100%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	16		10		26	
Imipenem	7	44%	9	90%	16	62%
Meropenem	6	38%	9	90%	15	58%
Ertapenem	16	100%	10	100%	26	100%
**Enterobacterias						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32		38		70	
Imipenem	21	66%	29	76%	50	71%
Meropenem	18	56%	23	61%	41	59%
Ertapenem	32	100%	38	100%	70	100%
<i>Enterobacter cloacae</i>	7		6		13	
Imipenem	5	71%	3	50%	8	62%
Meropenem	4	57%	3	50%	7	54%
Ertapenem	5	71%	6	100%	11	85%

* $p= 0,046$ Chi²= 19,5 ** $p= 0,0036$ Chi² 18,9. Fuente. Base de datos laboratorio microbiología HU-HMP. (BGN) Bacterias gram negativas. (-RC) resistente a Carbapenem. Puntos de corte (concentración mínima inhibitoria (MIC) establecidos por CLSI.

7.2 ASPECTOS GENERALES DE LOS PACIENTES AISLADOS CON BGN-RC

Respecto a variables demográficas, el promedio de edad en la población general fue de 55,8 (DS= 15,7) y la mediana de 58 años. El 68,5% de las infecciones por BGN-RC fueron en hombres y 61 muertes ocurrieron en el total de los pacientes incluidos en el estudio (49,2%). Tabla 4

Las comorbilidades y enfermedades subyacentes más comunes encontradas en los pacientes con infección fueron; el trauma 33% (n= 44), principalmente el de origen craneoencefálico (n= 23), seguido del trauma abdominal (n=11) y el trauma raquímedular (n=4). Otras enfermedades encontradas en los pacientes fueron las de tipo metabólico como diabetes mellitus en 21 pacientes, las de origen cardíaco como enfermedad coronaria (n= 10) e insuficiencia cardíaca congestiva (n= 9), la enfermedad renal principalmente de origen crónico (n= 13) y la pulmonar de tipo obstructivo crónico (EPOC= 12). Tabla 4

El 94% (n = 54) de los pacientes tenían un catéter central al momento de presentar la infección, el 96% (n= 119) sonda vesical y el 62% (n= 77 casos) de

los pacientes con infección por BGN-RC habían sido intervenidos quirúrgicamente durante la hospitalización índice. Los procedimientos quirúrgicos con mayor frecuencia realizados en los pacientes fueron; laparotomías (n= 19), las craneotomías (n= 17) y toracotomías (n= 15). Estos procedimientos están relacionados con el tipo de morbilidad que ingresa a la unidad que están relacionadas con lesiones por causa externa (heridas por arma de fuego, arma blanca o trauma por accidentes de tránsito). Tabla 4

En el 87% (n=108 casos) no se logró identificar el APACHE, sin embargo, el 69% de los pacientes que se evidencio en la historia clínica el cálculo del APACHE, tenían un puntaje superior a 24 puntos del Score. Tabla 4

Tabla 4. Selección de variables demográficas y clínicas en pacientes con infección BGN-RC con patrón de resistencia a carbapenémicos

