



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Descripción de casos de infección por Enterobacterias productoras de carbapenemasas en un periodo de 3 años (2013 a 2015) en un Hospital Universitario de tercer nivel

Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2016

Descripción de casos de infección por Enterobacterias productoras de carbapenemasas en un periodo de 3 años (2013 a 2015) en un Hospital Universitario de tercer nivel

Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo

Trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Director (a):

Doctora Sonia Isabel Cuervo Maldonado

Codirector (a):

Doctora Aura Lucia Leal Castro

Línea de Investigación:

Enfermedades Infecciosas – Resistencia Bacteriana

Grupo de Investigación:

GREICAH - Grupo en enfermedades infecciosas en cáncer y alteraciones hematológicas.
Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas – Universidad Nacional de
Colombia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2016

A mis padres José Dolores y Laura Estela.
A mis hermanos Francisco José y Lorena del Pilar.
A mis abuelos Tomas, Alberto, Berta y Laura.
A mi Tatica.

“Cuando se haga la Historia de los errores humanos se encontrarán difícilmente ejemplos de esta clase y provocará asombro que hombres tan competentes, tan especializados, pudiesen, en su propia ciencia, ser tan ciegos, tan estúpidos”

Dr. Ferdinand von Hebra, acerca del rechazo de la comunidad científica a los descubrimientos del Dr. Ignaz Semmelweis sobre la importancia del lavado de manos en la prevención de la sepsis puerperal, 1.849.

Agradecimientos

A Dios y a la Virgen. A mis padres José Dolores y Laura Estela por su ejemplo permanente, su dedicación constante, su amor sin límite, por ser mi guía, por enseñarme a soñar. A mi hermano Francisco José por su afecto fraternal, su amistad leal y su apoyo incondicional. A toda mi familia por su cariño sincero y por estar siempre ahí. A Claudia por su amor, su ternura, su compañía y su entrega. A mis compañeros y amigos.

A mi Profesora Sonia Isabel Cuervo por su exigencia y por ser una guía en este proceso. A mis demás maestros por sus enseñanzas. A los miembros del Grupo GREICAH que hicieron posible este trabajo de investigación.

A todos los colaboradores del Hospital Universitario Departamental de Nariño, en especial a los miembros del Comité de Infecciones, del Laboratorio de Microbiología clínica, del Departamento de Medicina Interna, de la Unidad de Cuidado Intensivo adultos y del Departamento de Estadística. A los monitores del proyecto en Pasto, Darío y Gina.

Resumen

Introducción: La resistencia a los antibióticos es un fenómeno global. Las *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos (ERC) constituyen un problema de salud pública. Su información en Colombia es limitada. **Objetivo:** Caracterizar los casos de infección por ERC en un hospital universitario de tercer nivel durante 3 años (2013-2015) y su relación con medidas de control de infecciones. **Materiales y métodos:** *Diseño del estudio:* Estudio observacional descriptivo ecológico de tendencias de tiempo y de corte transversal. *Lugar:* Hospital Universitario Departamental de Nariño. *Población:* Pacientes con infección por ERC. *Periodo de observación:* 36 meses. *Intervenciones:* identificación de casos, aplicación del instrumento de recolección de datos, aplicación de métodos de control estadístico, gráficos u de Shewhart, gráficos EWMA y estadística descriptiva. **Resultados:** De 109 casos de infección por ERC, la media de estancia hospitalaria fue 39,9 días y de SOFA 4,8. La mayoría (58,7%) cursaron con sepsis o choque séptico; las infecciones más frecuentes fueron infección urinaria (38,5%) y peritonitis (13,8%). Cincuenta y nueve por ciento portaban sonda vesical y 67% catéter venoso central. Sesenta por ciento tuvieron alta comorbilidad según índice de Charlson. La mortalidad general fue 36,7% y mayor (58,3%) en pacientes con cáncer; Noventa y siete por ciento recibió tratamiento antibiótico previo al diagnóstico microbiológico. Se identificó 3 brotes institucionales. El principal microorganismo fue *Klebsiella pneumoniae* (92,7%). **Conclusión:** La infección por ERC es un problema emergente a nivel global y local, asociado a desenlaces desfavorables. Es importante fortalecer las medidas de control de infecciones para enfrentar esta problemática.

Palabras clave: *Enterobacteriaceae*, Carbapenemasas, Resistencia a medicamentos, Brotes, control de infecciones.

Abstract

Introduction: The bacterial resistance to antibiotics is a global phenomenon. *Carbapenem – resistant Enterobacteriaceae* (CRE) are a major public health problem and their information in Colombia is limited. **Objective:** Characterize the frequency of infection cases due to carbapenemase-producers *Enterobacteriaceae* in a Third level University Hospital in 3 years (2013-2015) and its relation with infection control measures. **Material and Methods:** *Study Design:* Observational descriptive study with two components: A Time trend Ecological Study – A Cross sectional study. *Place:* Nariño Department University Hospital. *Population:* Patients with infection due to CRE. *Observation period:* 36 months. *Intervention:* Identification of patients with CRE infection, data recollection instrument application, statistical methods of quality control application including registry control graphics, Shewhart u graphics, EWMA graphics and descriptive statistics. **Results:** it was include 109 patients. The hospital length of stay mean was 39,9 day. Thirty-eight percent present with Urinary tract infection and 13,8% peritonitis; Fifty-eight percent present with sepsis or septic shock. The SOFA mean was 4,8; 59,6% was urinary catheter users and 67% was central vein catheter users. Sixty percent had Charlson´s Index of High comorbidity. General mortality was 36,7% and 58,3% in cancer patients. Ninety-seven percent received antimicrobial treatment before microbiologic diagnosis. Three outbreaks were identified in the institution. The principal microorganism was *Klebsiella pneumoniae* (92,7%). **Conclusion:** The infection due to carbapenemase-producers *Enterobacteriaceae* is a global and local emerging problem with unfavorable outcomes. It's important to reinforce the infection control measures in order to deal with this clinical and epidemiological problem.

Keywords: *Enterobacteriaceae*, carbapenemase, Drug Resistance, Diseases outbreak, infection control.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Abstract	X
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Lista de Símbolos y abreviaturas	XV
Introducción	1
1. Planteamiento del Problema	5
1.2 Justificación	8
2. Objetivos	11
2.1 Objetivo principal	11
2.2 Objetivos específicos.....	12
3. Marco Teórico	13
4. Metodología	31
4.1 Materiales y Métodos.....	31
4.1.1 Diseño del estudio	31
4.1.2. Duración de la participación de los sujetos de estudio	31
4.1.3. Tamaño de la muestra.....	32
4.2. Población de Estudio: Definición de Sujetos de Estudio - Criterios de Inclusión y de Exclusión	32
4.2.1. Población de estudio en el componente ecológico	32
4.2.2. Población de estudio en el componente descriptivo de corte transversal	37
4.2.3. Definición de Sujetos de Estudio	38
4.2. Procedimientos.....	38
4.3. Variables.....	40
4.3.1. Componente A: Estudio Ecológico	40
4.3.2. Componente B: Estudio descriptivo de corte transversal.....	43
4.4. Duración del estudio	44
4.5. Presupuesto del estudio	44
4.6. Plan de Análisis	44
5. Conducción del Estudio	47

5.1	Sitio de investigación	47
5.2	Características del Laboratorio de Microbiología.....	48
5.3	Manejo de sustancias o especímenes biológicos.....	49
5.4	Archivo de datos y sistematización	50
5.5	Consideraciones éticas	50
5.6	Proceso de Recolección de la Información	51
6.	Resultados	55
6.1	Resultados Componente Descriptivo de Corte Transversal.....	55
6.1.1.	Características Demográficas:	55
6.1.2.	Características Clínicas:	58
6.2	Resultados Componente Ecológico.....	75
6.2.1.	Aislamientos microbiológicos:	75
6.2.2.	Análisis Temporal del evento infección por ERC:.....	79
6.2.3.	Medidas de Control de Infecciones evaluadas en la Institución	96
7.	Discusión.....	98
8.	Limitaciones del Estudio.....	113
9.	Fortalezas del Estudio	114
10.	Conclusiones y recomendaciones	115
10.1.	Conclusiones.....	115
10.2.	Recomendaciones.....	117
A.	Anexo: Financiación.....	121
B.	Anexo: Formato de Recolección de datos	123
	Bibliografía	129

Lista de figuras

	Pág.
FIGURA 1: DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.	54
FIGURA 2: DIAGRAMA DE FLUJO CONSORT	56
FIGURA 3: DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO INFECCIOSO	61
FIGURA 4: CONDICIÓN DE SEPSIS.....	62
FIGURA 5: ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	66
FIGURA 6: FRECUENCIA MICROORGANISMO POR AÑO	77
FIGURA 7: ORIGEN DE LA MUESTRA MICROBIOLÓGICA	78
FIGURA 8: EVENTO ERC AÑO 2013.....	83
FIGURA 9: EVENTO ERC AÑO 2014.....	83
FIGURA 10: EVENTO ERC AÑO 2015.....	83
FIGURA 11: GRÁFICOS DE CONTROL U DE SHEWHART - CONSOLIDADO INSTITUCIONAL 2013 A 2015	84
FIGURA 12: GRÁFICOS DE CONTROL EWMA - CONSOLIDADO INSTITUCIONAL 2013 A 2015.....	85
FIGURA 13: GRÁFICOS DE CONTROL U DE SHEWHART – MEDICINA INTERNA 2013 A 2015	86
FIGURA 14: GRÁFICOS DE CONTROL EWMA – MEDICINA INTERNA 2013 A 2015	87
FIGURA 15: GRÁFICOS DE CONTROL U DE SHEWHART – CIRUGÍA GENERAL 2013 A 2015	88
FIGURA 16: GRÁFICOS DE CONTROL EWMA – CIRUGÍA GENERAL 2013 A 2015.....	89
FIGURA 17: GRÁFICOS DE CONTROL U DE SHEWHART – CUIDADO INTENSIVO ADULTOS 2013 A 2015	90
FIGURA 18: GRÁFICOS DE CONTROL EWMA – CUIDADO INTENSIVO ADULTOS 2013 A 2015	91
FIGURA 19: GRÁFICOS DE CONTROL U DE SHEWHART – PENSIÓN 2013 A 2015	92
FIGURA 20: GRÁFICOS DE CONTROL EWMA – PENSIÓN 2013 A 2015.....	93
FIGURA 21: GRÁFICOS DE CONTROL U DE SHEWHART – OTROS 2013 A 2015	94
FIGURA 22: GRÁFICOS DE CONTROL EWMA – OTROS 2013 A 2015	95

Lista de tablas

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE LAS B-LACTAMASAS.....	17
TABLA 2: CARBAPENEMASAS EN <i>ENTEROBACTERIACEAE</i>	18
TABLA 3: ESQUEMAS TERAPÉUTICOS RECOMENDADOS EN INFECCIONES POR ERC	26
TABLA 4: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS GENERALES	57
TABLA 5: DIAGNÓSTICO DE HOSPITALIZACIÓN.....	59
TABLA 6: DIAGNÓSTICO INFECCIOSO.....	60
TABLA 7: DISPOSITIVOS MÉDICOS INVASIVOS	63
TABLA 8: SOPORTES FISIOLÓGICOS INVASIVOS	64
TABLA 9: COMORBILIDADES	65
TABLA 10: COMORBILIDAD VS CONDICIÓN DE SEPSIS	66
TABLA 11: ENFERMEDAD MALIGNA.....	67
TABLA 12: CONDICIÓN AL EGRESO.....	68
TABLA 13: MORTALIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER POR GRUPOS	68
TABLA 14: MORTALIDAD CÁNCER VS NO CÁNCER	69
TABLA 15: MORTALIDAD POR GRUPO ETARIO	69
TABLA 16: MORTALIDAD SEGÚN COMORBILIDAD.....	70
TABLA 17: MORTALIDAD SEGÚN CONDICIÓN DE SEPSIS	70
TABLA 18: OTROS FACTORES PREDISONENTES.....	71
TABLA 19: ANTIBIÓTICO DURANTE HOSPITALIZACIÓN PREVIO AL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.....	71
TABLA 20: ANTIBIOTICOTERAPIA DURANTE HOSPITALIZACIÓN PRE-DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	72
TABLA 21: ANTIBIOTICOTERAPIA POST DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.....	73
TABLA 22: MORTALIDAD Y ANTIBIOTICOTERAPIA POST DIAGNÓSTICO.....	74
TABLA 23: ESQUEMAS DE TRATAMIENTO POST DIAGNÓSTICO.....	74
TABLA 24: ANTIBIOTICOTERAPIA POST DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO POR AGENTE.....	75
TABLA 25: FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS AISLADOS (PERFIL MICROBIOLÓGICO).....	76
TABLA 26: FRECUENCIA DE MICROORGANISMO POR AÑO	76
TABLA 27: TASA DE INCIDENCIA DE INFECCIONES POR ERC	77
TABLA 28: MEDIDAS DE CONTROL DE INFECCIONES: DATOS GENERALES.....	97
TABLA 29: MEDIDAS DE CONTROL DE INFECCIONES: LAVADO E HIGIENIZACIÓN DE MANOS	97

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras griegas y latinas

Símbolo	Término
β	Beta
μ	Mu
χ	Chi
σ	Sigma
λ	Lambda
κ	Kappa

Abreviaturas

Abreviatura	Término
DE	Desviación Estándar
n=	Número absoluto
ERC	Enterobacterias Resistentes a Carbapenémicos (del Inglés CRE, Carbapenem Resistant <i>Enterobacteriaceae</i>)
CDC	Centros para el control y la prevención de enfermedades (del Inglés Center for Disease Control and Prevention)
OMS	Organización Mundial de la Salud
WHO	Del Inglés, World Health Organization
IC	Intervalo de Confianza
p	Valor p

RR	Riesgo Relativo
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
SOFA	Evaluación de la Falla orgánica Secuencial (del Inglés Sequential Organ Failure Assessment)
ESE	Empresa Social del Estado
HUDN	Hospital Universitario Departamental de Nariño
IACS	Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud
MBL	Metalo- β -Lactmasas
IDSA	Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (del Inglés Infectious Diseases Society of America)
ACIN	Asociación Colombiana de Infectología
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAM	Presión Arterial Media
Hg	Mercurio
mm	Milímetros
mL	Mililitros
dL	Decilitros
μ g	Microgramos
KPC	Carbapenemasa de <i>Klebsiella pneumoniae</i> (Del Inglés, <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase)
NDM	New Delhi Metalo- β -Lactmasas
PCR	Reacción de Cadena de la Polimerasa (Del Inglés, Polymerase chain reaction)
VIM	Verona integrin–encoded metallo- β -lactamase
IMP-1	Imipenem metallo- β -lactamasa
IMI-1	Imipenemasa 1 (Del Inglés, Imipenem hydrolysing- β -lactamases)
SME	Enzima de <i>Serratia marcescens</i> (Del Inglés, <i>Serratia marcescens</i> enzyme)

NMC-A	Carbapenemasa no metaloenzima (Del Inglés, not metalloenzyme carbapenemase)
MIC	Concentración inhibitoria mínima (Del Inglés, minimum inhibitory concentration)
DC	Distrito Capital
OXA	Oxacilinas
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
HTA	Hipertensión arterial
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
AR	Artritis Reumatoide
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
BLEE	β -lactamasas de espectro extendido
ESBL	Del Inglés, Extended spectrum β -lactamase
GREBO	Grupo para el control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá
GERMEN	Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos de Medellín
CIDEIM	Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas
GREICAH	Grupo en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas
CRES	Comisión de Regulación en Salud
CLSI	Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Del Inglés, Clinical & Laboratory Standards Institute)
EUCAST	Comité Europeo de Evaluación de la Susceptibilidad Antimicrobiana (Del Inglés, European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing)
PiCCO®	Monitorización del Gasto cardiaco por el contorno de la onda de pulso (Del Inglés, Pulse Induced Contour Cardiac Output)
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (Del Inglés Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
KP	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
EA	<i>Enterobacter aerogenes</i>

XVIII Descripción de casos de infección por Enterobacterias productoras de Carbapenemasas
en un periodo de 3 años (2013 a 2015) en un Hospital Universitario de Tercer Nivel

EC *Enterobacter cloacae*

Introducción

La resistencia bacteriana es un problema global. Hasta el 70% de las infecciones asociadas al cuidado de la salud pueden ser causadas por bacterias resistentes a uno o más antimicrobianos(1). Este fenómeno se presenta tanto en las bacterias Gram positivas como en las Gram Negativas. Entre las enterobacterias, el surgimiento de cepas resistentes a diferentes familias de antibióticos, incluyendo los carbapenémicos, es un problema de salud pública en la actualidad (2). Este panorama internacional no es ajeno a nuestra realidad nacional y local. Numerosos estudios han descrito la presencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en diferentes regiones del país (3-7), principalmente en el Valle del Cauca, Antioquia y Bogotá DC, pero la información de otras regiones del país, incluyendo el suroccidente Colombiano es limitada.

La diseminación de cepas de bacterias resistentes a los antibióticos no solo constituye un problema microbiológico y epidemiológico, sino que conlleva a desenlaces clínicos desfavorables, traducándose en consecuencias económicas negativas. Las infecciones por bacterias resistentes a antibióticos se asocian con retraso en el inicio del tratamiento antibiótico apropiado, prolongación de la estancia hospitalaria, incremento de los costos hospitalarios y aumento en las tasas de mortalidad (8).

Las carbapenemasas son una clase de enzimas β -lactamasas (que hidrolizan el anillo β -lactámico), producidas por las *Enterobacteriaceae* y otros grupos de bacterias Gram negativas que confieren resistencia a todos los antibióticos de la familia de los β -lactámicos, incluyendo los antibióticos carbapenémicos

(Imipenem, Meropenem, Doripenem, Ertapenem), los otros antibióticos β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos), y que son resistentes a todos los inhibidores de β -lactamasas disponibles y en desarrollo.

Las carbapenemasas clínicamente más importantes producidas por enterobacterias son las metalo- β -lactamasas clase B (MBLs) (VIM, IMP, NDM), la enzimas de Clase A (tipo KPC) y las de clase D (OXA-48)(9). Diferentes condiciones clínicas, comorbilidades y la exposición previa a antibióticos (principalmente fluoroquinolonas, carbapenems y cefalosporinas de tercera generación) se han asociado independientemente a un mayor riesgo para adquirir infecciones por estos microorganismos (3,10-13). Infecciones por bacterias con este tipo de resistencia se pueden presentar tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario (13,14) y se han descrito como causa de infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) en forma endémica y como brotes epidémicos en diferentes instituciones (6,8,15,16).

Se han utilizado diferentes estrategias para el control de este tipo de infecciones, incluyendo fortalecimiento del lavado de manos, higienización de manos con productos a base de alcohol, uso racional de antibióticos, programas de control y vigilancia de antibióticos, fortalecimiento de medidas de aislamiento de pacientes infectados, tamización de resistencia en pacientes procedentes de otras instituciones, medidas universales de cuidado, entre otros (13,17). Actualmente las medidas de contención de la resistencia bacteriana así como la prevención, el control y vigilancia de las IACS son parámetros de evaluación de la calidad en la atención en salud, siendo recomendaciones de los organismos regulatorios de salud, entes gubernamentales y sociedades científicas tanto a nivel nacional como internacional (18,19).

En la ciudad de San Juan de Pasto (Departamento de Nariño), se ha identificado una alta frecuencia de infecciones por bacterias Gram Negativas multiresistentes, incluyendo infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas. Sin embargo, por fuera de los registros epidemiológicos institucionales, hasta la fecha no se dispone de trabajos científicos que evalúen

esta problemática, ni las respuestas dadas por las instituciones de salud de la región.

El presente trabajo busca describir cuál es la frecuencia y tendencia de la infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en un periodo de 3 años (2013 a 2015) y su relación con las medidas de control de infecciones en un Hospital Universitario de tercer nivel. Se espera que esta investigación se obtenga información que permita conocer la dinámica de infecciones por Enterobacterias productoras de carbapenemasas en una institución hospitalaria de tercer nivel en el suroccidente colombiano, lo cual será de utilidad para ampliar el conocimiento de la epidemiología local, aportando una herramienta clínica en la atención de pacientes y en la generación de políticas de salud pública y control de infecciones.

1. Planteamiento del Problema

La resistencia bacteriana es un problema emergente a nivel global, incluyendo la resistencia a los antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos. Entre el 50 y el 70% de las infecciones nosocomiales son causadas por cepas resistentes a uno o más antimicrobianos(1), con la subsecuente limitación en el arsenal terapéutico. El aumento de resistencia de las Enterobacterias a los antibióticos carbapenémicos constituye un problema de salud pública actualmente en acenso, tanto a nivel local, nacional e internacional(2). Esta situación microbiológica se traduce en desenlaces clínicos, epidemiológicos y económicos desfavorables. La resistencia a los antibióticos se ha asociado con el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico apropiado y adecuado, lo cual a su vez es causa de prolongación de la estancia hospitalaria, incremento de los costos hospitalarios, aumento en las tasas de mortalidad, entre otros(2). Las bacterias multirresistentes causan cerca de 60 % de todas las infecciones asociadas a la atención en salud en los Estados Unidos, siendo mayor en países de bajos y medianos ingresos, constituyendo una amenaza para la seguridad del paciente al ser causa de un impacto clínico y económico desfavorable. Esta situación parece ser aún peor en Hospitales de mediano nivel de complejidad, a los cuales tiene acceso gran parte de la población Colombiana, enfrentando diversas situaciones que incluyen en ocasiones la carencia de ciertos recursos médicos, tecnológicos y profesionales, así como de medidas de control de infecciones optimas, las cuales han demostrado tener un rol importante en el manejo y la prevención de este tipo de infecciones(20).

Como se mencionó previamente, entre las especies de la familia *Enterobacteriaceae* vienen emergiendo cada vez con más frecuencia las cepas resistentes a los Carbapenémicos. Las carbapenemasas son una clase de enzimas que confieren resistencia a los carbapenems y otros antibióticos β -lactámicos, entre las cuales sobresalen la KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) y la VIM (Verona integrin–encoded metallo- β -lactamase) entre otros. Las carbapenemasas clínicamente más importantes producidas por enterobacterias son las metallo- β -lactamasas clase B (MBLs) (VIM, IMP, NDM), la enzimas de Clase A (tipo KPC) y las de clase D (OXA-48)(9). Se han documentado múltiples brotes de Enterobacterias productoras de carbapenemasas en los instituciones de atención en salud y en algunos de estos sitios se han vuelto endémicas. Diferentes condiciones clínicas y la exposición previa a antibióticos (principalmente fluoroquinolonas, carbapenems y cefalosporinas de tercera generación) se han asociado independientemente a un mayor riesgo para adquirir infecciones por estos microorganismos. Algunos trabajos han demostrado peores desenlaces entre pacientes con este tipo de infecciones, incluyendo mayor mortalidad, incluyendo mortalidad atribuible, asociada a la resistencia a los carbapenémicos (3,10-12).

La ciudad de San Juan de Pasto, en el Departamento de Nariño, al sur de Colombia, puede ejemplificar esta situación. Con una población aproximada de 500.000 habitantes, la ciudad cuenta con una red hospitalaria compuesta predominantemente por centros de salud de primer nivel de atención y algunos hospitales locales con servicios de segundo nivel, siendo los centros hospitalarios de tercer nivel mucho más limitados, de los cuales es el más importante y representativo el Hospital Universitario Departamental de Nariño E.S.E, institución de tercer nivel de atención que sirve como centro de referencia de la atención de adultos en la ciudad de Pasto, en el Departamento de Nariño, en el Departamento de Putumayo, y en la región sur de Cauca. El Hospital Universitario Departamental de Nariño E.S.E (HUDN) es una Empresa social del Estado, Acreditada, de Mediana y Alta complejidad, que cuenta con 207 camas de

hospitalización, 68 camas de observación, 20 camas de cuidado intensivo adultos y 8 camas de UCI neonatal, que presta servicios de salud a la comunidad del Departamento de Nariño y del Sur Occidente Colombiano, cumpliendo estándares superiores de calidad y seguridad de la atención, constituyendo un referente en el suroccidente Colombiano. De acuerdo al informe de gestión de 2013, durante ese año el número de egresos hospitalarios fue 13.397 pacientes, se realizaron 9.199 cirugías y se atendieron 1.552 partos y cesáreas. El promedio de estancia hospitalaria fue de 5,4 días, promedio de estancia en UCI 3,91 días y la Tasa de Infección nosocomial fue de 2,3/100 egresos para 2013. En cuanto a distribución etaria de los usuarios del HUDN, se encuentra en primer lugar de frecuencia pacientes entre 27 y 59 años, seguidos por pacientes mayores a 60 años en segundo lugar, y pacientes entre 18 y 26 años en tercer lugar(21).

En un trabajo realizado en 2012 en las Unidades de Cuidado Intensivo de Pasto, liderado por el HUDN y la Universidad de Nariño con la asesoría científica de docentes de la Universidad Nacional de Colombia, se evidencio la alta frecuencia de infecciones por bacterias Gram Negativas en pacientes hospitalizados en este tipo de servicios en toda la ciudad, sobresaliendo la infección por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* entre otros patógenos, entre las cuales se identificó patrones de resistencia tipo betalactamasas de espectro extendido e incluso carbapenemasas (IX Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades infecciosas, Barranquilla, 2014). El HUDN ha tratado de afrontar este problema a través de múltiples estrategias entre las cuales se encuentra el fortalecimiento del comité de infecciones para vigilancia epidemiológica y la implementación de estrategias de control de infecciones. Sin embargo, por fuera de los registros epidemiológicos institucionales, hasta la fecha no se dispone de trabajos científicos que evalúen esta problemática en la ciudad de Pasto y en el Departamento de Nariño así como las respuestas dadas por las instituciones de salud en esa región y el impacto que han tenido en el control de estas infecciones. A nivel nacional si se han realizado algunos estudios al respecto, principalmente de carácter epidemiológico o microbiológico, pero por fuera de

Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas, la información disponible en nuestro medio es limitada.

El presente trabajo busca describir ¿Cuál es la frecuencia y tendencia de la infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en un periodo de 3 años (2013 a 2015) y su relación con las medidas de control de infecciones en un Hospital Universitario de tercer nivel?

1.2 Justificación

La Emergencia de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos es un verdadero problema a nivel mundial, nacional y local porque constituye una amenaza para la salud del ser humano con serias implicaciones clínicas, terapéuticas y pronósticas. El proyecto se hace necesario porque, de acuerdo a lo recomendado por asociaciones científicas internacionales y nacionales es de suma importancia conocer y evaluar los perfiles microbiológicos, epidemiológicos y de resistencia en el ámbito local, para de acuerdo a ello desarrollar guías y protocolos de manejo acordes a la realidad local. La información disponible en este tema a nivel nacional y específicamente en el Suroccidente Colombiano es limitada. Además, a nivel internacional, las implicaciones clínicas de la resistencia bacteriana per se aun genera controversia. El aporte esperado del proyecto a la generación de nuevo conocimiento sobre el tema en el ámbito institucional, local, regional, nacional y/o internacional, consiste en la obtención de información que permita conocer mejor la dinámica de las infecciones por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en una institución hospitalaria de tercer nivel y que sea de utilidad para la propuesta de políticas y medidas de control más eficientes a nivel local, regional y nacional. En el ámbito local el presente trabajo podrá ser utilizado como una herramienta adicional al enfrentarse a pacientes con este tipo de patologías. Además de lo referido, el presente trabajo busca constituirse en fuente de nuevos proyectos de investigación en este u otros

campos. Esta investigación es conveniente para el país porque, de forma adicional a la generación y ampliación del conocimiento de las *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en el ámbito local y de forma inferencial en el ámbito hospitalario, el presente trabajo constituye una estrategia didáctica para la formación y entrenamiento de recursos humanos en salud, lo cual es necesario para el desarrollo social y científico del país. Como se mencionó previamente, el propósito de este trabajo es describir ¿Cuál es la frecuencia y tendencia de la infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en un periodo de 3 años (2013 a 2015) y su relación con las medidas de control de infecciones en un Hospital Universitario de tercer nivel?

2.Objetivos

2.1 Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio consiste en Caracterizar la frecuencia de casos de infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en un hospital universitario de tercer nivel, durante diferentes momentos del tiempo en un período de 3 años y su relación con medidas de control de infecciones implementadas en la institución.

2.2 Objetivos específicos

- Describir la frecuencia de la infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en diferentes momentos del tiempo durante un periodo de 3 años en el HUDN y establecer su tendencia.
- Describir la frecuencia del evento infecciones por Enterobacterias productoras de carbapenemasas en relación a servicio de hospitalización del HUDN.
- Identificar posibles brotes epidémicos de infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas en el HUDN.
- Describir la relación entre brotes y las medidas de control de infecciones implementadas en la institución.
- Describir las características clínicas, demográficas y epidemiológicas de los pacientes infectados por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en el periodo de tiempo observado.

3. Marco Teórico

Actualmente la resistencia bacteriana a los agentes antimicrobianos, incluso a antibióticos de amplio espectro como los carbapenems, constituye un verdadero problema de salud pública a nivel mundial que compromete seriamente la capacidad de tratar las infecciones, tanto en el ámbito hospitalario como en el ámbito comunitario. Se estima que entre el 50 y el 70% de las infecciones nosocomiales son causadas por cepas resistentes a uno o más antimicrobianos(1). Diferentes especies de bacterias Gram negativas incluyendo de la familia *Enterobacteriaceae* son una causa importante de infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) y de infecciones hospitalarias del aparato urinario, de bacteriemia y de neumonía nosocomial, entre otros, siendo entre ellas la infección por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* algunas de las más importantes(22).

La emergencia de resistencia a los antibióticos no es un fenómeno nuevo. Las bacterias, seres vivos de desarrollo evolutivo filogenético milenario y con gran capacidad de adaptación, poseen mecanismos constitutivos que disminuyen su susceptibilidad a diferentes sustancias microbicidas naturales. De igual manera, desde el advenimiento de la era antibiótica, rápidamente las bacterias desarrollaron mecanismos adaptativos para desafiar al nuevo arsenal terapéutico con el que la humanidad trato de hacerles frente. No tuvieron que pasar más de 30 años desde que Sir Alexander Fleming descubriera las penicilinas en 1928, para que rápidamente se identificaran microorganismos resistentes. Entre 1940 y 1941, mientras se realizan las primeras administraciones de antibióticos β -lactámicos a humanos, se encuentran los primeros reportes de cepas resistentes

a penicilina en *Escherichia coli* (1940) y posteriormente en *Staphylococcus aureus* (1944) (23,24).

Se han descrito diferentes mecanismos de resistencia a los antibióticos actualmente disponibles, pudiendo ser estos tanto naturales como adquiridos, incluyendo la producción de enzimas dirigidas contra los componentes estructurales de los antibióticos, la producción y sobreexpresión de bombas de eflujo o expulsión, la pérdida o impermeabilización de las porinas y la modificación o mutación de los sitios diana, entre otros. Entre los mecanismos de resistencia principales y mayormente estudiados se encuentra la producción de β -lactamasas. Las β -lactamasas son enzimas con acción contra los antibióticos de la familia de los β -lactámicos, capaces de inactivar a este tipo de moléculas a través de la hidrólisis del anillo β -lactámico, componente estructural fundamental para su accionar terapéutico. Entre las β -lactamasas se incluye las carbapenemasas, las cuales tienen acción contra los antibióticos β -lactámicos resistentes a las β -lactamasas de espectro extendido como lo son los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem)(25,26). Las carbapenemasas adquiridas constituyen una forma emergente de resistencia entre los patógenos Gram negativos incluyendo diferentes especies de la familia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros Bacilos Gram negativos no fermentadores. Un número creciente de carbapenemasas adquiridas han sido identificadas en los últimos años pertenecientes a las clases moleculares B (*Metallo-* β -lactamasas) o Clases moleculares A y D (serina carbapenemasas) de la Clasificación de Ambler, codificadas por elementos génicos móviles lo que permite su rápida diseminación. Entre las Enterobacterias productora de carbapenemasas la especie más frecuentemente encontrada es *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) pero de forma incesante, cada vez es mayor la aparición de esta forma de resistencia entre otras especies de enterobacterias(3,27).

Clasificación de las Carbapenemasas:

Carbapenemasas del Grupo 1: Clase A de Ambler (Penicilinasas)

Son enzimas con espectro de carbapenemasa, 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(13,25).

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

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(13,25).

Carbapenemasas del Grupo 3: Clase D de Ambler (Oxacilinasas)

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*(13,25).

Ejemplos: OXA-48 y derivados

Clasificación de las β -lactamasas

Clasificación de las β -lactamasas						
Clase de Ambler	Grupo de Bush – Jacoby Medeiros	Tipo de β -lactamasa	Sitio Activo	Tipo de Enzima	Microorganismo	Substrato
A	2b, 2be, 2br, 2c, 2e, 2f	Serina β -lactamasa	Serina	β -lactamasas de amplio espectro: TEM, SHV. B-lactamasas espectro extendido (ESBL): TEM, SHV, CTX-M Carbapenemasas: KPC, GES, SME	<i>Enterobacteriaceae</i> y no fermentadores	Ampicilina, cefalotina, penicilinas, cefalosporinas 3 Generación. Todos los β -lactámicos
B	3	Metalo β -lactamasa	Grupo Thiol unido a Zinc	Carbapenemasas: VIM, IMP	<i>Enterobacteriaceae</i> y no fermentadores	Todos los β -lactámicos
C	1	Serina β -lactamasa	Serina	AmpC cefamicinas: AmpC AmpC cefamicinas: CMY, DHA, MOX FOX, ACC	<i>Enterobacter spp</i> , <i>Citrobacter spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Cefamicinas, Cefalosporinas 3 generación Cefamicinas, Cefalosporinas 3 Generación
D	2d	Serina β -lactamasa	Serina	B-lactamasas de amplio espectro: OXA B-lactamasas espectro extendido: OXA Carbapenemasas: OXA	<i>Enterobacteriaceae</i> y no fermentadores	Oxacilina, ampicilina, cefalotina, penicilinas, cefalosporinas 3 Generación, Todos los β -lactámicos

Adaptado de Saini A, Bansal R. *Advances in Biological Chemistry* 2012;2:323-334 (28)

Tabla 1: Clasificación de las β -lactamasas

Carbapenemasas en *Enterobacteriaceae*

Carbapenemasas en <i>Enterobacteriaceae</i>				
Sitio activo (Tipo)	Residuos de Serina (Serina-β-lactamasas)			Cationes divalentes tipo Zinc (Metallo-β-lactamasas)
Clase de Ambler	Clase A		Clase D	Clase B
Grupo	1		3	2
Tipos de enzimas	NMC-A SME-1-3 IMI-1	KPC 1-4	Tipo OXA	IMP, VIM, SPM-1, GIM-1, SIM, NDM
Microorganismos	<i>Enterobacter</i> sp <i>Serratia marcescens</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Serratia marcescens</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i>
Substrato	Penicilinas, Cefalosporinas de 1, 2, 3 y 4 generación, Carbapenems		Penicilinas, Cefalosporinas de 1, 2, (menor grado 3 y 4) generación, inhibidores de β-lactamasas, Carbapenems	Todos los β-lactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas de 1, 2, 3 y 4 generación, Inhibidores de β-lactamasas, Carbapenems)
Adaptado de Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. <i>Infect</i> 2008;12(3):217-26 (29) Nordmann P, <i>Med Maladies Infect</i> 2014;44:51–56 (13)				

Tabla 2: Carbapenemasas en *Enterobacteriaceae*

Epidemiología de las *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas:

El aumentado progresivo de la frecuencia de aislamientos de cepas resistentes de enterobacterias, incluyendo las productoras de carbapenemasas, en los últimos años, es un fenómeno mundial. En Estados Unidos, Canadá, Europa y Asia se vienen reportando desde hace varios años, aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas de la familia A, B y C de la clasificación de Ambler, con el preocupante incremento de casos de NDM (New Delhi metallo-β-lactamase), constituyéndose verdaderos retos diagnósticos, de control de infecciones, terapéuticos y de control de la diseminación(30). En América Latina la resistencia de las Enterobacterias viene en aumento desde

1990 por la difusión de las BLEE (β -lactamasas de espectro extendido), y de forma cada vez más frecuente, por el aumento la resistencia de las enterobacterias a los carbapenémicos(31). Se han documentado múltiples brotes de Enterobacterias productoras de carbapenemasas en las instituciones de atención en salud y en algunos de estos sitios se han vuelto endémicas. Diferentes condiciones clínicas y la exposición previa a antibióticos (principalmente fluoroquinolonas, carbapenems y cefalosporinas de tercera generación) se han asociado independientemente a un mayor riesgo para adquirir infecciones por estos microorganismos. Algunos trabajos han demostrado peores desenlaces entre pacientes con este tipo de infecciones, incluyendo mayor mortalidad y mortalidad atribuible a la resistencia a los carbapenémicos. Este panorama parece ser peor en las instituciones de mediana complejidad (10,11) a las cuales tiene acceso gran parte de la población Colombiana.