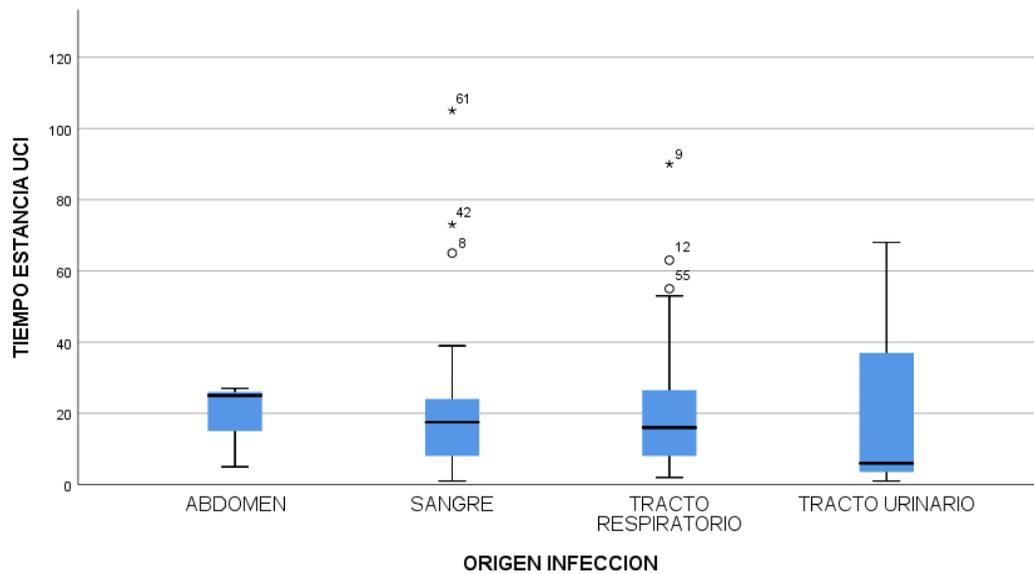
Variable demográficas	
Edad Media (DS)	55,1 (15,7)
Sexo (N)	124
<i>Masculino</i>	85
<i>Femenino</i>	39
Mortalidad	61(49,1)
Clinicas y de atención	
<i>Día estancia al momento de la infección, media (DS)</i>	20,77 (18,1)
<i>APACHE > 24 puntos (n=16)</i>	11 (69%)
<i>Nutrición parenteral (n/%)</i>	27(21,8)
<i>Hemodialisis (n/%)</i>	22 (17,7)
<i>Ventilación mecánica, media (DS)</i>	17,9
<i>Cateter urinario, media (DS)</i>	17,3
<i>Cateter venoso central, media (DS)</i>	16,8
Coomorbilidades, n(%)	
<i>Trauma</i>	41 (33)
<i>Enfermedad cardiaca</i>	23 (18,5)
<i>Diabetes</i>	21 (17)
<i>Enfermedad renal</i>	16 (13)
<i>Enfermedad pulmonar</i>	16 (13)
<i>Desnutrición</i>	16 (13)
<i>Cancer</i>	6 (4,8)
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>	4 (3,2)
<i>Inmunosupresión</i>	3 (2,4)
<i>Enfermedad Hepática</i>	3 (2,4)
Procedimientos invasivos, n(%)	
<i>Cirugía</i>	77 (62)
<i>Cateter venoso central</i>	117 (94)
<i>Sonca vesical</i>	119 (96)
<i>Traqueostomía</i>	52 (42)
<i>Gastrostomía</i>	15 (12)

Fuente; Historia clínica de los pacientes UCIA. HU-HMP 2015 - 2016 - 2017

El tiempo promedio entre ingreso a la unidad y la presentación de la infección en los pacientes que fueron aislados con BGN productoras de carbapenemasas fue de 22,77 (DS= 18,1) días en el periodo descrito. Tabla 4

Al calcular el tiempo estancia previo a la infección y el origen de la infección por BGN-RC se evidencia que todas excepto las de origen abdominal (peritonitis o gastrointestinales) tiene una mediana inferior a 20 días. Grafica 1.

Gráfica 1. Diagrama de cajas simples de tiempo estancia en UCI por origen de la infección



El origen y tipo de infección más frecuentes en los pacientes con infección fueron; las del tracto respiratorio siendo la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) la más frecuente 37,1% (n= 46 casos) seguido de traqueítis 21,7% y la traqueobronquitis 5,6% (n= 7 casos) del total de los pacientes del estudio. Las infecciones de origen sanguíneo ocurrieron en el 31% de todos los casos de infección BGN-RC (n= 38 casos) y la principal fue la bacteriemia primaria 22% (n= 27 casos) seguida de la bacteriemia asociada a catéter 8,8% (n= 11 casos) del total de las infecciones por BGN-RC. Tabla 5

Se observó que el principal germen implicado en las infecciones de origen respiratorio fue la *Pseudomona aeruginosa* 61,2% (49/80) y en las infecciones de origen sanguíneo fue la *Klebsiella pneumoniae* 50% (19/38). Esta relación fue estadísticamente significativa $p= 0,041$. Tabla 5

El 28% (n= 35 casos) de los pacientes presentaban Choque séptico al momento de la toma de muestra para aislamiento de microorganismos productores de

carbapenemasas de la UCIA. Esta condición de choque séptico estuvo presente en el 31% de las infecciones del tracto respiratorio, 21% en infecciones de origen sanguíneo y 66,6% de las del tracto urinario. Al análisis estadístico, estos hallazgos no fueron significativos $p=0,153$. Tabla 5

En estos pacientes con choque séptico les fue aislado *Pseudomona aeruginosa* en el 60% (21/35), seguido de *Klebsiella pneumoniae* 23% (8/35). Sin embargo, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos $p=0,4$.

Tabla 5. Origen de la infección, germen y condición clínica del paciente al momento del aislamiento en los pacientes con infección por BGN-RC en la UCI.