La situación de Colombia no dista del panorama mundial. Las tasas de resistencia a los antibióticos son mayores que en los países desarrollados(32). Una revisión sistemática sobre la farmacorresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia publicada recientemente, evidencia unas mayores tasas de resistencia en las unidades de cuidados intensivos que en otros servicios de hospitalización, lo cual parece ser peor en las unidades de cuidados intensivos de segundo nivel que en las de tercer nivel de complejidad(2). Como se mencionó con anterioridad, la mayor parte de la población colombiana tiene acceso a centros de mediana y baja complejidad, pudiendo enfrentando diversas situaciones que incluyen en ocasiones la carencia de ciertos recursos médicos, tecnológicos y profesionales así como de medidas de control de infecciones óptimas las cuales han demostrado tener un rol importante en el manejo y la prevención de este tipo de infecciones. De acuerdo con la clasificación de los niveles de atención I, II y III (o de baja, mediana y alta complejidad) establecido por el Acuerdo 08 de la CRES, en 2010 el sistema de salud colombiano estaba compuesto por alrededor de 5.597 sedes de prestación

de servicios de salud, de las cuales 4.162 eran públicas, 3.362 de nivel I, 490 de nivel II y 45 del nivel III. Del total de sedes, 79,4% eran de nivel I (20). Esta situación realza la importancia de investigación este fenómeno no solo en las instituciones de mayor nivel de complejidad sino en todos los niveles, y no únicamente en la región central del país, sino también en otras partes del territorio nacional.

Existen diferentes iniciativas de vigilancia epidemiológica a nivel nacional, siendo las más importantes el Grupo GREBO (Grupo para el control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá) en el Distrito Capital, el Centro CIDEIM (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas) en Cali (Valle del Cauca) y el Grupo GERMEN (Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos de Medellín). En lo relativo a la resistencia de Enterobacterias a los carbapenémicos se ha evidenciado un aumento progresivo en la resistencia de *K. pneumoniae* a meropenem, oscilando entre un 3 y un 8% con variaciones entre ciudades, niveles de atención, servicios y situaciones clínicas. En Bogotá, de acuerdo a datos de GREBO la resistencia a meropenem en *K.pneumoniae* está alrededor del 6,7% para el año 2011. Así mismo se observó resistencia de *E. cloacae* a los carbapenémicos con variaciones entre 1 y 8 % (2). Un aspecto preocupante es el comportamiento observado en la resistencia de *K. pneumoniae* a carbapenémicos. Identificada inicialmente en Colombia en 2006, a partir del 2008 presentó un aumento progresivo en las tasas de resistencia, lo cual coincide con la situación mundial. La diseminación de cepas bacterianas productoras de β -lactamasas incluyendo las que poseen expresión natural de la variante AmpC se han asociado al sobre uso de carbapenémicos ocasionando presión selectiva sobre este grupo de medicamentos, lo cual es especialmente importante en las unidades de cuidado intensivo. El uso de algunos antibiótico como las cefalosporinas, las fluoroquinolonas y la vancomicina también se ha asociado a presencia de *K. pneumoniae* resistente a carbapenems.

Presentación clínica:

El hábitat natural de las *Enterobacteriaceae* resistentes a Carbapenémicos (ERC) de importancia clínica lo constituye el tracto gastrointestinal de los seres humanos, el cual puede actuar de reservorio para posteriormente permitir su manifestación extra intestinal en forma de colonización o de infección. Así mismo, las ERC pueden colonizar diferentes superficies incluyendo las que se encuentran en el ámbito intrahospitalario como las salas de cirugía, las unidades de cuidado intensivo, las habitaciones de sala general (pisos) y los dispositivos de asistencia médica. Pueden afectar a cualquier persona, principalmente a hospedadores debilitados o inmunodeprimidos, produciendo diferentes tipos de infecciones, incluyendo infección de vías urinarias, infecciones respiratorias, infecciones asociadas a catéter e infecciones de la herida quirúrgica, con presentación en forma de infección nosocomial, asociada al cuidado en salud o adquirida en la comunidad. Se describe a la infección de vías urinarias como el principal tipo de infección por estos microorganismos.

El impacto clínico de la infección por este tipo de cepas resistentes también es un fenómeno que viene siendo estudiado. Es así como la resistencia a los antibióticos se ha asociado a un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico apropiado y adecuado, la prolongación de la estancia hospitalaria, el aumento en los costos en salud e incluso parece relacionarse con el aumento en las tasas de mortalidad y al parecer mortalidad atribuible en pacientes con infecciones por microorganismos resistentes. Se ha reportado altas tasas de mortalidad entre los pacientes con infecciones por estos microorganismos, pero es difícil establecer si dicha mortalidad deriva directamente de los niveles de resistencia, lo que muchas veces se traduce en retrasos en la antibioticoterapia adecuada, o si está relacionada con las comorbilidades y factores de riesgo asociados a la presencia de β -lactamasas y carbapenemasas. No obstante, existen publicaciones que consideran a *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas como un factor de riesgo independiente de mortalidad (16). Otros estudios asocian también

mayor mortalidad y mortalidad atribuible a la infección por otros gérmenes con este tipo de resistencia.

Factores de riesgo asociados a infección por ERC:

Se han descrito diferentes factores de riesgo asociados a la infección por ERC, incluyendo la colonización rectal, respiratoria o urinaria, cohabitar con un paciente colonizado/infectado, la prevalencia de ERC en la institución, 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(1,33-35).

Factores de Riesgo asociados a mortalidad:

Los principales factores de riesgo asociados a mortalidad en infecciones por ERC son edad, la gravedad de enfermedad subyacente, el score de Tumbarello, presentar cáncer o patologías neoplásicas, trasplante de órgano sólido, ventilación mecánica, condición de sepsis severa o choque séptico, resistencia a carbapenems con MIC mayor a 4, uso de terapia antibiótica inapropiada, la no erradicación microbiológica en menos de una semana y el no control del foco infeccioso, entre otros, pudiendo causar una mortalidad atribuible hasta de 50% (36,37,13,38,12) Otros factores de riesgo para mortalidad entre pacientes con infecciones por *K.pneumoniae* productora de carbapenemasa, la especie de *Enterobacteriaceae* productora de carbapenemasas más estudiada, descritos en la literatura son un estado funcional deficiente, la enfermedad cardíaca y la estancia en unidades de cuidados intensivos(3), condiciones de salud muy frecuentes tanto en la población general como en los pacientes hospitalizados en instituciones prestadoras de servicios de salud, más aun con el fenómeno de envejecimiento poblacional ya descrito ampliamente.

Diagnóstico

Los métodos automatizados utilizados para evaluar la susceptibilidad de las *Enterobacteriaceae* a los antimicrobianos utilizan diferentes puntos de corte de concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) 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) y las del Comité Europeo de Evaluación de la Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST). De acuerdo con las recomendaciones CLSI, desde 2013, las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* se consideran “sensible” cuando la concentración inhibitoria mínima (MIC) para ertapenem es menor o igual a 0,5 µg/mL, “intermedio” cuando la MIC es de 1 µg/mL y “resistente” cuando la MIC es mayor o igual a 2 µg/mL. Respecto a las recomendaciones EUCAST, desde 2013, las enterobacterias se consideran “sensible” cuando la MIC para ertapenem es menor o igual a 0,5 mg/L, “intermedio” cuando la MIC es de 1 µg/mL y “resistente” cuando la MIC es mayor a 1 µg/mL.

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 diagnósticas con buenos rendimientos en cuanto a sensibilidad y especificidad que permiten identificar fenotípicamente el patrón de resistencia y sospechas la producción de carbapenemasas. 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. No están disponibles test

inhibitorios para detectar producción de OXA-48/OXA-181. La detección de actividad de carbapenemasas se puede realizar mediante espectrofotometría pero no permite discriminar fácilmente los tipos de carbapenemasas.

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(14).

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(39). Los Carbapenems son antibióticos de amplio espectro utilizados durante mucho tiempo como última línea de tratamiento en las infecciones por *Enterobacteriaceae* multiresistentes. 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 todos los β -Lactámicos, deja disponibles pocas alternativas terapéuticas, algunas de las cuales poseen perfiles de eficacia, seguridad y toxicidad que limitan su uso. El tratamiento óptimo para ERC 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. Como se mencionó, la infección por ERC se asocia con pobres desenlaces y alta mortalidad, y algunos estudios han demostrado una relación de la mortalidad con la terapia antibiótica utilizada (monoterapia vs terapia combinada, duración de la terapia, terapia apropiada vs inapropiada)(40) 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 multiresistentes(41,42).

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 ERC 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 polipéptico (polimixina B) y un agente adicional (aminoglucósido, tigeciclina, fosfomicina o rifampin) para el tratamiento de las bacteriemias e infecciones de pulmón, altas dosis de un carbapenémico (meropenem o doripenem) con un polipéptico (polimixina B) y un agente adicional (fosfomicina o rifampin) 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(39).

Esquemas terapéuticos recomendados en Infecciones por ERC

Esquemas terapéuticos recomendados en Infecciones por ERC			
	Núcleo tratamiento empírico	Posible Agente adicional empírico	Comentarios
Sangre	Altas dosis de un carbapenémico (meropenem o doripenem) + Un polipéptido (polimixina B)	Aminoglucósido ó tigeciclina ó fosfomicina ó rifampin	Vigilar función renal Dificultad de alcanzar niveles plasmáticos adecuados con polipéptidos con MIC 1-2 ug/mL.
Pulmón	Altas dosis de un carbapenémico (meropenem o doripenem) + Un polipéptido (polimixina B)	Aminoglucósido ó tigeciclina ó fosfomicina ó rifampin	Vigilar función renal
Abdomen, Tracto Gastrointestinal, Vía biliar	Altas dosis de un carbapenémico (meropenem o doripenem) + un polipéptido (polimixina B)	Fosfomicina ó rifampin	Vigilar función renal. Terapia dual con dos carbapenems en casos de panresistencia.
Vías urinarias	Altas dosis de un carbapenémico (meropenem o doripenem) + fosfomicina ó un aminoglucósido	Colistina ó un aminoglucósido	Vigilar función renal No usar fosfomicina oral excepto para vía urinaria.

Adaptado de
Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(2):1–15.(39)

Tabla 3: Esquemas terapéuticos recomendados en Infecciones por ERC

Prevención:

La prevención de la propagación de las ERC radica en las medidas de control de infecciones que incluye la detección temprana de pacientes portadores (tanto infectados como colonizados), un programa adecuado de aislamiento de contacto de los pacientes afectados, una política institucional de seguridad del paciente y una adecuada adherencia al lavado de manos e higienización de manos con productos a base de alcohol. Pacientes con hospitalizaciones previas o remitidos de otras instituciones prestadoras de servicios de salud deberían ser tamizadas para este tipo de resistencia, incluso en pacientes asintomáticos, al igual que pacientes con un riesgo mayor, como los de las unidades de cuidado intensivo,

pacientes trasplantados y los inmunocomprometidos. Estos pacientes deberían recibir aislamiento de contacto hasta obtener los resultados del tamizaje que se puede hacer de muestras fecales o rectales, dado que la flora intestinal constituye el reservorio de los productores de carbapenemasas. Se ha insistido también en la necesidad de fortalecer las medidas de control de infecciones además del lavado de manos, incluyendo las medidas de aislamiento, la correcta limpieza de los equipos médicos, la relación adecuada entre número de personal y número de pacientes, la identificación de las áreas de alto riesgo de transmisión de resistencia, la limitación del uso de dispositivos médicos invasivos, entre otros. De la misma manera es muy importante el fomento de las políticas de uso racional y prudente de los antibióticos de acuerdo a guías basadas en la epidemiología local (2,43).

Panorama actual:

La evolución continúa de la resistencia a los antibióticos en el contexto hospitalario y más recientemente en las comunidades constituyen un desafío en la atención en salud en la actualidad, ocasionando una amenaza seria para la vida y la seguridad del paciente. Los carbapenems, la más potente familia de antimicrobianos disponibles en la actualidad, está comprometida por la diseminación de cepas de Gram negativos multirresistentes incluyendo no solo *Klebsiella pneumoniae* sino también otras especies de enterobacterias, y otros bacilos Gram Negativos como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Nos enfrentamos a un escenario potencialmente catastrófico determinado por el lento desarrollo de nuevos medicamentos anti-infecciosos (principalmente para *Enterobacteriaceae*), el viraje progresivo de los microorganismos desde la pansensibilidad a la multiresistencia (e incluso panresistencia), la relación entre resistencia y mortalidad por infección, el fenómeno de envejecimiento poblacional y la sofisticación del cuidado en salud (disponibilidad de unidades críticas, el desarrollo del trasplante de órganos, los tratamientos antineoplásicos, la inmunodepresión) han creado una “tormenta

perfecta”, con la presencia de microorganismos patógenos resistentes y virulentos, enfrentados a pacientes debilitados (ideales para ERC)(44). A su vez, la propagación de estas bacterias al ámbito extra hospitalario, que hace imposible el uso adecuado de medidas de aislamiento, y las inadecuadas políticas de uso controlado de antibióticos conlleva a un riesgo cada vez mayor de infección por este tipo de microorganismos. La carencia de nuevos agentes antibióticos robustos particularmente activos contra Gram negativos enfatiza la importancia del uso racional y optimizado de los antibióticos disponibles en la actualidad así como la adherencia estricta a las prácticas de control de infecciones y de vigilancia epidemiológica(32).

Las medidas adecuadas de control de infecciones cobran vital importancia en aras de lograr la detención de la colonización de los hospitales por estos microorganismos. Se plantean diferentes estrategias incluyendo las medidas adecuadas de higiene y lavado de manos del personal sanitario y de todos los asistentes a los ambientes hospitalarios, la detención de la transmisión cruzada, las adecuadas políticas de aislamiento, la detección temprana mediante pruebas de tamización de pacientes remitidos, la cohortización de procedimientos y la creación de unidades especializadas en los hospitales que permitan una adecuada separación geográfica y la dedicación de personal exclusivo para este tipo de infecciones, podría tener un rol preponderante en el manejo de esta problemática. Más aún si se tiene en cuenta la existencia de muy pocas (o ninguna) opciones terapéuticas(13).

Teniendo en cuenta las altas tasas de resistencia bacteriana descritas a nivel nacional e internacional y en concordancia con las recomendaciones derivadas de entes gubernamentales y no gubernamentales, incluyendo la Organización Mundial de la Salud y diferentes Sociedades científicas incluyendo la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas (IDSA) y la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) acerca de la importancia de conocer la epidemiología

local(45,43) y de esta manera diseñar mejores estrategias acordes a la realidad local, tanto en control de infecciones como en cuanto a terapia antimicrobiana racional se refiere, se considera pertinente realizar el presente trabajo en aras de establecer cuál es la epidemiología local, prevalencia y forma de presentación de los diferentes patrones de resistencia en nuestro medio, cuál ha sido su comportamiento a través del tiempo, estableciendo si su comportamiento es endémico o si se han presentado brotes epidémicos, cuales son las medidas de control de infecciones utilizadas por las instituciones proveedoras de atención en salud, cuál ha sido la relación de las infecciones por bacterias multirresistentes con las medidas de control de infecciones y cuál ha sido la forma de contención de los posibles brotes epidémicos establecidas.