	*INF-BGN-RC, n= 124	Tracto respiratorio n= 80	Sangre n= 38	Abdomen n= 3	Tracto urinario n= 3	p	Chi2
Especies						0,041	29,6
No fermentadores							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	63 (41,4)	49 (61,2)*	11 (29)	2 (66,6)*	1 (33,3)		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10 (38,4)	8 (10)	2 (5,2)				
Enterobacterias							
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	38 (54)	18 (22,5)	19 (50)*		1 (33,3)		
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (46)	3 (3,7)	2 (5,2)	1 (33,3)			
<i>E coli</i>	1 (50)				1 (33,3)		
<i>Serratia marcescens</i>	4 (57)	1 (1,25)	3 (7,8)				
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (100)	1 (1,25)	1 (2,6)				
Condición clínica al momento de la infección						4,6	0,153
<i>Sepsis</i>	89 (72)	55 (69)	30 (79)	3 (100)	1 (33,3)		
<i>Choque septico</i>	35 (28)	25 (31)	8 (21)		2 (66,6)		

Fuente. Base de datos laboratorio microbiología HU-HMP. (BGN) Bacterias gram negativas. (-RC) resistente a Carbapenem. 2015, 2016 y 2017

7.3 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

De los pacientes con infección por BGN-RC, 122 habían recibido tratamiento antibiótico previo al aislamiento. El 17% (n= 22) habían recibido al menos un antibiótico, el 35% (n= 43) dos antibióticos y el 47% (n= 59) de tres a más antibióticos previo al aislamiento. Los agentes antibióticos más frecuentemente utilizados previo al aislamiento fueron Piperacilina Tazobactam 47% (n= 58), los Carbapenem 33% (n= 41), Ampicilina Sulbactam 29% (n= 36) y las Cefalosporinas 27% (n= 34). La Polimixina, la Tigeciclina y los Aminoglucósidos fueron utilizados en una menor frecuencia 18%, (n= 22), 8% (n= 10), y 20% (n= 25) respectivamente.

Respecto al tratamiento empírico, el 26,6% (n = 33) de los pacientes recibieron un tratamiento empírico con monoterapia, de los cuales en solo 3 casos (9%) se consideró apropiado. El 44% de los pacientes (n= 55) recibieron terapia combinada con dos antibióticos; los principales agentes antimicrobianos fueron Cefalosporinas, Carbapenémicos, Polimixina, Tigeciclina, Linezolid y aminoglucósido. En el 67% (37/55) de los pacientes con terapia combinada de dos agentes se realizó ajuste de terapia. Cuatro pacientes con tratamiento empírico con monoterapia fallecieron y solo un paciente falleció con terapia combinada de dos agentes.

Un total de 88 (71%) pacientes tenían indicación de cambio de esquema de tratamiento antimicrobiano posterior al reporte del cultivo. De los cuales cinco pacientes no se lograron realizar por fallecimiento.

El tratamiento definitivo más frecuente fue la terapia combinada 87% (n = 108) y de esta terapia la más frecuente fue la combinación de un Carbapenémico con Polimixina B (28%, n= 31). Al 43,5% (n= 47) de los pacientes con terapia combinada se adicionaron otros agentes antimicrobianos para bacterias gram positivas (Vancomicina, Linezolid) y antimicóticos (Caspofungina, Anfotericina B, fluconazol). Este manejo está relacionado con la identificación de más de un agente micótico o bacteria gram positiva en los cultivos que se realizan en los pacientes con infección en la UCI.

La mortalidad en los esquemas fue similar en los pacientes que recibieron monoterapia y terapia combinada. Tabla 6

Tabla 6. Tratamiento antibiótico definitivo en los pacientes con infección por BGN-RC en el periodo de estudio.

Esquema de tratamiento antibiótico definitivo	Pacientes infección BGN-RC				Mortalidad, n(%)
	2015 n= 30	2016 n= 45	2017 n= 49	Total n= 124	
Terapia combinada					53 (49)
<i>Polimixina + Carbapenem</i>	9	9	13	31	
<i>Polimixina + Carbapenem + otros agentes*</i>	4	4	9	17	
<i>Carbapenem + otros agentes*</i>	1	4	4	9	
<i>Carbapenem + Aminoglucósido</i>	1	3	1	5	
<i>Polimixina + Carbapenem + Tigeciclina</i>	1	3	1	5	
<i>Polimixina + Carbapenem + Tigeciclina + otros agentes*</i>	0	2	3	5	
<i>Polimixina + Carbapenem + Aminoglucósido</i>	1	2	0	3	
<i>Carbapenem + Piperacilina tazobactam</i>	0	0	2	2	
<i>Carbapenem + Piperacilina tazobactam + otros agentes*</i>	0	2	0	2	
<i>Carbapenem + Tigeciclina + Aminoglucósido</i>	1	0	1	2	
<i>Otras terapias combinadas</i>	9	10	8	27	
Monoterapia					8 (50)
<i>Carbapenem</i>	2	4	2	8	
<i>Polimixina</i>	1	1	2	4	
<i>Piperacilina tazobactam</i>	0	1	3	4	

*(Otros agentes) Terapia combinada para Gram positivos y/u hongos

7.4 MORTALIDAD

Los pacientes con infección por BGN-RC y que fallecieron presentaron una mayor edad 58,3 (18,5) Vs 51,8 (18,4) en comparación con los que no fallecieron.

Los procedimientos quirúrgicos fueron menos frecuentes en el grupo de los pacientes que fallecieron (n= 36). Sin embargo, presentaron mayor número de intervenciones de tipo hemodiálisis (n= 16) y nutrición parenteral (n= 18). No se encontraron diferencias significativas en los días de exposición por catéter venoso central, catéter urinario y días de ventilación mecánica. Tabla 8

Respecto a las morbilidades, la mayor frecuencia fue el trauma (20/61), seguido de la enfermedad cardíaca (15/61), desnutrición (9/61), enfermedad pulmonar (11/61) y diabetes (12/61). Sin embargo, no se observa diferencias estadísticamente significativas de la mortalidad con estas variables clínicas ($p > 0,05$). Solo en aquellos pacientes que ingresaron por trauma, con nutrición parenteral y fallecieron durante la estancia UCI tenían diferencias significativas. Tabla 7

Tabla 7. Selección de variables demográficas, clínicas, enfermedades subyacentes y mortalidad en pacientes con infección BGN-RC.

	Si (n=61)	No (n= 63)	INF-BGN-RC, n= 124	p	Chi2
Edad Media (DS)	58,3 (18,5)	51,8 (18,4)	55,1 (15,7)		
<i>Hombre</i>	37	48	85	0,63	3,4
<i>Mujer</i>	24	15	39	0,63	3,4
Variables de atención					
<i>Día estancia al momento de la infección, media (DS)</i>	20	23	20,77 (18,1)	0,003	
<i>Nutrición parenteral (n/%)</i>	17	9	27(21,8)	0,048	6,2
<i>Hemodialisis (n/%)</i>	16	6	22 (17,7)	0,37	0,3
<i>Ventilación mecánica, media (DS)</i>	17,7	17,1	17,9	0,019	
<i>Cateter urinario, media (DS)</i>	16,8	16,4	17,3	0,019	
<i>Cateter venoso central, media (DS)</i>	16,6	15,3	16,8	0,052	
Cirugía	36	41	77	0,306	0,48
Trauma	29	12	41	0,002	9,7
Enfermedad cardiaca	15	8	23	0,07	3
Desnutrición	7	6	16	0,43	0,36
Enfermedad renal	6	10	16	0,232	1
Enfermedad pulmonar	11	5	16	0,079	2,81
Inmunosupresión	2	1	3	0,488	0,38
Enfermedad Hepática	2	1	3	0,448	0,376
Diabetes	12	9	21	0,28	0,639
Terapia empirica apropiada	14	19	33	0,38	0,74
Infección previa a la infección	44	47	91	0,75	0,09
Choque septico	15	20	35	0,35	2

Fuente; Historia clínica de los pacientes UCIA. HU-HMP 2015 - 2016 - 2017

En la tabla 8 se muestran las diferentes fuentes de la infección, las especies aisladas y su respectiva mortalidad. En los pacientes con infecciones por BGN-RC y fallecieron se observa una frecuencia mayor en infecciones de tipo NAVM (n= 26), bacteriemia asociada a cateter (n= 7). Siendo significativo este dato observado (p= 0,041) La distribución de los microorganismos en ambos grupos es similar. No se observan diferencias estadísticamente significativas. P> 0,05

Tabla 8. Selección de variables tipo de infección, microorganismo y mortalidad en pacientes con infección BGN-RC.

	Mortalidad			p	Chi2
	Si (n=61)	No (n= 63)	INF-BGN-RC, n= 124		
*Fuente de la infección				0,041	10,9
Sangre n(%)					
<i>Bacteriemia asociada a cateter</i>	7 (63,6)	4	11		
<i>Bacteriemia primaria</i>	13 (48)	14	27		
Urinario n(%)					
<i>ITU-Asociada a cateter</i>	0	3	3		
Respiratorio n(%)					
<i>Neumonía asociada a</i>	26 (56,5)	20	46		
<i>Traqueitis</i>	10 (37)	17	27		
<i>Traqueobronquitis</i>	2 (28,5)	5	7		
Abdomen n(%)					
<i>Peritonitis</i>	3 (100)	0	3		
**Gérmes				0,78	3,10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 (47,6)	33	63		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 (60)	4	10		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 (50)	19	38		
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (66,6)	2	6		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (50)	1	2		
<i>Serratia marcescens</i>	1 (25)	3	4		
<i>E coli</i>	0	1	1		
Tipo de infección				0,73	0,12
<i>Polimicrobiana</i>	8	7	15		