4. Metodología

4.1 Materiales y Métodos

4.1.1 Diseño del estudio

El presente estudio tiene 2 componentes descriptivos con los cuales se planea cumplir los 5 objetivos específicos mencionados, el primero corresponde a un estudio ecológico y el segundo a un estudio descriptivo de corte transversal. El estudio ecológico permite cumplir los cuatro primeros objetivos. El último objetivo se cumple con el componente de corte transversal. Por lo tanto se tendrán en cuenta 2 diseños:

- 1. Componente A: Estudio observacional descriptivo ecológico de tendencias de tiempo (Total de la población aportada por la Institución en 36 series de tiempo)*
- 2. Componente B: Estudio observacional descriptivo de corte transversal (Pacientes infectados por Enterobacterias productoras de carbapenemasas)*

4.1.2. Duración de la participación de los sujetos de estudio

El periodo de tiempo analizado tuvo una duración total de 36 meses comprendidos entre el 01 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015,

tiempo en el cual se incluyó el total de pacientes con un aislamiento microbiológico correspondiente a una enterobacteria productora de carbapenemasas.

4.1.3. Tamaño de la muestra

Al tratarse de un estudio ecológico no se contempló la estimación de una muestra por cuanto se incluyó el total de la población aportada por la institución. Se incluyeron 36 series, lo cual es un tamaño adecuado para el análisis estadístico con series de tiempo.

4.2. Población de Estudio: Definición de Sujetos de Estudio - Criterios de Inclusión y de Exclusión

La definición de sujetos del estudio en el componente ecológico se determina de acuerdo a la definición de casos. Para el componente descriptivo (estudio de corte transversal) se determina por los criterios de inclusión y exclusión.

4.2.1. Población de estudio en el componente ecológico

➤ Definición de caso

- ✓ Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- ✓ Hospitalizado en cualquier servicio del HUDN.
- ✓ Con al menos 1 aislamiento positivo para bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* de una muestra clínica tomada de un sitio normalmente estéril.
- ✓ Confirmación fenotípica de carbapenemasas.
- ✓ Con diagnóstico clínico de infección localizada o sistémica.

➤ Definición de *Enterobacteriaceae*

Son una familia de bacterias tipo bacilos o cocobacilos Gram negativos parte de la microbiota del tracto digestivo de los animales incluyendo el ser humano. Se

han descrito más de 100 especies. El presente trabajo evaluó las más importantes desde el punto de vista clínico:

1. *Escherichia coli*
2. *Klebsiella pneumoniae*
3. *Klebsiella oxytoca*
4. *Salmonella choleraesuis*
5. *Enterobacter aerogenes*
6. *Enterobacter cloacae*
7. *Enterobacter spp*
8. *Serratia marcescens*
9. *Hafnia Alve*
10. *Citrobacter freundii*
11. *Citrobacter spp*
12. *Yersinia spp*
13. *Proteus mirabilis*
14. *Proteus vulgaris*
15. *Providencia rettgeri*
16. *Providencia stuartii*
17. *Morganella morganii*
18. *Shigella dysenterii*
19. *Shigella spp*
20. *Plesiomonas spp*
21. *Edwardsiella tarda*
22. *Ewingella americana*
23. Otro, cuál

➤ **Definición de Carbapenemasas**

Las carbapenemasas son enzimas de la familia de las β -lactamasas que hidrolizan e inactivan los antibióticos carbapenémicos. En el presente trabajo se

consideró como bacteria productora de carbapenemasas a las que posean diagnóstico fenotípico de este tipo de resistencia mediante resistencia a ertapenem en el antibiograma y confirmación mediante el Test de Hodge y el Test de Ácido Borónico. Los puntos de corte que se utilizaron en la interpretación del antibiograma fueron los recomendados por CLSI para 2013, 2014 y 2015, respectivamente, dada la actualización anual del software utilizado en el laboratorio de microbiología de la institución evaluada. Desde 2013 se considera “sensible” una concentración inhibitoria mínima (MIC) para ertapenem menor o igual a 0,5 µg/mL, “intermedio” una MIC de 1 µg/mL y “resistente” una MIC mayor o igual a 2 µg/mL.

➤ **Definición de sepsis**

Dado que el diseño del Protocolo de Investigación se realizó entre 2014 y 2015, la definición de sepsis utilizó inicialmente los criterios de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis de 2012 que a su vez utiliza la segunda definición de consenso internacional de sepsis de 2001 (46,47).

Criterios definitorios de Sepsis - Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2012:

- *Infección, documentada o sospechada, y alguno de los siguientes:*

- *Variables Generales:*
 - ✓ *Fiebre (> 38.3°C)*
 - ✓ *Hipotermia (Temperatura central < 36°C)*
 - ✓ *Frecuencia cardíaca > 90/min o más de 2 desviaciones estándar sobre el valor normal para la edad*
 - ✓ *Taquipnea (Frecuencia respiratoria mayor a 20 x minuto o PaCO₂ menor a 30)*
 - ✓ *Alteración del estado mental*
 - ✓ *Edema significativo o balance hídrico positivo (> 20mL/kg en 24hr)*

- ✓ *Hiperglicemia (glucosa plasmática > 140mg/dL o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes mellitus*
- *Variables inflamatorias:*
 - ✓ *Leucocitosis (conteo de leucocitos > 12,000 μ L)*
 - ✓ *Leucopenia (conteo de leucocitos < 4000 μ L)*
 - ✓ *Conteo de leucocitos normal con más de 10% de formas inmaduras*
 - ✓ *Proteína C reactiva plasmática (PCR) más de 2 desviaciones estándar sobre el valor normal*
 - ✓ *Procalcitonina plasmática más de 2 desviaciones estándar sobre el valor normal*
- *Variables hemodinámicas:*
 - ✓ *Hipotensión arterial (PAS < 90mm Hg, PAM < 70mm Hg, o disminución de la PAS > 40mm Hg en adultos o menos de 2 desviaciones estándar debajo del valor normal para la edad)*
- *Variables de disfunción orgánica:*
 - ✓ *Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300)*
 - ✓ *Oliguria aguda (Gasto urinario < 0.5mL/kg/hr por al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación hídrica)*
 - ✓ *Incremento en la creatinina sérica > 0.5mg/dL o 44.2 μ mol/L*
 - ✓ *Anormalidades de la coagulación (INR > 1.5 o aPTT > 60 s)*
 - ✓ *Íleo (ausencia de ruidos intestinales)*
 - ✓ *Trombocitopenia (conteo de plaquetas < 100,000 μ L)*
 - ✓ *Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática > 4mg/dL o 70 μ mol/L)*
- *Variables de perfusión tisular:*
 - ✓ *Hiperlactatemia (> 1 mmol/L)*
 - ✓ *Disminución del llenado capilar o piel moteada*

Sin embargo, el 23 de Febrero de 2016, durante la recolección de datos, se publicó en la revista JAMA la "Tercera Definición Internacional de Consenso Sepsis y Choque Séptico" en la cual se redefinió el concepto de sepsis y choque séptico, se determinaron nuevos parámetros operativos para clasificar pacientes en estas categorías diagnósticas y desapareció el término "sepsis severa", entre otras novedades (48).

Tercera Definición Internacional de Consenso Sepsis y Choque Séptico 2016

- *Definición de sepsis:*
Disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una respuesta desregulada del hospedador a la infección.

- *Criterios clínicos de Sepsis:*
 - *Infección documentada o sospechada Y*
 - *Disfunción orgánica determinada por un cambio agudo en el puntaje SOFA score (Sepsis-related Organ Failure Assessment) ≥ 2 .*
 - *Trastorno de O₂: Relación PaO₂/FiO₂ <400.*
 - *Cardiovascular: Hipotensión sostenida con PAM <70 mmHg o necesidad de uso de vasopresores.*
 - *Hematológico: Trombocitopenia con recuento de plaquetas <150.000/uL.*
 - *Neurológico: deterioro del nivel de conciencia con Escala de Glasgow <13.*
 - *Hepático: Elevación de Bilirrubinas >1.2 mg/dL.*
 - *Renal: Elevación de la creatinina >1.2 mg/dL u Oliguria.*

- *Definición de Choque séptico*

Subtipo de sepsis en el cual las anormalidades circulatorias y celulares/metabólicas son profundas de forma suficiente para incrementar sustancialmente la mortalidad.

- *Criterios clínicos de choque séptico.*
 - *Sepsis Y*
 - *Alteración de la fisiología circulatoria: Hipotensión persistente que requiera el uso de vasopresores para mantener una MAP \geq 65 mmHg. Y*
 - *Alteración del Metabolismo celular: Hiperlactatemia \geq 2 mmol/L(18 mg/dL). Y*
 - *Ausencia de hipovolemia: A pesar de una adecuada reanimación volumétrica.*

Este trabajo de investigación tuvo en cuenta estos dos sistemas de definición y criterios clínicos para considerar el diagnóstico de sepsis en los sujetos de estudio. En el análisis descriptivo final se clasificó a los pacientes de acuerdo con la última definición de sepsis y choque séptico (*Tercera Definición Internacional de Consenso Sepsis y Choque Séptico 2016*) por ser la más actualizada.

4.2.2. Población de estudio en el componente descriptivo de corte transversal

➤ Criterios de Inclusión y de Exclusión

▪ Criterios de Inclusión

- ✓ Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- ✓ Hospitalizado en cualquier servicio del HUDN.
- ✓ Con al menos 1 aislamiento positivo para bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* de una muestra clínica tomada de un sitio normalmente estéril.
- ✓ Confirmación fenotípica de carbapenemasas.
- ✓ Con diagnóstico clínico de infección localizada o sistémica.

▪ Criterios de Exclusión

- ✓ Colonización definida como al menos 1 aislamiento positivo para bacterias *Enterobacteriaceae* productora de carbapenemasa de una muestra clínica tomada de un sitio que normalmente no es estéril.

La selección de los pacientes en el componente de corte transversal se hizo de acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión mencionados. Se utilizó las bases de datos institucionales previamente diseñadas por el comité de infecciones y el laboratorio de microbiología clínica del sitio de estudio (HUDN) para la identificación de los pacientes con infecciones por gérmenes multirresistentes, específicamente aquellos con aislamiento de Enterobacterias productoras de carbapenemasas, de los que se seleccionó aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. A este grupo de pacientes se aplicó los criterios de exclusión, con lo que quedó definida y depurada la nueva lista de pacientes / casos objeto de estudio. A los casos seleccionados se les aplicó el instrumento de recolección de datos del respectivo componente.

4.2.3. Definición de Sujetos de Estudio

El estudio actual no involucra intervenciones sobre los pacientes. Se hizo una descripción acerca de las variables clínicas y epidemiológicas de interés con base en la revisión de la historia clínica de los pacientes seleccionados de la base de datos del comité de infecciones y del laboratorio de microbiología teniendo en cuenta los criterios de definición de caso y de inclusión y de exclusión previamente referidos.

4.2. Procedimientos

El presente trabajo contempló la realización de los siguientes procedimientos:

1. Evaluación de la base de datos de pacientes con infección por gérmenes multirresistentes del comité de infecciones y del laboratorio de microbiología clínica del HUDN.
2. Selección de casos mediante la aplicación de los criterios de definición de caso para el componente ecológico y de los criterios de inclusión y exclusión para el componente corte transversal.
3. Aplicación del instrumento de medición a las historias clínicas de los pacientes seleccionados previamente.
4. Creación de una nueva base de datos con las variables diseñadas en el presente estudio.
5. Generación de gráficas de control para describir el comportamiento epidemiológico a través del tiempo y el perfil endémico institucional.
6. Determinación de la existencia de brotes epidémicos.
7. Identificación y ubicación temporal de las medidas de control de infecciones institucionales aplicadas durante el periodo de observación.
8. Análisis de la información obtenida y confrontación con la bibliografía disponible.
9. Presentación de resultados a nivel institucional y a nivel de la Universidad.
10. Diseño de un documento para plasmar los resultados obtenidos en el trabajo realizado.

4.3. Variables

4.3.1. Componente A: Estudio Ecológico

- Paciente con infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas por serie de tiempo en relación al número de egresos o al promedio de estancia hospitalaria en 36 series de tiempo durante en el periodo de observación:
 - Series de casos incidentes de enterobacterias productoras de carbapenemasas: variable cuantitativa discreta.
 - Serie de casos incidentes discriminados por enterobacteria identificada (Género – especie): variable cuantitativa discreta.
 - Número de casos nuevos sobre número de egresos por serie de tiempo: variable cuantitativa discreta.
 - Número de casos nuevos sobre promedio de estancia hospitalaria por serie de tiempo: variable cuantitativa discreta.
 - Número de egresos por serie de tiempo: cuantitativa continúa.
 - Número promedio de estancia hospitalaria por serie de tiempo: variable cuantitativa continúa.

- Determinar la existencia de brotes o de un comportamiento endémico de este tipo de infección en la institución:
 - Numero de brotes identificados en las series analizadas en relación a perfil endémico: variable cuantitativa discreta.
 - Línea de variabilidad para discriminar eventos de comportamiento endémico de episodios de brotes epidémicos: variable cuantitativa continúa.

- Determinar la presencia de medidas de control de infecciones implementadas por la Institución durante el tiempo de observación:

- Descripción de la implementación o no de medidas de control de infecciones. En caso positivo, determinar cuáles medidas de control de infecciones se implementaron: variable cualitativa categórica nominal.
 - Actas del comité de infecciones o de la institución en relación a políticas de seguridad: variable cualitativa categórica nominal.
 - Informe de cumplimiento del lavado de manos institucional, consumo de insumos de lavado de manos (jabón, toallas), consumo de insumos de higienización de manos (preparaciones a base de alcohol): variable cuantitativa continua.
 - Informe de política de aislamiento en la institución, capacitación al personal asistencial, compra de insumos de aislamiento, directrices institucionales sobre aislamiento: variable cualitativa categórica nominal.
 - Política de seguridad del paciente, precauciones mínimas universales en la institución: variable cualitativa categórica nominal.
 - Servicio de Hospitalización donde se describe el aislamiento del evento: variable cualitativa categórica nominal.
- **Definición de Brote:**
De acuerdo al CDC, un brote es la ocurrencia en una comunidad, región o institución de un número excesivo o inusitado de casos de una enfermedad con relación a los valores esperados (endémicos) y relacionados entre sí, en un periodo de tiempo. Se debe sospechar presencia de brote en las instituciones prestadoras de servicios de salud cuando se presenta un cambio en el comportamiento de las infecciones intrahospitalarias. *(Adaptado del Sitio Web del CDC de Atlanta)(65).*
- **Definición de Endémico:**
Presencia constante y/o usual de una enfermedad o agente infeccioso en una población dentro de un área geográfica.

(Adaptado del Sitio Web del CDC de Atlanta)(65).

▪ **Definición de Medida de control de Infecciones:**

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, constituyen todas las medidas y precauciones concebidas para reducir la transmisión cruzada de patógenos desde fuentes reconocidas y no reconocidas. Incluye:

- *Promoción de un clima de seguridad institucional:* Desarrollar políticas que faciliten la implementación de las medidas de control de infecciones.
- *Higiene de manos:* Promover un adecuado cumplimiento del lavado de manos, higienización de manos con preparaciones a base de alcohol, asegurar la disponibilidad de agua limpia corriente, asegurar la disponibilidad de productos para higienizar las manos (agua limpia, jabón, toallas de único uso, preparaciones a base de alcohol), asegurar la disponibilidad de preparaciones a base de alcohol en los puntos de cuidado y vigilar el consumo de insumos de lavado e higienización de manos (preparaciones con base en alcohol, jabón, toallas, etc.).
- *Adecuada disposición de sábanas limpias y utilizadas.:* Promover una disponibilidad permanente de sábanas limpias y la adecuada disposición de sábanas utilizadas.
- *Implementación adecuada de las medidas de aislamiento (contacto, respiratorio de gotas, respiratorio de gotitas, protector):* Política institucional de aislamiento en la institución, capacitación al personal asistencial, compra de insumos de aislamiento, directrices institucionales sobre aislamiento.

- *Precauciones estándar mínimas para todos los pacientes:* política institucional de seguridad del paciente, precauciones mínimas universales en la institución.
- *Actas del comité de infecciones institucional:* adecuada implementación y funcionamiento del comité institucional de infecciones y vigilancia epidemiológica.

(Adaptado de *Epidemic and pandemic alert and response, World Health Organization 2006*)(49,17).

4.3.2. Componente B: Estudio descriptivo de corte transversal

Características clínicas, demográficas y epidemiológicas de los pacientes infectados por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en el periodo de tiempo observado.

- Descripción de los Aislamientos: variable cualitativa nominal.
- Origen del aislamiento: variable cualitativa nominal.
- Fecha del aislamiento: variable cuantitativa discreta de intervalo.
- Diagnóstico infeccioso: variable cualitativa nominal.
- Categoría de infección: variable cualitativa nominal.
- Diagnóstico principal: variable cualitativa nominal.
- Edad: cuantitativa discreta.
- Sexo: variable cualitativa nominal.
- Procedencia geográfica: variable cualitativa nominal.
- Remitido de otra institución: variable cualitativa dicotómica nominal.
- Desenlace de hospitalización: variable cualitativa nominal.
- Causa de mortalidad: variable cualitativa nominal.
- Presencia de dispositivos médicos: variable cualitativa nominal.
- Comorbilidades: variable cualitativa nominal.

- Presencia de enfermedad neoplásica: variable cualitativa nominal.
- Índice de Charlson: variable cualitativa categórica ordinal.
- Puntaje de SOFA: variable cuantitativa continua.
- Categoría de Sepsis: variable cualitativa nominal.
- Soportes sistémicos: variable cualitativa nominal.
- Antecedente de antibioticoterapia en los últimos 3 meses: variable cualitativa nominal.
- Tratamiento antibiótico previo al diagnóstico microbiológico: variable cualitativa nominal.
- Tratamiento antibiótico posterior al diagnóstico microbiológico: variable cualitativa nominal.

4.4. Duración del estudio

La duración total del estudio fue de 24 meses.

4.5. Presupuesto del estudio

El estudio contó con financiación por parte del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Los honorarios de los autores fueron aportados por las diferentes instituciones a los que se encuentran vinculados. Ver Anexo A: Financiación.

4.6. Plan de Análisis

La información sobre los casos y las características de los pacientes se tomó de las bases de datos del Comité de Infecciones y del Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Departamental de Nariño E.S.E, las cuales recopilan información sobre los pacientes que presentan aislamientos remitidos para vigilancia microbiológica o que tienen un patrón de resistencia inusual según los informes del laboratorio clínico de microbiología, así como los casos sospechosos de presentar infecciones asociadas a la atención en salud. Así mismo esta base

de datos se utiliza para hacer el análisis de casos y para dar la alerta de brotes tanto al mismo Hospital, al Grupo de investigación CIDEIM al cual el hospital se encuentra adscrito, y al Instituto Departamental de Salud de Nariño. Se verificó en la historia clínica las variables clínicas y epidemiológicas de interés en los pacientes en quienes se identificó un aislamiento de Enterobacterias productoras de Carbapenemasas entre el 01 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015.

Un instrumento de recolección de datos diseñado por el grupo investigador para recolectar la información concerniente a las variables objeto de investigación fue aplicado a las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, quienes presentaban una infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas y estuvieron hospitalizados en el HUDN en el periodo 2013 a 2015, de acuerdo con los criterios de definición de caso para el componente ecológico, y de inclusión y de exclusión para el componente de serie de casos. Se utilizaron métodos de control estadístico de calidad mediante gráficos de control de los 109 registros encontrados en los 36 meses analizados. Se utilizaron gráficos u de Shewhart, teniendo en cuenta la naturaleza del conteo de los eventos, su baja frecuencia, y la disponibilidad de un denominador (egresos hospitalarios por mes) con el cual contrastar la frecuencia de los eventos. Para poder detectar mejor la presencia de cambios pequeños en el tiempo, se utilizaron además, gráficos basados en rangos y en promedios móviles ponderados exponencialmente (*Exponentially Weighted Moving Average*, EWMA). Para los análisis gráficos se utilizaron valores de sigma de 3 y para los EWMA, valores de lambda de 0,2, dado que el análisis asume una distribución de Poisson. Para evaluar la variabilidad entre un punto en el tiempo y el siguiente se utilizaron gráficos de rangos móviles. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa R. Para evaluar la eventual relación entre medidas de control de infecciones y cambios en el comportamiento de la frecuencia de las infecciones por Enterobacterias productoras de carbapenemasas en la institución se propuso utilizar un análisis de intervención con base en series de tiempo; sin embargo este análisis estaba supeditado al número de series antes y después de las eventuales intervenciones. Para el componente descriptivo se utilizó herramientas

de estadística descriptiva con los programas Microsoft EXCEL ® Versión 2010 e IBM SPSS Statistics ® Versión 2.0.

5. Conducción del Estudio

5.1 Sitio de investigación

- Hospital Universitario Departamental de Nariño E.S.E.
 - Servicios de hospitalización de adultos:
 - ✓ Unidad de cuidado intensivo adultos
 - ✓ Urgencias
 - ✓ Medicina interna
 - ✓ Cirugía general y especialidades quirúrgicas
 - ✓ Ortopedia y traumatología
 - ✓ Ginecología y obstetricia
 - ✓ Pensión y contributivo
 - ✓ Sala general

El Hospital Universitario Departamental de Nariño (HUDN) es una Empresa Social del Estado (ESE) y una Institución Prestadora de Salud (IPS) de Tercer nivel de atención, Acreditada, de Mediana y Alta complejidad, que sirve como centro de referencia para la atención de adultos en la ciudad de Pasto, en el Departamento de Nariño, en el Departamento de Putumayo, y en la región sur de Cauca. Cuenta con 207 camas de hospitalización, 68 camas de observación, 20 camas de cuidado intensivo adultos y 8 camas de UCI neonatal. (21)

El presente estudio se realizó a partir de la revisión de Historias Clínicas de los pacientes seleccionados de la base de datos del comité de infecciones del Hospital Universitario Departamental de Nariño como portadores de una infección por Enterobacterias productora de carbapenemasas. Se utilizó para ello un

computador portátil adscrito al proyecto de investigación con el fin de garantizar captación de la totalidad de los pacientes requeridos, la adecuada recolección de las variables del estudio para cada uno de los individuos y la custodia de los datos. Dado que el presente estudio es de orden descriptivo y no involucra la toma ni el procesamiento de muestras, la presente investigación no requirió una infraestructura especial para su desarrollo.

5.2 Características del Laboratorio de Microbiología

El laboratorio de microbiología clínica del Hospital Universitario Departamental de Nariño E.S.E, es un laboratorio de mediana y alta complejidad, que realiza determinaciones microbiológicas a partir de muestras de origen humano lo cual se efectúa mediante diversas técnicas que permiten la identificación de gérmenes con sus respectivos mecanismos de resistencia.

En la actualidad el laboratorio cuenta con equipos automatizados de última tecnología que han permitido que el proceso de identificación y pruebas de susceptibilidad sea más oportuno. Se cuenta con equipos como Analizador de Cultivos MicroScan Walkaway® 96 plus que proporciona identificación y detección de mecanismos de resistencia dentro de los cuales se incluye β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), β -lactamasas tipo Amp-C y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). La determinación de resistencia a los antibióticos carbapenémicos se realiza por métodos externos, pruebas como APB o EDTA que permiten la detección de las posibles carbapenemasas, que en ciertos casos se confirman mediante pruebas moleculares para lo cual las muestras debían ser remitidas a laboratorios más especializados como el laboratorio de CIDEIM o el del Instituto Nacional de Salud, a través de convenios interinstitucionales o a través del Instituto Departamental de Salud de Nariño. Los Criterios de interpretación de las pruebas de susceptibilidad utilizados en el laboratorio son las Recomendaciones CLSI para

2013, 2014 y 2015, respectivamente, dada la actualización anual del software utilizado en el Equipo Analizador de Cultivos MicroScan Walkaway® 96 plus utilizado en el laboratorio. De acuerdo a la actualización de los puntos de corte realizada en las recomendaciones CLSI en 2013, desde ese año se considera “sensible” una concentración inhibitoria mínima (MIC) para ertapenem menor o igual a 0,5 µg/mL, “intermedio” una MIC de 1 µg/mL y “resistente” una MIC mayor o igual a 2 µg/mL. Los paneles utilizados en el laboratorio para evaluar las MIC de los gérmenes Gram negativos, fueron el Panel de MIC MicroScan® Gram negativos número 60 durante los años 2013 y 2014; y el Panel de MIC MicroScan® Gram Negativos número 72 desde 2015 hasta la actualidad.

Durante 2015 el HUDN adquirió el equipo de diagnóstico molecular FilmArray® multiplex PCR system el cual maneja un sistema de PCR Múltiple anidada que integra la preparación de la muestra, la amplificación, la detección y su análisis. En muestras de hemocultivos positivos, el equipo permite la determinación en una hora del germen y su mecanismo de resistencia dentro de los que incluye KPC (carbapenem - resistance gene), mecA (methicilin - resistance gene) y van A/B (vancomycin - resistance gene). Esta prueba rápida de diagnóstico molecular solo se utilizó en 2015. En los otros dos años de observación, las muestras que fueron llevadas tuvieron confirmación mediante biología molecular fueron remitidas a los laboratorios de referencia previamente mencionados.

5.3 Manejo de sustancias o especímenes biológicos

El presente estudio es de tipo Descriptivo Observacional cuyo objeto de estudio es la base de datos del comité de infecciones y del laboratorio de microbiología clínica del HUDN así como las historias clínicas de los pacientes incluidos, por lo cual no involucra ninguna intervención sobre los pacientes, no se realizó toma, procesamiento ni almacenamiento de muestras biológicas o especímenes.

5.4 Archivo de datos y sistematización

La revisión de historias clínicas y la selección de los pacientes del presente estudio se realizó a partir de la base de datos de pacientes con infecciones por Enterobacterias productoras de carbapenemasas del comité de infecciones del Hospital Universitario Departamental de Nariño las cuales se suministraron al investigador principal por parte de los co-investigadores miembros del HUDN y del comité de infecciones, dentro de los parámetros de confidencialidad y reserva.

Los datos obtenidos de la revisión de historias clínicas de los pacientes seleccionados para el estudio se almacenaron en una base de datos en un archivo Excel dentro del computador portátil del proyecto de investigación al cual tiene acceso únicamente el investigador principal lo que permite garantizar la custodia y confidencialidad de la información almacenada en el mismo. Una copia en físico de la presente investigación también se guardará bajo llave en la Oficina de Medicina Interna, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. De igual manera se mantiene la información en formato digital para su análisis y evaluación.

5.5 Consideraciones éticas

El proyecto de investigación propuesto es un estudio observacional descriptivo dirigido a evaluar el comportamiento a través del tiempo de los casos de infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en el HUDN, determinando el perfil de endemicidad y la posible aparición de brotes a través del tiempo y de la misma forma buscando describir posibles asociaciones con las medidas de control de infecciones adoptadas institucionalmente.

Dado su diseño metodológico y en consenso con la Declaración de Helsinki y la pauta No. 1 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias médicas (CIOMS) el estudio es viable desde el punto de vista ético porque permite llenar un vacío de conocimiento usando un diseño aceptado y con la

participación de diferentes profesionales de la salud idóneos para la recolección, análisis e interpretación de los datos obtenidos sin exponer a riesgo de eventos adversos a los participantes. Adicionalmente permite fortalecer la capacidad de investigación del recurso humano en salud participante lo que constituye un valor agregado al presente trabajo.

De acuerdo al artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud la investigación propuesta pertenece a la categoría de investigación con riesgo mínimo, y respeta los derechos del paciente participante en la misma, dado que es un estudio retrospectivo, sin ninguna intervención sobre variables fisiológicas, biológicas, psicológicas o sociales de los pacientes y la fuente de consecución de datos es la revisión de la base de datos e historias clínicas de pacientes con infección por Enterobacterias productoras de carbapenemasas, la cual, no afecta aspectos sensitivos de la conducta de los individuos participantes en el estudio. Dado lo anterior y en consenso con la Pauta No. 4 del CIOMS podría omitirse la realización de consentimiento informado ya que la misma es difícil de garantizar por el carácter netamente descriptivo y retrospectivo y podría limitar la obtención de los datos requeridos para el estudio.

Tanto el protocolo como el proceso y el resultado final del estudio fueron sometidos a verificación y aprobación por parte del Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario Departamental de Nariño y el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia para su implementación y control de calidad. El estudio se realizó de acuerdo a las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

5.6 Proceso de Recolección de la Información

La elaboración de la pregunta de investigación, la búsqueda bibliográfica inicial, la elaboración y discusión del marco teórico, el diseño del Protocolo de investigación

y la elaboración del Instrumento de Recolección de datos y la Base de datos para su diligenciamiento se realizó entre Septiembre de 2014 y Julio de 2015. Se presentó la propuesta y el Protocolo de Investigación a los Comités de Ética de Investigación (CEI) en el Hospital Universitario Departamental de Nariño E.S.E y en el Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia entre Agosto de 2015 y Septiembre de 2015, recibiendo su aprobación en noviembre de 2015. Se realizó el manual del Investigador en Diciembre de 2015 y se aplicó la Prueba Piloto en Enero de 2016 en una Institución Prestadoras de Salud de tercer nivel de atención en la ciudad de Bogotá. Se realizaron algunos ajustes pertinentes en cuanto a mayor claridad en las preguntas del Instrumento de Recolección de datos. El mismo mes de Enero de 2016 se procedió a la contratación de dos monitores de investigación (Médicos generales hospitalarios del HUDN) a quienes se encargó de la recolección de datos mediante la búsqueda de información en las bases de datos institucionales en el comité de infecciones, el laboratorio de microbiología y en el departamento de estadística del HUDN, así como de la aplicación del instrumento de recolección de datos a las historias clínicas de los pacientes incluidos en el presente estudio. Una segunda Prueba Piloto se realizó el 03 de Febrero de 2016 en el HUDN ya por los monitores de investigación contratados, confirmando la adecuada aplicación del formato de recolección de datos y contabilizando el tiempo promedio necesario para conseguir un dato que se estimó en 26 minutos.

El proceso de recolección de datos inicio el 06 de Febrero de 2016 y termino el 09 de Abril de 2016. Durante el mismo mes de Abril de 2016 se recolecto información adicional correspondiente a variables administrativas necesarias para la realización del presente trabajo (promedio de estancia hospitalaria por mes y año, número de egresos por mes y año, discriminación de datos por servicios, medidas de control de infecciones utilizadas en la institución, directrices administrativas al respecto, etc.). Un tercer monitor de investigación (Médico interno de XII semestre de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia) se encargó de la digitación de la base de datos. Durante todo el proceso de

recolección de datos hubo acompañamiento permanente por parte del investigador principal y asesoría de todo el equipo de investigación vía telefónica y por medio de correo electrónico. Además se realizaron 4 visitas al hospital por parte del investigador principal, incluyendo dos auditorías del 100% de los formatos de recolección de datos y acompañamiento a los monitores de investigación. Los datos administrativos fueron suministrados en su mayoría por los co-investigadores del Comité de Infecciones institucional. Los datos del laboratorio clínico y de microbiología fueron suministrados por las bacteriólogas y la bacterióloga microbióloga de la institución. Información adicional fue suministrada por el departamento de estadística del hospital (Ver Fig1).

Diagrama de Flujo del Proceso recolección de información.

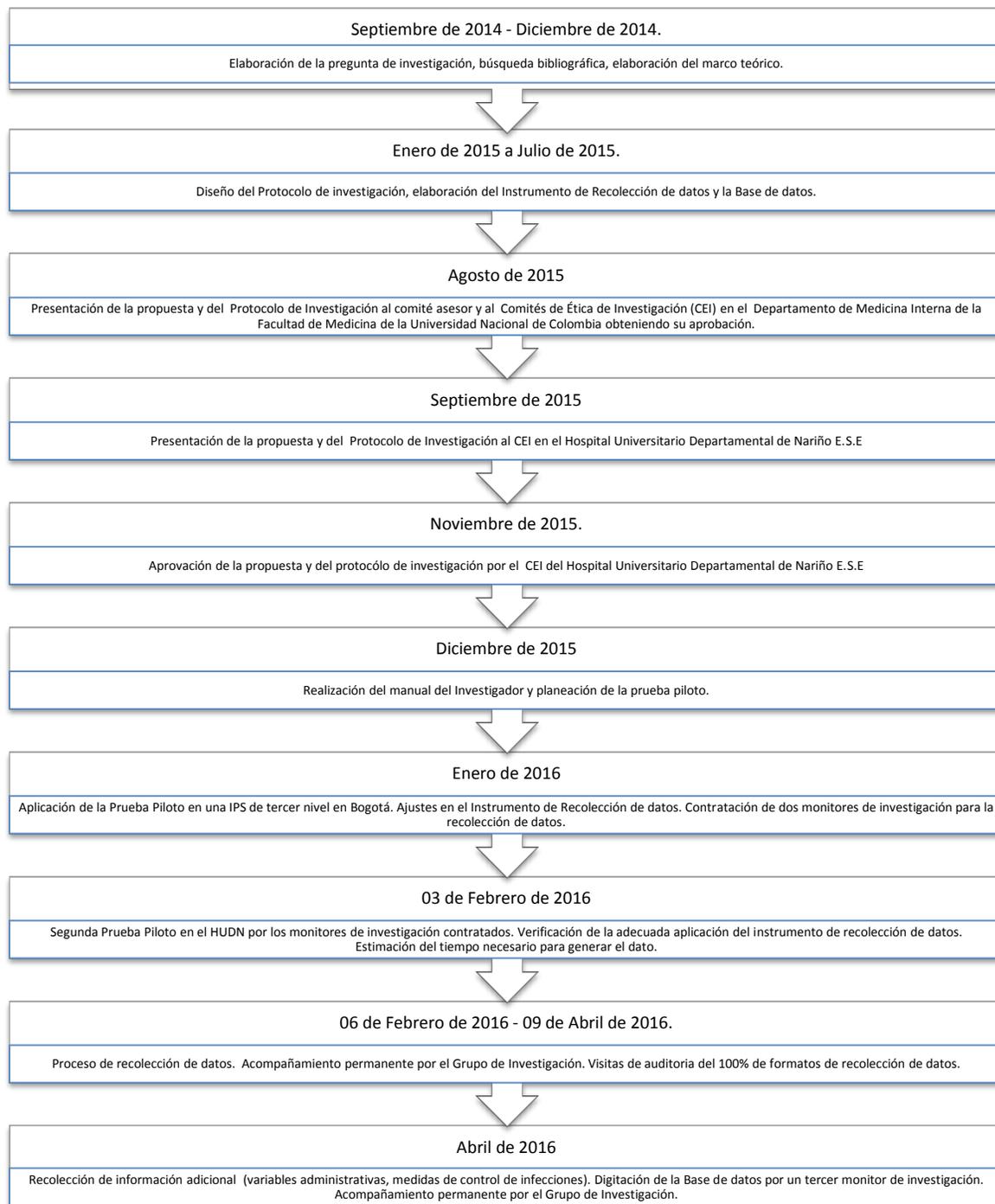


Figura 1: Diagrama de Flujo del Proceso recolección de información.

6.Resultados

Se reclutó en la base de datos del proyecto un total de 117 pacientes quienes cumplían los criterios de definición de caso para el análisis ecológico así como los criterios de inclusión y de exclusión para el componente descriptivo. Se excluyó por parte del equipo investigador 2 pacientes adicionales por considerarse germen productor de carbapenemasa no enterobacteria (*Acinetobacter baumannii*) y 6 pacientes adicionales por considerar que se trataba de colonizaciones y no de una infección. Un total de 109 pacientes fueron analizados para el componente descriptivo. De estos pacientes con aislamiento microbiológico y diagnóstico fenotípico de Germen productor de carbapenemasas, 23 casos (21,1%) fueron confirmados mediante biología molecular a través de Pruebas de PCR convencionales (muestras remitidas a laboratorios de referencia) o de una Prueba de PCR rápida (adquirida por el hospital en 2015) (ver Fig2).