*p= 0,041. Chi2= 10,9. **p= 0,78. Chi2= 3,1

En los periodos estudiados de la investigación, se observa un aumento proporcional de las infecciones por BGN-RC. Sin embargo, la frecuencia de la resistencia en estos microorganismos tiene una tendencia a la disminuir en los años del estudio. Este comportamiento se observa en todos microorganismos detectados. El agente carbapenémico que presenta una mayor resistencia en todos los años es el Ertapenem. Tabla 9

Tabla 9 Comportamiento de resistencia a carbapenémicos en los aislamientos por infecciones por BGN-RC en los pacientes de UCI

Especies	2015		2016		2017		Total	
	BGN-RC (30)		BGN-RC (45)		BGN-RC (60)		BGN-RC (124)	
No fermentadores								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	%	26	%	24	%	63	%
<i>Imipenen</i>	11	92	16	59,3	13	54	40	63
<i>Meropenem</i>	10	83	13	48	12	50	35	56
<i>Ertapenem</i>	12	100	27	100	24	100	63	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	%	2	%	5	%	10	%
<i>Imipenen</i>	3	100	2	100	4	80	9	90
<i>Meropenem</i>	3	100	2	100	4	80	9	90
<i>Ertapenem</i>	3	100	2	100	5	100	10	100
Enterobacterias								
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	%	14	%	14	%	38	%
<i>Imipenen</i>	10	100	11	79	8	57	29	76
<i>Meropenem</i>	8	80	8	57	7	50	23	61
<i>Ertapenem</i>	10	100	14	100	14	100	38	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	%	2	%	2	%	6	%
<i>Imipenen</i>	2	100	1	50	0	0	3	50
<i>Meropenem</i>	2	100	1	50	0	0	3	50
<i>Ertapenem</i>	2	100	2	50	2	100	6	100

Puntos de corte (concentración mínima inhibitoria (MIC) establecidos por CLSI.

8. DISCUSIÓN

Durante el período de estudio, se detectó una prevalencia de BGN-RC en el 45,5% de todos los pacientes tratados por infección de BGN en la UCIA. Considerándose una prevalencia alta de microorganismos resistentes a Carbapenems en los resultados del presente estudio 44% (272/622) que, aunque no hace parte de los objetivos del estudio, es importante nombrar que la prevalencia de ERC llega a ser superior comparado con los resultados de otras publicaciones en donde se reportan resistencias del 28% (1) y otros en un 22%. (2, 12) Sin embargo, en nuestro estudio los aislamientos fueron de la unidad de cuidado crítico donde la prevalencia de colonización e infección es superior que las reportadas en una sala de hospitalización general.

En nuestro estudio, la *P. aeruginosa* fue la especie más frecuentemente aislada que mostró una resistencia a los carbapenems, seguida de *K. pneumoniae* y *A. baumannii*. En contraste con otros estudios, la *K. pneumoniae* ha sido la enterobacteria con mayor frecuencia de ser productor de carbapenemasas. (1, 2, 3, 12, 13) Sin embargo, estudios a nivel de Latinoamérica, Norteamérica y Europa reportan resistencia cada vez más a Carbapenems en microorganismos no fermentadores como son la *Pseudomona aeruginosa* y el *Acinetobacter baumannii*. (2, 46, 47)

Un hallazgo importante en nuestro estudio fue la tendencia al incremento de la frecuencia de infecciones por BGN-RC (2015 / 30%, 2016 / 50% y 2017 / 60%); siendo una frecuencia alta comparada con lo reportado en la literatura. (48) Esta elevada frecuencia de microorganismo resistentes carbapenems, podría estar relacionado con los cambios de terapia antibiótica y la frecuencia de uso de carbapenémicos. (1, 2, 13)

El trauma principalmente el craneoencefálico, la enfermedad cardíaca, la desnutrición, la enfermedad pulmonar y diabetes fueron las morbilidades que mayor frecuencia se presentaron en los pacientes de nuestro estudio además estos resultados fueron más consistentes en los pacientes que fallecieron. En anteriores publicaciones de infección por BGN-RC o brotes esporádicos, se han encontrado que estas infecciones están relacionadas con enfermedades neoplasias de tipo hematológicas, trastornos pulmonares (fibrosis quística), tumores viscerales o antecedentes de trasplante de órganos. (24, 49, 50, 51).

Al analizar la mortalidad, en algunos estudios consideran la edad y algunas enfermedades subyacentes como los principales factores de riesgo asociados a

mortalidad en infecciones por BGN-RC siendo similar a los resultados de nuestro estudio. (24, 25) Otros factores que han sido descritos en la literatura como factor de riesgo para mortalidad en infecciones por BGN-RC y que fueron encontrados con mayor frecuencia en los pacientes que fallecieron en el presente estudio fueron la nutrición parenteral y la hemodiálisis.

Teniendo en cuenta que las Unidades de Cuidados Intensivos médicas y quirúrgicas son áreas con un riesgo mayor de adquirir BGN-RC. (52, 53) La inmunosupresión, el trasplante renal, la larga estancia hospitalaria, el uso de dispositivos invasivos así mismo los procedimientos quirúrgicos como laparotomías las craneotomías y toracotomías que están relacionados con el tipo de morbilidad que ingresa a la unidad y la exposición previa a antibióticos especialmente Cefalosporinas, Carbapenémicos y Piperacilina Tazobactam, fueron también condiciones de salud relevantes en nuestros pacientes, que demandan los sistemas de salud y tienen un mayor riesgo de adquirir una infección por BGN-RC. (11, 21, 27)

Los tipos de infección más frecuentes fueron la NAVM y la Bacteriemia primaria de los cuales se aisló con más frecuencia la *Pseudomona aeruginosa* en la infección del tracto respiratorio y la *Klebsiella pneumoniae* en las infecciones del torrente sanguíneo. Esta relación fue estadísticamente significativa $p= 0,04$ y sus resultados están relacionados con otros estudios (2)

En nuestro estudio, el inicio de tratamiento empírico en los pacientes con infección a BGN-RC se realizó a todas las infecciones. Al 71% (n= 88) de los pacientes con terapia empírica se realizó cambio de la terapia antibiótica por medio de resultados de cultivo. Estos hallazgos son bajos comparados con los reportados por otros autores donde los cambios de terapia antibiótica son superiores al 90%. (6, 23, 26) Estos hallazgos apuntan a las dificultades de diagnosticar una infección por BGN-RC en pacientes con un extenso conjunto de comorbilidades o los múltiples riesgos que pueden dificultar el cambio o inicio de la terapia empírica. (2)

En nuestro estudio, no se presentaron diferencias en la mortalidad ocurrida en los pacientes que recibieron tratamiento con terapia combinada 49% (n= 53) y monoterapia después de la detección de BGN-RC 50% (n= 8). La mortalidad ocurrió en el 49% de los pacientes con infección. Estos resultados son similares a estudios donde La mortalidad hospitalaria de pacientes con infección confirmada por BGN-RC llegó a ser del 60,0%. Esta frecuencia puede fluctuar dependiendo del tipo de patologías del paciente; patologías neoplásicas, trasplante de órgano sólido, ventilación mecánica, condición de sepsis severa o choque séptico, resistencia a carbapenémicos con concentración mínima inhibitoria (CMI) mayor a

4, el uso de terapia antibiótica inapropiada, la no erradicación microbiológica y el no control del foco infeccioso, entre otros. Llegando a ser esta mortalidad atribuible en un 50% (2, 22, 23, 24, 25, 26).

Las opciones terapéuticas para infecciones con BGN-RC son limitadas (1, 37). En nuestro estudio el tratamiento definitivo más frecuente fue la terapia combinada con un Carbapenémico con Polimixina B. Además, los pacientes con terapia combinada se adicionaron otras agentes antimicrobianas para bacterias gram positivas (Vancomicina, Linezolid) y antimicóticos (Caspofungina, Anfotericina B, fluconazol).

Algunas limitaciones del estudio fue el tipo de diseño descriptivo retrospectivo de serie de casos que, por tanto, no permite realizar inferencias ni contrastar hipótesis firmes sobre las relaciones causales entre la mortalidad, factores de riesgo para infección por BGN-RC. Sin embargo, el método utilizado y el esfuerzo para la extracción y análisis de los datos utilizados para este trabajo de investigación sirven como punto de partida para investigaciones más detalladas.

Otras limitaciones del estudio fue la falta de algunas variables clínicas y de laboratorio para el cálculo de APACHE II y el SOFA con el fin de evaluar el pronóstico de mortalidad en los pacientes con infección por BGN-RC.