6.1 Resultados Componente Descriptivo de Corte Transversal

6.1.1.Características Demográficas:

El sesenta y uno por ciento de los pacientes en este estudio fueron hombres. La media de edad fue de 58 años (Adulto maduro). La mayoría de pacientes (58,7%) eran remitidos de otra Institución Prestadora de Salud. Ocho de cada 10 pacientes procedían de Nariño, aunque se encontró también pacientes de otros departamentos como Putumayo, Cauca y Caldas. 58,7% de pacientes procedían

del área urbana de Pasto, los demás de otras cabeceras municipales y del área rural de los Departamentos en mención.

En cuanto a la distribución por servicios de hospitalización, se encontró Cirugía general en primer lugar (31,2%) seguido por Medicina Interna (20,2%) y Unidad de Cuidado Intensivo Adultos (14,7%). El principal tipo de Infección fue Infección de vías urinarias (38,5%), seguido de infecciones del abdomen (14,7%) e infección de piel y tejidos blandos (13,8%). Se encontró también Infecciones del tracto respiratorio, Infecciones gastrointestinales, Infecciones del sitio operatorio e Infecciones Gineco-obstétricas, entre otros (Ver Tab3).

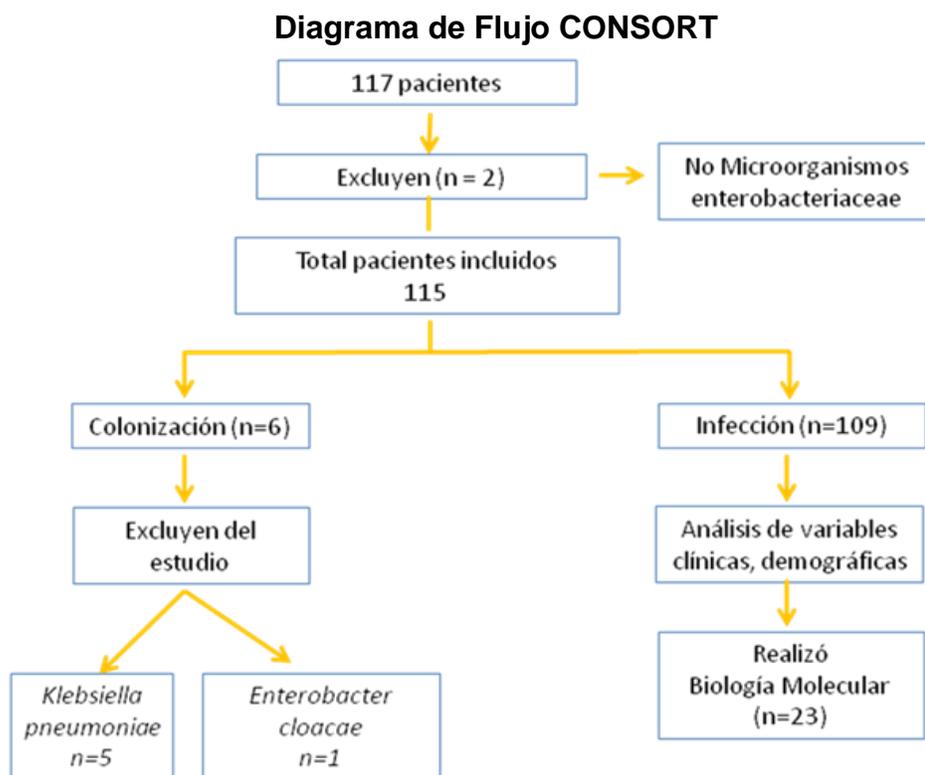


Figura 2: Diagrama de Flujo CONSORT

Pacientes reclutados 117. Se excluyen 2 pacientes por ser germen productor de carbapenemasa no enterobacteria (*Acinetobacter baumannii*) y 6 pacientes adicionales por tratarse de colonizaciones. 109 pacientes fueron analizados para el componente descriptivo. 23 casos fueron estudiados mediante biología molecular. n= Número de pacientes.

Características Demográficas y Clínicas Generales

Características Demográficas y Clínicas Generales		
Variable	Promedio n=109	DE
Edad (años)	58,29	20,667
Sexo (%)		
Masculino	61%	-
Femenino	29%	
Días estancia hospitalaria	39,87	25,702
SOFA	4,8	4,3
Variables Demográficas		
Remitido de otra institución	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
SI	64	58,7
NO	45	41,3
Departamento Procedencia		
Nariño	90	82,6
Otros Departamentos	19	17,4
Municipio Procedencia		
Pasto	64	58,7
Otras Ciudad	45	41,3
Servicio hospitalario		
Cirugía general	34	31,2
Medicina interna	22	20,2
UCI adultos	16	14,7
Pensión	13	11,9
Especialidades Quirúrgicas,	11	10,1
Otros	13	11,9
Tipo de infección		
Vías urinarias	42	38,5
Abdomen	16	14,7
Piel y tejidos blandos	15	13,8
Tracto respiratorio	14	12,8
Tracto gastrointestinal	7	6,4
Infección del sitio operatorio	6	5,5
Gineco.obstetricia	2	1,8
Otro	7	6,4
Comorbilidad – Índice de Charlson		
Alta Comorbilidad	66	60%
Baja Comorbilidad	13	11,8%
Ausencia de Comorbilidad	30	27,3%

Tabla 4: Características Demográficas y Clínicas Generales

6.1.2. Características Clínicas:

En los pacientes incluidos en este trabajo, se encontró diferentes tipos de diagnóstico principal de hospitalización, incluyendo patologías médicas y quirúrgicas. El principal grupo de diagnósticos de hospitalización fue Neoplasia de órgano sólido (14,7%; n=16), seguido de Politraumatismo y Trauma Cráneo encefálico (11%; n=12) donde se incluyó pacientes con Traumatismo raquimedular. Otros diagnósticos de hospitalización frecuentes fueron Neoplasias hematológicas, Patología de la Vía biliar, Herida por Proyectoil de arma de Fuego, Ulceras infectadas y Diabetes mellitus (que incluyó pacientes con pie diabético) con una frecuencia de 5,5% (n=6) cada uno. Otros Diagnósticos de hospitalización encontrados en el estudio fueron Enfermedad cerebro vascular, Obstrucción intestinal y Pancreatitis, entre otros. Solo un 3,7% de los pacientes presentó Infección de Vías urinarias como causa principal de hospitalización. Más del 50% de pacientes tenían una enfermedad de manejo quirúrgico al ingreso.

Diagnóstico de Hospitalización

Diagnósticos Principales de Hospitalización		
Diagnósticos Hospitalización	n=	%
Neoplasia de órgano sólido	16	14,7
Politraumatismo y Trauma craneo encefálico	12	11,0
Neoplasia hematológica	6	5,5
Patología de la vía biliar	6	5,5
Diabetes mellitus y Pie Diabético	6	5,5
Herida por Proyectoil de arma de fuego	6	5,5
Úlceras Infeccionadas	6	5,5
Infección de vías urinarias	4	3,7
Enfermedad cerebro vascular	4	3,7
Obstrucción intestinal	4	3,7
Pancreatitis	4	3,7
Aneurisma cerebral o carotideo	3	2,8
Quemaduras eléctricas o térmicas	3	2,8
Aborto séptico	2	1,8
Absceso hepático, subfrénico	2	1,8
Otros	25	22,9
Total	109	100

Tabla 5: Diagnóstico de Hospitalización

Respecto al Diagnóstico infeccioso el más frecuente fue Infección de Vías Urinarias (38,5%; n=42), seguido de Peritonitis (13,8%; n=15) e Infección del sitio Operatorio (9,2%; n=10). En el grupo de Peritonitis, la mayoría correspondía a Peritonitis secundaria y terciaria. No se discriminó el tipo de Infección del Sitio Operatorio. Las Infecciones de Tejidos Blandos y las Neumonías correspondieron al 6.4% y 5.5%, respectivamente. Las Bacteriemias y las Bacteriemias asociadas a catéter representaron 2.8% cada una. Se encontró 2 casos de aborto séptico, 4 casos de úlceras infectadas y 4 casos de abscesos hepáticos, pancreáticos o intra-abdominales.

Diagnóstico Infeccioso

Diagnóstico Infeccioso		
Diagnóstico Infeccioso	n=	%
Infección de vías urinarias	42	38,5
Peritonitis	15	13,8
Infección del sitio operatorio	10	9,2
Infección de tejidos blandos	7	6,4
Neumonía	6	5,5
Otras Sepsis origen pulmonar	4	3,7
Ulceras infectadas	4	3,7
Otras Sepsis origen abdominal	3	2,8
Bacteriemia asociada a catéter	3	2,8
Bacteriemia	3	2,8
Absceso pancreático	2	1,8
Absceso hepático o abdominal	2	1,8
Infección de la vía biliar	2	1,8
Aborto séptico	2	1,8
Otros	4	3,7
Total	109	100,0

Tabla 6: Diagnóstico Infeccioso

Dado el carácter descriptivo del estudio, la construcción de estas categorías diagnósticas se realizó con base en lo consignado en la historia clínica y de acuerdo con las diferentes guías de práctica clínica para el manejo de las diferentes patologías. Se incluyó en “Otras Sepsis de origen pulmonar” otras causas de sepsis originadas en el tracto respiratorio diferentes a neumonía (empiema pleural, traqueobronquitis) y en “Otras Sepsis de origen abdominal” otras causas de sepsis originadas en el abdomen diferentes a peritonitis, abscesos abdominales, abscesos pancreáticos y patología infecciosa de la vía biliar (obstrucción intestinal, ulcera duodenal, infección de necrosis pancreática sin absceso).

En cuanto al Diagnóstico Topográfico de la Infección, el principal sitio afectado fue las vías urinarias (37,6%), seguido del tracto digestivo (22%), tejidos blandos

(12,8%), tracto respiratorio (11%) y Sangre (5,5%), incluyendo Bacteriemias primarias y asociadas a catéter. Se localizó la infección en el sitio operatorio en un 7,3%. Veinte y seis pacientes (23,8%) presentaron bacteriemia, principalmente bacteriemia secundaria (18,4%; n=20) en tanto que 6 pacientes (5,5%) presentaron bacteriemia primaria y/o asociada a catéter.

Diagnóstico Topográfico Infeccioso

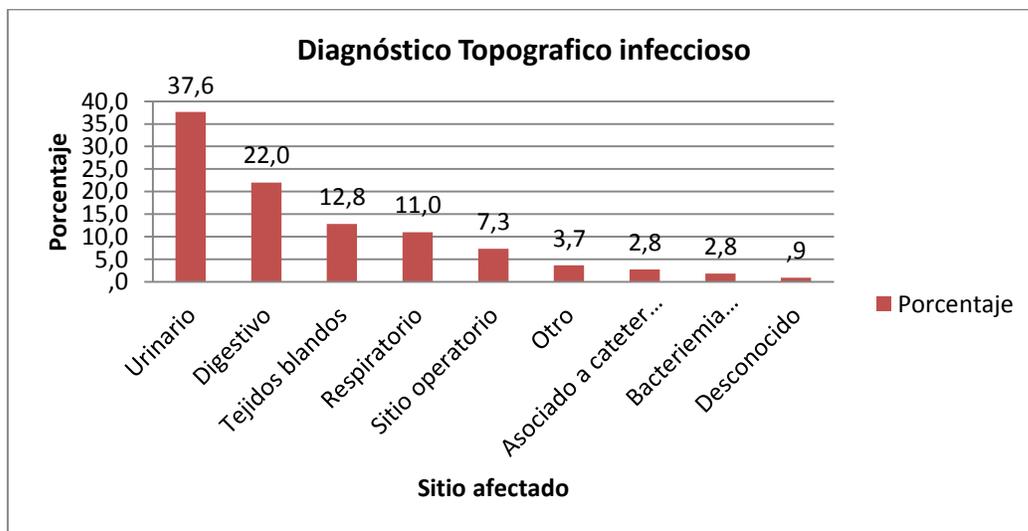


Figura 3: Diagnóstico Topográfico Infeccioso

Condición de Sepsis:

La mayoría de los pacientes (58,71%, n=64) cursaron con sepsis o choque séptico al momento del aislamiento microbiológico, en tanto que 45 pacientes (41,28%) no tenían criterios clasificatorios de sepsis.

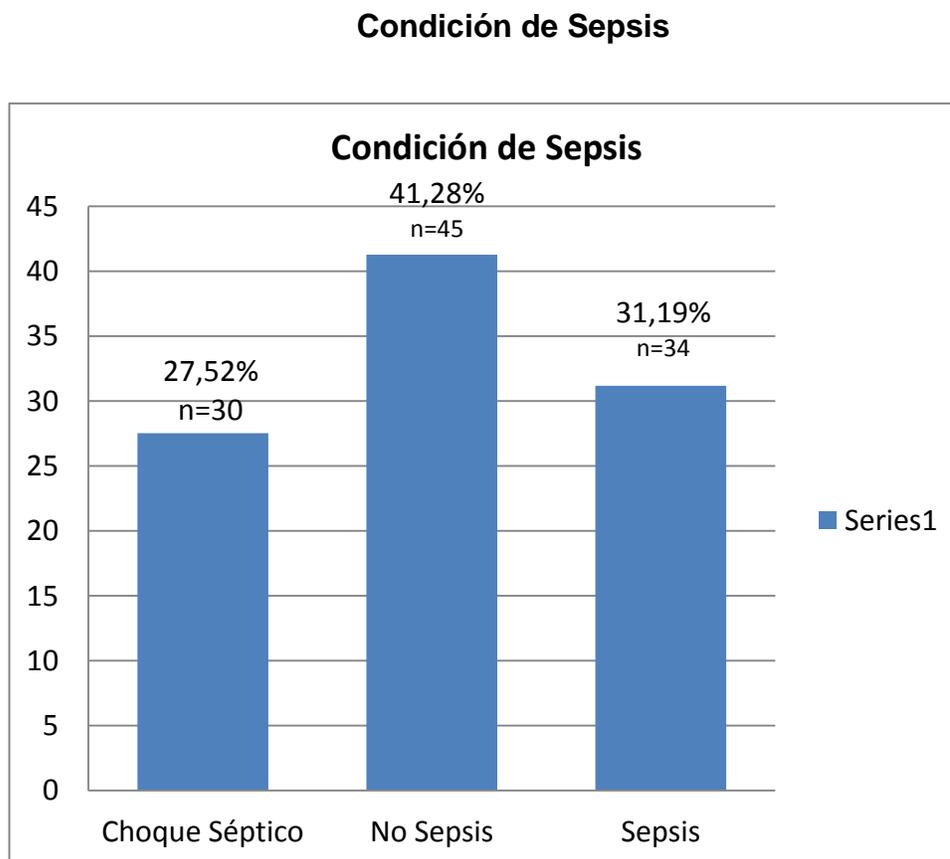


Figura 4: Condición de Sepsis

Dado que la Tercera definición de Sepsis tiene en cuenta al Puntaje SOFA para la calificación de la disfunción orgánica asociada a la sepsis, se realizó esta medición en los pacientes incluidos en el estudio en el momento del aislamiento microbiológico. La Media de SOFA fue 4,9 y la Mediana 4, con una desviación estándar (DE) de 4,3, valor máximo 16 y valor mínimo 0.

Factores predisponentes para infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas:

Los dispositivos invasivos más frecuentes identificados en el estudio fueron catéter venoso central (67%), seguido de sonda vesical (59,6%) y tubo orotraqueal (23,9%). Llama la atención la alta frecuencia de dispositivos urinarios, lo cual se correlaciona con la alta frecuencia de infecciones urinarias asociadas a dispositivo identificadas en el presente estudio, pero que también podría corresponder a colonizaciones del dispositivo por patógenos nosocomiales, erróneamente identificados y tratados como infección de vías urinarias asociada a dispositivo con progresiva selección de cepas multirresistentes, incluyendo productores de carbapenemasas.

Dispositivos Médicos Invasivos

Dispositivos Médicos Invasivos		
Dispositivo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Catéter venoso central	73	67,0
Sonda Vesical	65	59,6
Tubo orotraqueal	26	23,9
Catéter PICCO®	14	12,8
Catéter Hemodiálisis	8	7,3
Gastrostomía	5	4,6
Nefrostomía	3	2,8
Catéter Peritoneal	1	0,9
Otro Catéter	42	38,5
Cual otro: Cánula de Traqueostomía, Sonda nasogástrica, colecistostomía, Derivación ventrículo-peritoneal, Cistostomía, Colostomía.		
PiCCO®: Monitorización del Gasto cardiaco por el contorno de la onda de pulso		

Tabla 7: Dispositivos Médicos Invasivos

Varios pacientes necesitaron soportes fisiológicos durante la hospitalización. Se encontró que los más frecuentes fueron soporte metabólico (incluye insulino terapia y soporte nutricional) en 68,1% de los pacientes, seguido de

terapia diurética en 65,1%. Recibió nutrición enteral 56% de pacientes en tanto que 36,7% recibieron soporte con nutrición parenteral. Respecto al soporte con aminos vasoactivo, se encontró que 24% de pacientes recibieron soporte vasopresor principalmente con noradrenalina, en tanto que 17,4% recibió soporte inotrópico, principalmente con dobutamina y 23,9% recibió soporte ventilatorio invasivo, al igual que sedoanalgesia.

Soportes Fisiológicos Invasivos

Soportes Fisiológicos Invasivos		
Soporte	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Soporte Metabólico (nutrición, insulina, dextrosa)	75	68,8
Diurético	71	65,1
Nutrición enteral	61	56,0
Nutrición Parenteral	40	36,7
Vasopresor	27	24,8
Ventilatorio	26	23,9
Sedación	26	23,9
Inotrópico	19	17,4
Vasodilatador	6	5,5
Terapia Reemplazo renal	3	2,8

Tabla 8: Soportes Fisiológicos Invasivos

Se evidenció una alta carga de morbilidad en los pacientes incluidos en el presente estudio. El treinta y ocho por ciento de pacientes presentaba antecedente de Hipertensión arterial siendo esta la condición comórbida más frecuente, seguido por el antecedente de cáncer en 22% (incluyendo neoplasias sólidas y hematológicas) y diabetes mellitus en 17,4%. Once por ciento de pacientes presentó antecedente de enfermedad cerebro vascular (incluyendo ataque cerebro vascular isquémico y hemorrágico). El antecedente de enfermedad renal crónica estuvo presente en 7,3%, en tanto que la lesión renal aguda se describió en 5,5%. Menos del 2% de pacientes presentaban antecedente de patología autoinmune. La mayoría de pacientes (60,6%; n=66)

presentaba un Índice de Comorbilidad de Charlson mayor o igual a 3 (alta comorbilidad). Al comparar el resultado del índice de Charlson, con la presencia de sepsis o choque séptico, se encontró que entre pacientes con Charlson menor a 3, 44,2% (n=19) no tenían sepsis y 55,8% (n=24) tenían sepsis o choque séptico, en tanto que entre los pacientes con índice de Charlson mayor o igual a 3 (alta comorbilidad), 42,4% de pacientes (n=28) no tenían sepsis, y 57,6% (n=38), cursaron con sepsis o choque séptico.

Comorbilidades

Comorbilidades		
Condición	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Hipertensión arterial	42	38,5
Cáncer	24	22,0
Diabetes Mellitus	19	17,4
Enfermedad Cerebro Vascular: Hemorrágico – Isquémico	12	11,0
Enfermedad Renal Crónica	8	7,3
Patología Pulmonar	9	8,3
Patología Cardíaca	7	6,4
Lesión Renal Aguda	6	5,5
Falla Cardíaca	6	5,5
Enfermedad Reumatológica: AR, LES	2	1,8
Otra Patología Crónica: HPB, Hipotiroidismo, Alcoholismo, Hemofilia.	22	20,2

Tabla 9: Comorbilidades

Índice de Comorbilidad de Charlson

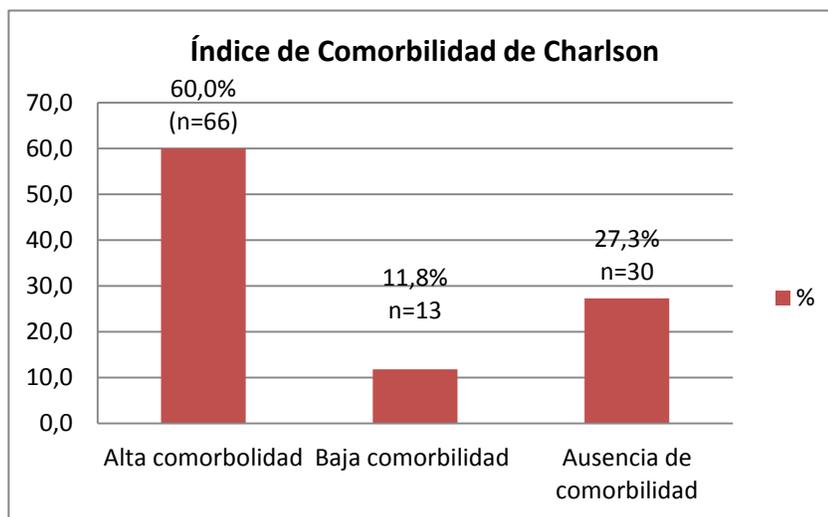


Figura 5: Índice de Comorbilidad de Charlson

Comorbilidad vs Condición de Sepsis

Comorbilidad vs Condición de Sepsis				
Condición de sepsis	Charlson menor a 3		Charlson mayor a 3	
	n=	%	n=	%
No sepsis	19	44,2	28	42,4
Sepsis	11	25,6	21	31,8
Choque séptico	13	30,2	17	25,8
Sepsis + Choque	24	55,8	38	57,6
Total	43	100,0	66	100

Tabla 10: Comorbilidad vs Condición de Sepsis

Enfermedad maligna:

Se encontró 24 (22%) pacientes con Cáncer; 18 (16,5%) presento una neoplasia sólida y 6 (5,5%) con neoplasia hematológica. El tipo de cáncer sólido más frecuente fue cáncer gástrico (n=4), seguido de cáncer de cérvix uterino (n=2). La neoplasia hematológica más frecuente fue leucemia mieloide aguda (n=5).

Enfermedad Maligna

Enfermedad maligna		
Condición de Malignidad	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
NEOPLASIA SÓLIDA	18	16,5
Cáncer de vías urinarias y órganos reproductivos (Ovario, Próstata, Vejiga, Testículo, urotelial).	5 (1 cada uno)	4,6%
Cáncer de Gástrico	4	3,7
Cáncer de vías digestivas (Esófago, Colon, íleon)	3 (1 cada uno)	2,8%
Cáncer de Hígado y vías biliares (Colangiocarcinoma, Hepatocarcinoma, Adenocarcinoma de vesícula)	3 (1 cada uno)	2,8%
Cáncer de Cérvix	2	1,8
Leiomiomasarcoma	1	0,9
NEOPLASIA HEMATOLÓGICA	6	5,5
Leucemia Mieloide Aguda	5	4,6
Linfoma No Hodgkin	1	0,9

Tabla 11: Enfermedad Maligna**Mortalidad:**

De los 109 pacientes incluidos en el estudio, 40 pacientes (36,7%) fallecieron durante la hospitalización, en tanto que 10 pacientes (9,2%) fueron remitidos a otra institución. El resto de pacientes (54,1%; n=59) egresaron vivos de la hospitalización durante la que se presentó el evento infección por ERC.

Condición al egreso

Condición al egreso		
Condición	n=	%
Vivo	59	54,1
Muerto	40	36,7
Remitido	10	9,2
Total	109	100

Tabla 12: Condición al egreso

Las principales causas de muerte reportadas en la historia clínica fueron Sepsis / Choque séptico de origen abdominal (35%), seguido de Sepsis / Choque séptico de origen urinario (22,5%), Sepsis / Choque séptico de origen pulmonar (10%), Sepsis / Choque Séptico de origen tejidos blandos (7,5%) y Sepsis / Choque séptico asociado a bacteriemias o catéter venoso central. Dos pacientes (5%) presentaron mortalidad materna por choque séptico de origen obstétrico en relación a aborto séptico.

Al evaluar la mortalidad por subgrupos, se encontró que esta era mayor entre los pacientes con patologías malignas (58,3%) al compararlo con la mortalidad general en el estudio (36,7%). En el caso de neoplasias hematológicas la mortalidad fue de 66,7% y en los pacientes con neoplasias sólidas la mortalidad fue de 55,6%. La mortalidad en el grupo de pacientes sin cáncer fue de 30,6%.

Mortalidad en pacientes con cáncer por grupos

Mortalidad en pacientes con cáncer por Grupos			
Pacientes con Enfermedad Maligna	n=	Mortalidad (n)	%
Neoplasias Solidas	18	10	55,6
Neoplasias Hematológicas	6	4	66,7
Total	24	14	58,3

Tabla 13: Mortalidad en pacientes con cáncer por grupos

Mortalidad Cáncer vs No Cáncer

Mortalidad Cáncer vs No Cáncer				
Condición al egreso	Con Cáncer		Sin Cáncer	
	n=	%	n=	%
Remitidos	1	4,2	9	10,6
Muertos	14	58,3	26	30,6
Vivos	9	37,5	50	58,8
Total	24	100,0	85	100,0

Tabla 14: Mortalidad Cáncer vs No Cáncer

En cuanto a la mortalidad según grupo etario, se encontró una mortalidad más alta entre los pacientes mayores de 65 años que en los menores de 65 años (44% vs 30.5% respectivamente). En cuanto al sexo, el estudio mostro una mortalidad mayor en mujeres (47,6%) que en hombres (29,9%). Respecto a la presencia de comorbilidades, se encontró una mortalidad mayor entre los pacientes con un índice de Charlson mayor a 3 (Alta comorbilidad), al compararlo con los grupos de baja o sin comorbilidad (43,9% vs 25,6%). De igual manera se discriminó mortalidad según condición de sepsis, encontrando una mortalidad de 14,9% en el grupo sin sepsis, 31,3% en el grupo de sepsis y 76,7% en el grupo de Choque séptico.

Mortalidad por grupo etario

Mortalidad por grupo etario				
Condición al egreso	Menores de 65 años		Mayor o igual a 65 años	
	n=	%	n=	%
Remitidos	8	13,6	2	4
Muertos	18	30,5	22	44
Vivos	33	55,9	26	52
Total	59	100,0	50	100

Tabla 15: Mortalidad por grupo etario

Mortalidad según comorbilidad

Mortalidad según comorbilidad				
Condición al egreso	Charlson menor a 3		Charlson mayor a 3	
	n=	%	n=	%
Remitidos	7	16,3	3	4,5
Muertos	11	25,6	29	43,9
Vivos	25	58,1	34	51,5
Total	43	100,0	66	100,0

Tabla 16: Mortalidad según comorbilidad

Mortalidad según condición de sepsis

Mortalidad según condición de sepsis						
Condición al egreso	Sin sepsis		Sepsis		Choque séptico	
	n=	%	n=	%	n=	%
Remitidos	4	8,5	6	18,8	0	0,0
Muertos	7	14,9	10	31,3	23	76,7
Vivos	36	76,6	16	50,0	7	23,3
Total	47	100,0	32	100,0	30	100,0

Tabla 17: Mortalidad según condición de sepsis

Otros Factores predisponentes:

Otros factores predisponentes encontrados fueron cirugía mayor (32,1%), uso de antibióticos en los últimos 3 meses (30,3%), trauma (15,6%), exposición a esteroides (más de 10 mg de prednisolona al día o equivalente) (8,3%) y tratamiento antineoplásico activo (6,4% de la población total, 29,2% de los pacientes con enfermedad maligna). El 63,3% de pacientes requirió estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Otros Factores predisponentes

Otros Factores predisponentes		
Factor predisponente	n=	%
Antibiótico en hospitalización previo al diagnóstico	106	97,2
Ingreso a UCI	69	63,3
Cirugía mayor	35	32,1
Antibiótico últimos 3 meses	33	30,3
Trauma	17	15,6
Exposición de esteroides	9	8,3
Tratamiento antineoplásico activo	7	6,4% (29,2%) **

** 6,4% de la población total; 29,2% de los pacientes con cáncer.

Tabla 18: Otros Factores predisponentes

Antibioticoterapia durante hospitalización previa al diagnóstico microbiológico:

El 97,2% de pacientes (n=106) recibió tratamiento antibiótico durante la hospitalización de forma previa al diagnóstico microbiológico de infección por ERC. La mayoría de pacientes (67%) recibieron penicilinas con inhibidores de β -lactamasas (ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam), seguidos por carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) (63,3%), vancomicina (39,4%), cefalosporinas (33%) y fluoroquinolonas (13,8%). Llama la atención el uso de polipéptidos (polimixina b) de forma empírica en 3 pacientes.

Antibiótico durante hospitalización previo al diagnóstico microbiológico

Antibiótico durante hospitalización previo al diagnóstico microbiológico		
Antibiótico previo diagnóstico	n=	%
SI	106	97,2
NO	3	2,8

Tabla 19: Antibiótico durante hospitalización previo al diagnóstico microbiológico

Antibioticoterapia durante hospitalización Pre-Diagnóstico Microbiológico

Antibioticoterapia durante hospitalización Pre Diagnóstico Microbiológico		
Antibiótico o Familia	n=	%
Carbapenem	69	63,3
Inhibidores β -lactamasas	73	67,0
Cefalosporinas	36	33,0
Aminoglucósidos	13	11,9
Tigeciclina	6	5,5
Vancomicina	43	39,4
Quinolona	15	13,8
Polimixina B	3	2,8
Otros	40	36,7

Tabla 20: Antibioticoterapia durante hospitalización Pre-Diagnóstico Microbiológico

Antibioticoterapia durante hospitalización posterior al diagnóstico microbiológico:

La mayoría de pacientes (66,1%; n=72) recibió tratamiento antibiótico posterior al diagnóstico microbiológico de infección por ERC, en tanto que 37 pacientes (33,9%) no recibió tratamiento dirigido por diferentes circunstancias, incluyendo el fallecimiento previo al aislamiento microbiológico, el egreso de la institución previo a recibir el resultado del cultivo, la remisión a otra institución prestadora de servicios de salud y la mejoría clínica con el tratamiento antibiótico previo, aunque no se descarta aislamientos que posiblemente hayan sido considerados como colonizaciones. Cincuenta y cinco pacientes (50,5%) recibieron tratamiento antibiótico con gliciliclinas (tigeciclina), en tanto que 35 pacientes (32,1%) recibieron manejo con polipéptidos (31,2% con polimixina B, 0,9% con polimixina E/colistimetato). Recibieron un aminoglucósido (generalmente amikacina) 19 pacientes (17,4%), en tanto que solo 11 pacientes (10,1%) recibieron un

carbapenémico como parte del tratamiento posterior al diagnóstico microbiológico (principalmente doripenem). Siete pacientes (6,4%) recibieron tratamiento con fosfomicina. De los 72 pacientes que recibieron terapia antibiótica posterior al diagnóstico microbiológico, 26 pacientes (36,1%) recibieron tratamiento en monoterapia en tanto que 46 pacientes (63,9%) recibieron terapia combinada con dos (44,4%; n=32) o tres o más agentes anti-infecciosos (19,4%; n=14). La mortalidad en pacientes con monoterapia fue de 15,4% (n=4) en tanto que en el grupo de pacientes con terapia combinada fue de 39,1% (n=18). El esquema de tratamiento utilizado más frecuentemente en monoterapia fue tigeciclina (53,8%; n=14), en tanto que en el grupo de terapia combinada fue la asociación de polimixina B más tigeciclina (37%; n=17), seguido de la asociación de tigeciclina más otro antibiótico no carbapenémico (15,2%; n=7). Se encontró 4 pacientes en monoterapia con polimixina B e igual número de casos de monoterapia con aminoglucósido. No se encontró combinación dual de polimixina B más carbapenem. Solo 7 pacientes (15,2%) recibieron terapia triple con polimixina B más carbapenémico más otro agente antibiótico.

Antibioticoterapia Post Diagnóstico Microbiológico

Antibioticoterapia Post Diagnóstico Microbiológico		
Antibioticoterapia posterior al diagnóstico	n=	%
No	37	33,9
Si	72	66,1
Total	109	100

Tabla 21: Antibioticoterapia Post Diagnóstico Microbiológico

Mortalidad y Antibioticoterapia Post Diagnóstico Microbiológico

Mortalidad y Antibioticoterapia post Diagnóstico microbiológico				
n = 72				
Condición al egreso	Monoterapia		Terapia combinada	
	N	%	N	%
Vivos	20	76,9	23	50,0
Muertos	4	15,4	18	39,1
Remitidos	2	7,7	5	10,9
Total grupo	26	100,0	46	100

Tabla 22: Mortalidad y antibioticoterapia post diagnóstico

Esquemas de tratamiento antibiótico post diagnóstico Microbiológico en Monoterapia y Terapia combinada

Esquemas de tratamiento post Diagnóstico microbiológico					
Monoterapia	n =	%	Terapia combinada	n =	%
Ticeciclina	14	53,8	Polimixina + tigeciclina	17	37,0
Aminoglucósido	4	15,4	Tigeciclina + otro	7	15,2
Polimixina B	4	15,4	Carbapenem + tigeciclina	3	6,5
Fosfomicina	1	3,8	Fosfomicina + otro	3	6,5
Inhibidores β -Lactamasa	3	11,5	Polimixina + otro	2	4,3
-	-	-	Polimixina + carbap + otro	7	15,2
-	-	-	Polimixina + tigeciclina + otro	4	8,7
-	-	-	otras combinaciones	3	6,5
Total	26	100,0	Total	46	100,0

Tabla 23: Esquemas de tratamiento post diagnóstico

Antibioticoterapia Post Diagnóstico microbiológico por Agente antimicrobiano

Antibioticoterapia Post Diagnóstico microbiológico				
Antibióticos	n=	%	Días Tratamiento Promedio	DE
Tigeciclina	55	50,5	10,5	4,6
Polimixina B	34	31,2	10,3	4,4
Inhibidor/Cefalosporina	6	5,5	10,3	3,2
Aminoglicosido	19	17,4	9,8	4,4
Carbapenem	11	10,1	8,5	4,2
Fosfomicina	7	6,4	8,1	5
Colistimetato	1	0,9	14	NA
otros	4	3,7	8	4,7

Tabla 24: Antibioticoterapia Post Diagnóstico microbiológico por agente

6.2 Resultados Componente Ecológico

6.2.1. Aislamientos microbiológicos:

El noventa y dos por ciento de aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas correspondieron a *Klebsiella pneumoniae*, seguido por *Enterobacter aerogenes* (6,4%) y *Enterobacter cloacae* (0,9%). Se identificó otras especies de enterobacterias productoras de carbapenemasas pero no como primer aislamiento, por lo que no se describen en el presente estudio, y serán sujeto de discusión posteriormente. El año con mayor número de aislamientos fue 2014 (n=61), seguido de 2015 (n=35) y 2013 (n=13). En 2013 solo se identificó casos de infección por *K.pneumoniae*, en tanto que desde 2014 se evidencia la presencia de *E.aerogenes*. El único aislamiento de *E.cloacae* se presentó en 2014. Todos los aislamientos microbiológicos mostraron resistencia

fenotípica a los carbapenémicos, con una MIC de Ertapenem mayor a 1 µg/mL (intermedio) o mayor a 2 ug/mL (resistente), de acuerdo con los puntos de corte CLSI 2013. Los métodos de confirmación fenotípica que utiliza el HUDN son test de Hodge y Ácido Borónico.