La falta de confirmación fenotípica en las BGN productoras de carbapenemasas (EPC) fue otra limitante del estudio. Debido a que los datos de resistencia se tomaron del sistema automatizado de tamizaje (Vitek) que solo interpreta la sospecha de resistencia a carbapenémicos se establece mediante CMIs elevadas. Para la detección de fenotipos, el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) recomienda el Test de Hodge modificado. (55)

9. CONCLUSIONES

Un gran número de pacientes con infectados por BGN-RC fueron identificadas en los aislamientos de pacientes de la UCIA. Se observa que los gérmenes gram negativos en su orden las No fermentadoras *P. aeruginosa* y las Enterobacterias *K pneumoniae* persisten en el tiempo como los microorganismos más frecuentes que presentan dicha resistencia a Carbapenems.

Es relevante los antecedentes de trauma en los pacientes principalmente el craneoencefálico, el abdominal y el de tórax y que no se limita a lo reportado en la literatura como factores de riesgo; neoplasias hematológicas, trastornos pulmonares, antecedentes de trasplante de órganos.

Las infecciones por BGN-RC CRE se presenta en pacientes críticamente enfermos y se identifica una alta mortalidad.

El manejo antibiótico previo y posterior al aislamiento tiene una gran heterogeneidad en los pacientes del estudio.

Los pacientes con una enfermedad subyacente severa como el trauma craneoencefálico, asociada con la presión de selección antibiótica y exposición al ambiente nosocomial de cuidado crítico, fueron factores de riesgo descritos para infección de microorganismos multirresistentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briceño DF, Correa A, Valencia C, Torres JA, Pacheco R, Montealegre MC, Opina D, Villegas MV. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. *Biomédica* 2010; 30: 371-81
2. Katchanov J, Asar L, Klupp EM, Both A, Rothe C, König C, Rohde H, Kluge S, Maure FP. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. April 12, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195757>
3. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>.
4. Correa L, Martino MD, Siqueira I, et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC infectious diseases* 2013;13:80.
5. Escobar Perez JA, Olarte Escobar NM, Castro-Cardozo B, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1957-60.
6. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 55: 943-50
7. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2012; 11:32
8. Trecarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem resistant Enterobacteriaceae infections. *Virulence* 2017; 8: 470-484 <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1292196>
9. Kate Russell Woodworth, Spalding Walters Maroya, Lindsey M Weiner, Edwards Jonathan, Brown Allison C, Huang Jennifer Y, Malik Sarah, Slayto Rachel B, Prbasaj Paul, Capers Catherine, Kainer Marion A, Wilde Nancy, Shugart MA Alicia, Mahon Garrett, Kallen Alexander J. Patel Jean, McDonald Clifford, Srinivasan Arjun, Craig Michael, Cardo Denise M. Containment of Novel Multidrug-Resistant Organisms and Resistance Mechanisms United States, 2006-2017. *2018; 67(13): 396-401*

10. Bratu S, Landman D, Alam M, Tolentino E, Quale J. Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter* spp. from Brooklyn, New York. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 :776-8
11. Zhang, Ye; Guo, Ling-Yun; Song, Wen-Qi; Wang, Yan; Dong, Fang; Liu, Gang. Risk factors for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients. *BMC Infect Dis.* 2018; 18(1): 248
12. Benavides J. Conde CE. Factores asociados a infección en el torrente sanguíneo por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. Tesis de grado. Universidad Surcolombiana. 2016.
13. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón K, Hernández C, Correa A, Álvarez C, Rosso F, Matta L, Luna C, Zurita J, Mejía C, Rodríguez C, Seas C, Cortesía M, Guzmán A, Guzmán M. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. *Journal. Plos One.* 2016; April 22. 1-13
14. Cantón R, Boub Germán. Resistencia antimicrobiana en bacilos gramnegativos: una amenaza actual y global. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35 (Supl 2): 3-10
15. López M, Bischofberge C, Sáez D, García L. Epidemiology of the carbapenemase-producing Enterobacteriaceae spread in a community acute hospital and a non-acute rehabilitation hospital in Madrid. *Rev Esp Quimioter* 2017; 30(6): 458-463
16. Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014. *Clinical Microbiology and Infection.* 2016; 22(1): 10-14
17. Muñoz LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infectious diseases* 2013; 13: 785-96
18. McConville T, Berger S, Gomez A, Whittier S, Uhlemann AC. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *Plos One* October 12. 1-14
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186195>

19. Kofteridis DP, Valachis A, Dimopoulou D, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: a case-case-control study. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2014; 20: 293-7
20. Gallagher JC, Kuriakose S, Haynes K, Axelrod P. Case-case-control study of patients with carbapenem-resistant and third-generation-cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5732-5.
21. Maldonado N, Castro B, Berrio I, Manjarrés M, Robledo C, Robledo J. Ertapenem resistance in 2 tertiary-care hospitals: Microbiology, epidemiology, and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35(8): 511-515.
22. Ben David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 54-60.
23. Oliveros A, Uribe N, Sierra P, Jaimes F, González JM. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. *Infectio* 2015; 19(2): 60-66.
24. Vazquez C, Scolari M, Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef M. Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine* 2014; 42: 2342-9
25. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Medecine et maladies infectieuses* 2014; 44: 51-6
26. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Emerging Infectious Diseases.* 2014; 20: 1170-1174
27. Kiddee Anong, Assawatheptawee Kanit, Na-Udom Anamai, Treebupachatsakul Pornpit, Wangteeraprasert Apirath, Walsh Timothy R, Niumsup Pannika R. Risk Factors for Gastrointestinal Colonization and Acquisition of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria among Patients in Intensive Care Units in Thailand. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(8)
28. Departamento de Microbiología e Inmunología. University of South Carolina. <http://pathmicro.med.sc.edu/Spanish/chapter11.htm>
29. Puerta García A, Mateos Rodríguez F. Enterobacterias. *Medicine.* 2010; 10 (51): 3426-31

30. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mechanisms of antibiotic resistance in Gram negative bacteria. *Infectio*. 2008; 12(3): 217-226
31. Martinez L, Gonzalez JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: types and molecular epidemiology. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2014; 32 Suppl 4:4-9.
32. Instituto Nacional. Puntos de corte CSLI. 2017
33. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging infectious diseases* 2011; 17: 1791-8
34. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, La Plante KL. Treatment Options for Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infectious Diseases* 2015; 2:ofv 050
35. America IDSo. The 10 × '20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 1081-3
36. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, et al. Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013; 56:1685-94
37. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, La Plante KL. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infectious Diseases* 2015; 2: 2-15
38. Du B, Long Y, Liu H, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive care medicine* 2002; 28: 1718-23
39. Lee HY, Chen CL, Wu SR, Huang CW, Chiu CH. Risk factors and outcome analysis of acinetobacter baumannii complex bacteremia in critical patients. *Critical care medicine*. 2014; 42: 1081-8.
40. Morel J, Casotto J, Jospe R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Critical care (London, England)* 2010; 14: 225
41. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801-10.

42. Neira ER, Málaga G. Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS?. *Acta Med Peru.* 2016; 33(3): 217-22
43. López JA, Echeverri LM. *K. pneumoniae*: ¿la nueva "superbacteria"? Patogenicidad, epidemiología y mecanismos de resistencia. *latreia* 2010; 23:157-65.
- 44.. Hoenigl M, Valentin T, Zarfel G, et al. Nosocomial Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *Klebsiella oxytoca* in Austria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012; 56: 2158-61
45. Woodford N, Tierno PM, Young K, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4793-99.
46. Hogardt M, Proba P, Mischler D, Cuny C, Kempf VA, Heudorf U. Current prevalence of multidrug-resistant organisms in long-term care facilities in the Rhine-Main district, Germany, 2013. *Euro Surveill.* 2015; 20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159310>
47. Heudorf U, Büttner B, Hauri AM, Heinmüller P, Hunfeld K-P, Kaase M, et al. Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria—analysis of the data obtained through a mandatory reporting system in the Rhine-Main region, Germany, 2012-2015. *GMS Hyg Infect Control.* 2016; 11: Doc 10
48. Garcia C. Resistencia antibiotica en el Peru y America Latina. *Acta Med Per.* 2012; 29(2): 99-103
49. Sanchez I, Asensio A, Oteo J, Munoz M, Isidoro B, Vindel A, et al. Nosocomial outbreak of 487 VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 488 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 420-7
50. Lübbert C, Becker D, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, Bartels M, et al. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. *Infection.* 2014; 42: 309-16
51. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 606-19
52. Martín I, Diaz E, Vallés J. Risks for multidrug-resistant pathogens in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20: 516-24

53. Mutters R, Mutters NT. [Hygiene and infection control measures in intensive care units]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2016; 111: 261-6
54. Cuervo SI, Sánchez R, Gómez Rincón JC, Almenares C, Osorio JP, Vargas MJ. Comportamiento de casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes con cáncer de un hospital de tercer nivel de Bogotá, D.C. *Biomédica* 2014; 34: 170-180.
55. Lutgring JD, Limbagob, BM. The Problem of Carbapenemase-Producing-CarbapenemResistant- Enterobacteriaceae Detection. *J Clin Microbiol*. 2016; 54: 529-534.