Frecuencia de microorganismos aislados (Perfil microbiológico)

Frecuencia de Microorganismos aislados (Perfil microbiológico)		
Microorganismo aislado	Frecuencia	Porcentaje
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	101	92,7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	7	6,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,9
Total	109	100,0

Tabla 25: Frecuencia de microorganismos aislados (Perfil microbiológico)

Frecuencia de microorganismo por año

Frecuencia de microorganismo por año			
Microorganismo aislado	AÑO		
	2013	2014	2015
	Recuento	Recuento	Recuento
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	57	31
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	3	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	0
Total	13	61	35

Tabla 26: Frecuencia de microorganismo por año

Tasa de incidencia de Infecciones por ERC

Tasa de incidencia de Infecciones por ERC		
Año	Tasa	Egresos
2013	0,81	x 1000 egresos.
2014	3,88	x 1000 egresos.
2015	2,01	x 1000 egresos.

Tabla 27: Tasa de incidencia de Infecciones por ERC

Frecuencia Microorganismo por año

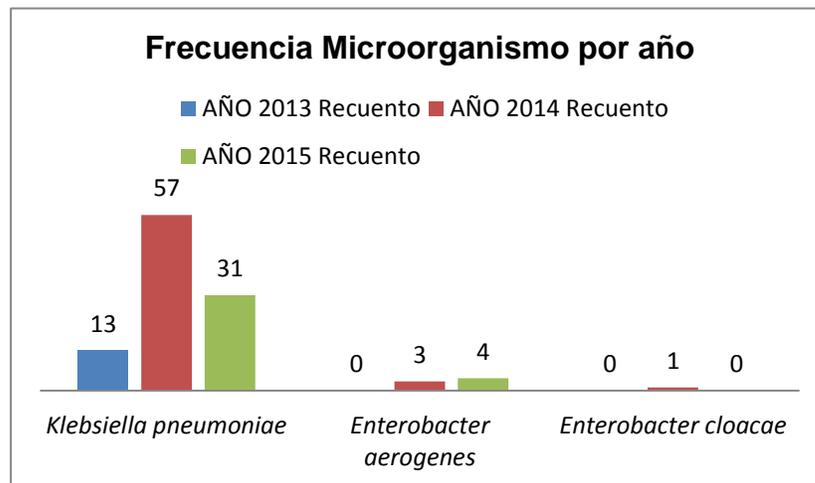


Figura 6: Frecuencia Microorganismo por año

Origen del aislamiento microbiológico:

El principal tipo de muestra fuente del aislamiento microbiológico fue Orina (38,5%) seguido de Sangre (22,9%), muestras de piel y tejidos blandos (16,5%) y líquido peritoneal (10,1%). El resto correspondió a cultivo de punta de catéter, lavado broncoalveolar, líquido pleural y cultivo de drenajes de colecciones, entre otros.

Origen de la Muestra Microbiológica

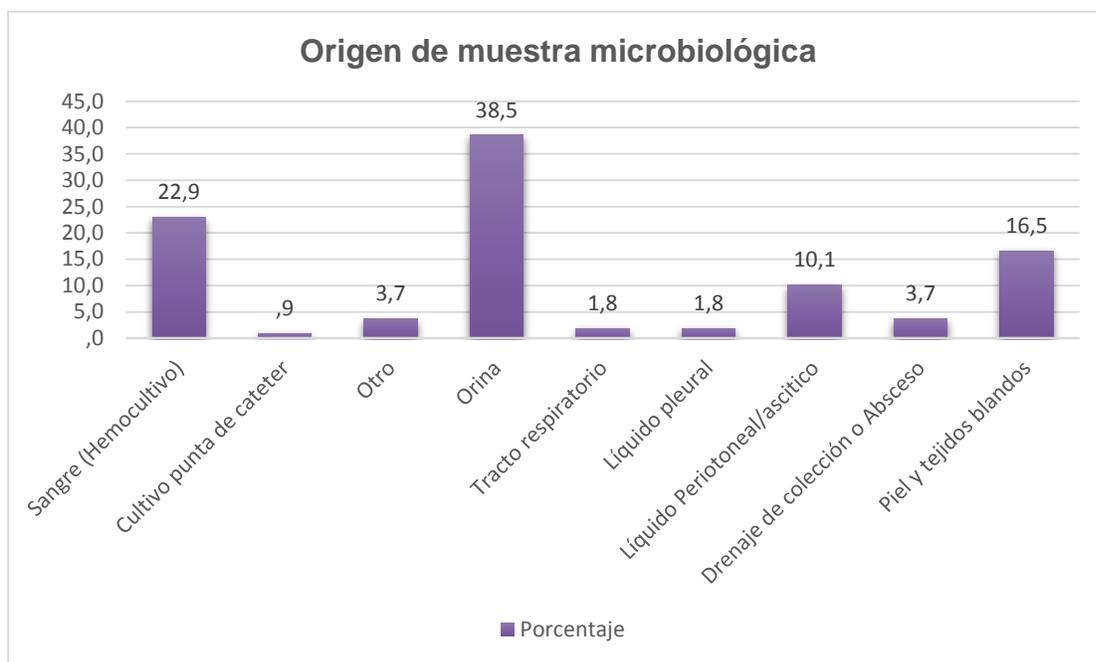


Figura 7: Origen de la Muestra Microbiológica

Muestra con confirmación por Biología molecular:

La confirmación genotípica mediante pruebas de biología molecular se hizo por PCR en 21 de los 109 aislamientos de microorganismos de interés (19,3%). Se confirmó el mismo género y especie del microorganismo identificado y la resistencia a carbapenémicos en el total de la muestra llevada a biología molecular. La técnica utilizada fue Reacción de Cadena de la Polimerasa (PCR) para lo cual se remitieron los aislamientos a diferentes laboratorios de instituciones en convenio con el HUDN (Instituto Departamental de Salud de Nariño - Pasto, Instituto Nacional de Salud - Bogotá y Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas CIDEIM - Cali). De los 21 casos, 19 correspondieron a *Klebsiella pneumoniae*, en tanto que los dos casos restantes correspondieron a un caso de *Enterobacter cloacae* y un caso de *Enterobacter aerogenes*, respectivamente. Seis muestras llevadas a biología molecular se obtuvieron de biopsias de piel y tejidos blandos (28,6%), en tanto que cinco (23,8%) fueron de orina y cuatro (19,0%) de sangre. El total de microorganismos llevados a PCR tenía como mecanismo de resistencia la producción enzimática de carbapenemasas. El noventa por ciento de las enzimas fueron β -lactamasas tipo carbapenemasa KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) en tanto que el 9,5% fueron tipo NDM (New Delhi Metallo-beta-lactamase). Los dos casos de NDM se presentaron en aislamientos de *K.pneumoniae*.

6.2.2. Análisis Temporal del evento infección por ERC:

Se realizaron gráficos u de Shewhart para el análisis temporal del evento infección por ERC durante el periodo de tiempo analizado, tanto a nivel de la institución como discriminado por servicios. Se utilizó el denominador número de egresos por serie de tiempo, con lo que se contrastó la frecuencia de los eventos. Se realizó además gráficos basados en rangos y en promedios móviles ponderados exponencialmente (*Exponentially Weighted Moving Average*, EWMA)

para poder detectar mejor la presencia de cambios pequeños en el tiempo y establecer la tendencia. El análisis asumió una distribución de Poisson.

Parámetros para interpretar los Gráficos u de Shewart:

- ✓ Eje X (horizontal): unidad de tiempo.
- ✓ Eje Y (vertical): característica (en este caso número de eventos infección por CRE).
- ✓ LC: Línea central.
- ✓ LSC: Límite superior de control (+3 σ).
- ✓ LIC: Límite inferior de control (-3 σ).
- ✓ μ (mu): representa la media del proceso.
- ✓ σ (sigma): representa la desviación típica del proceso.

Los Gráficos u reflejan el número eventos “infección por ERC” sobre un período o unidad de tiempo. Los límites de control se eligen de manera que los valores de datos situados entre los límites puedan atribuirse al azar, mientras que los valores por fuera pueden interpretarse como carencia de control. Estos gráficos también son indicadores de la evolución de los procesos, pudiendo observarse rachas, tendencias, periodicidades, inestabilidad, etc. Aún por dentro de los límites de control, los eventos pueden comportarse de manera sistemática o no aleatoria (como alguna tendencia o patrón sistemático) que deben interpretarse como tal a fin de evitar eventos por fuera del control. En caso de presentarse eventos por fuera de los límites, se considera que el proceso en evaluación (en este caso infección por ERC) no se encuentra bajo control (en este caso brotes epidémicos de infección por ERC), permitiendo su identificación y facilitando su intervención y eliminación.

Parámetros para interpretar los Gráficos EWMA:

- ✓ LC: línea central.
- ✓ LSC: límite de control superior (+ 3.0 σ).
- ✓ LIC: límite de control inferior (- 3.0 σ).
- ✓ κ (kappa): Desviaciones estándar con respecto a la línea central (valor = 3).
- ✓ λ (lambda): Parámetro de suavizado de los promedios móviles donde $0 < \lambda < 1$ (valor 0.2).
- ✓ El valor de λ y el múltiplo de σ k se seleccionan a menudo para alcanzar una sensibilidad deseada o longitud promedio de corrida en la presencia de cambios pequeños del proceso.

El Gráfico EWMA (Exponentially Weighted Moving Average - Promedios Móviles Exponencialmente Ponderados) dibuja los promedios móviles exponencialmente ponderados entre las observaciones actuales y anteriores de todas las observaciones, construyendo un gráfico de control para una sola variable numérica donde los datos fueron recolectados individualmente o en subgrupos. Un punto no representa justamente la última observación sino un promedio móvil ponderado de los datos actuales y pasados. Tales gráficos son muy útiles para monitorear procesos contra límites de control establecidos, permitiendo detectar cambios pequeños del proceso en el tiempo, actuales y pasados.

Resultados del Análisis temporal del evento infección por ERC:

Se identificó tres brotes de infección por ERC en la institución durante el periodo de tiempo analizado. El primer brote sucedió en la serie 17 (mayo de 2014), el segundo en la serie 18 (junio de 2014) y el último en la serie 20 (agosto de 2014), todos por *Klebsiella pneumoniae*. No se encontró relación estadística con las medidas de control de infecciones al evaluar la disponibilidad de insumos para el

lavado de manos e higienización de manos con productos a base de alcohol, política de seguridad del paciente, medidas de aislamiento etc. Sin embargo se encontró una tasa de lavado de manos menor al 60% para los años 2013 y 2014, así como un Nivel de Higiene de Manos “Intermedio” de acuerdo al Marco de autoevaluación del lavado de manos de la OMS. Para 2015 mejoró ambos indicadores, con una tasa de lavado de manos del 67,2% y un Nivel de Higiene de Manos “Avanzado”. Al discriminarlo por Servicios, se identificó cuatro brotes por servicio, dos en el servicio de cirugía general (Serie 1 [mayo 2014] y Serie 20 [agosto 2016]) y dos en “otros”, agrupación que incluye Especialidades Quirúrgicas, Gineco-obstetricia y Cuarto piso contributivo (Serie 17 [mayo 2014] y Serie 19 [julio 2014]). Respecto a los Gráficos EWMA se observó una tendencia ascendente hacia el centro de la curva (2014), en relación a los brotes previamente descritos, con un descenso posterior que a partir de la serie 24 (diciembre de 2014) cae por debajo de la línea de variabilidad. Se observaron algunos episodios de aumento en la frecuencia del evento infección por ERC pero por debajo del límite de control superior o línea de variabilidad (3 desviaciones estándar por encima de la línea de base o límite central), por lo cual su aumento puede ser explicado por efecto aleatorio y no corresponden a verdaderos brotes. El resto de eventos se presentaron por debajo de la línea de variabilidad y corresponden a un comportamiento endémico de este tipo de infecciones en la institución. La Gráfica EWMA de la Unidad de Cuidado Intensivo Adultos identificó en la Serie 23 (noviembre de 2014) de este servicio un brote del evento infección por ERC no detectado por el Gráfico u de Shewart. Es más confiable la información de los Gráficos U, dado que los egresos cambian de manera importante mes a mes, en tanto que los EWMA no consideran los diferentes denominadores (egresos mensuales diferentes), aunque sin embargo, estos últimos son más sensibles a cambios pequeños.

Grafica Evento *Enterobacteriaceae* Resistentes a Carbapenémicos (ERC) por año

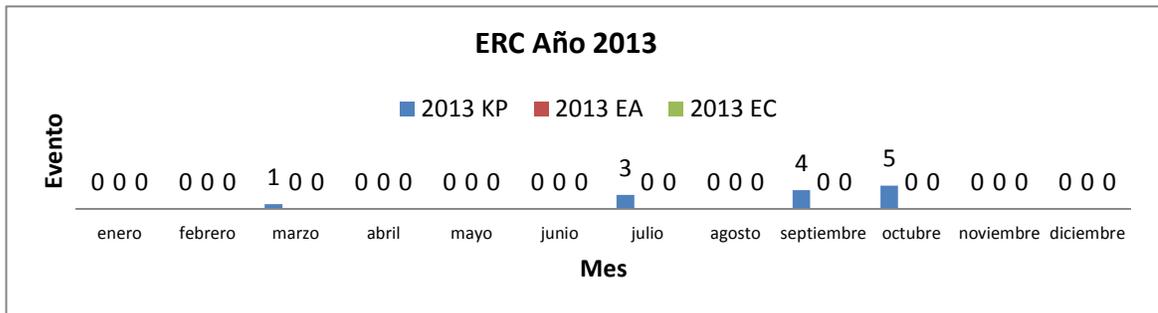


Figura 8: Evento ERC año 2013

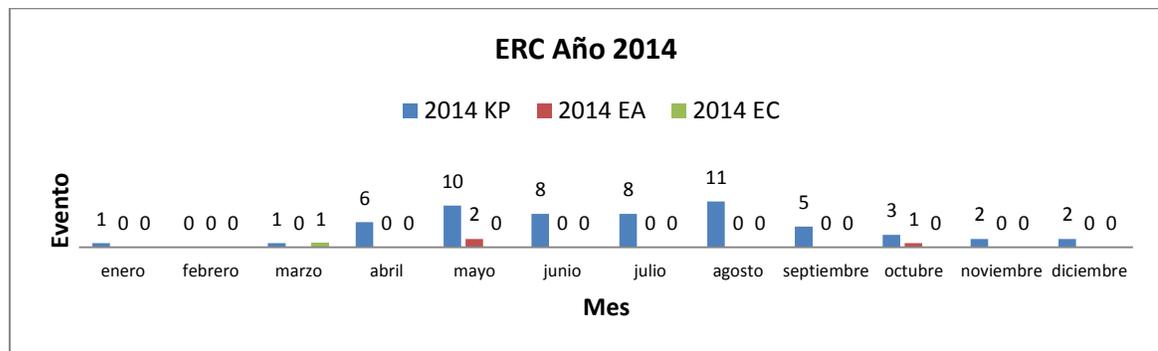


Figura 9: Evento ERC año 2014

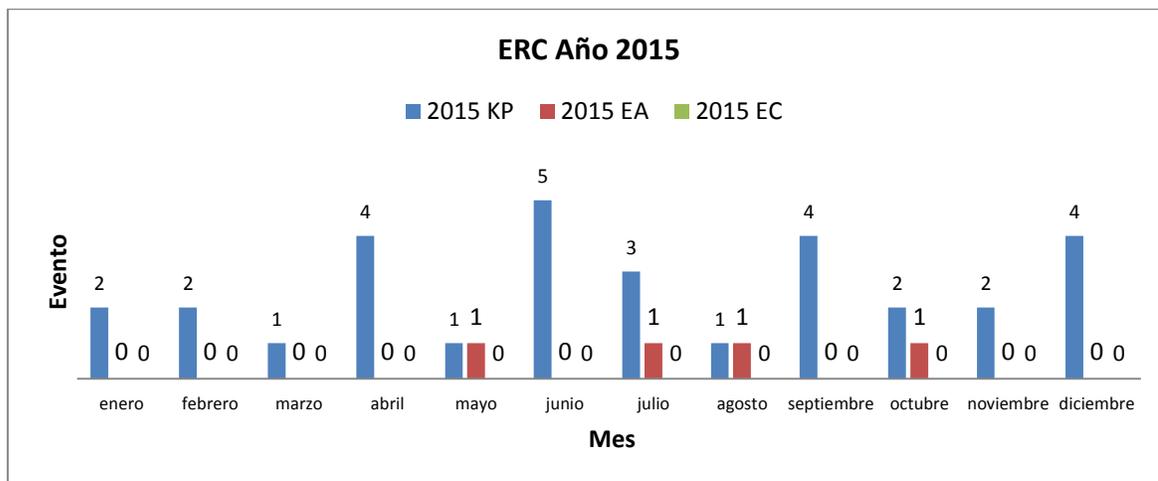


Figura 10: Evento ERC año 2015

Gráficos de control - Consolidado Institucional

Gráficos de control u de Shewhart - Consolidado Institucional 2013 a 2015

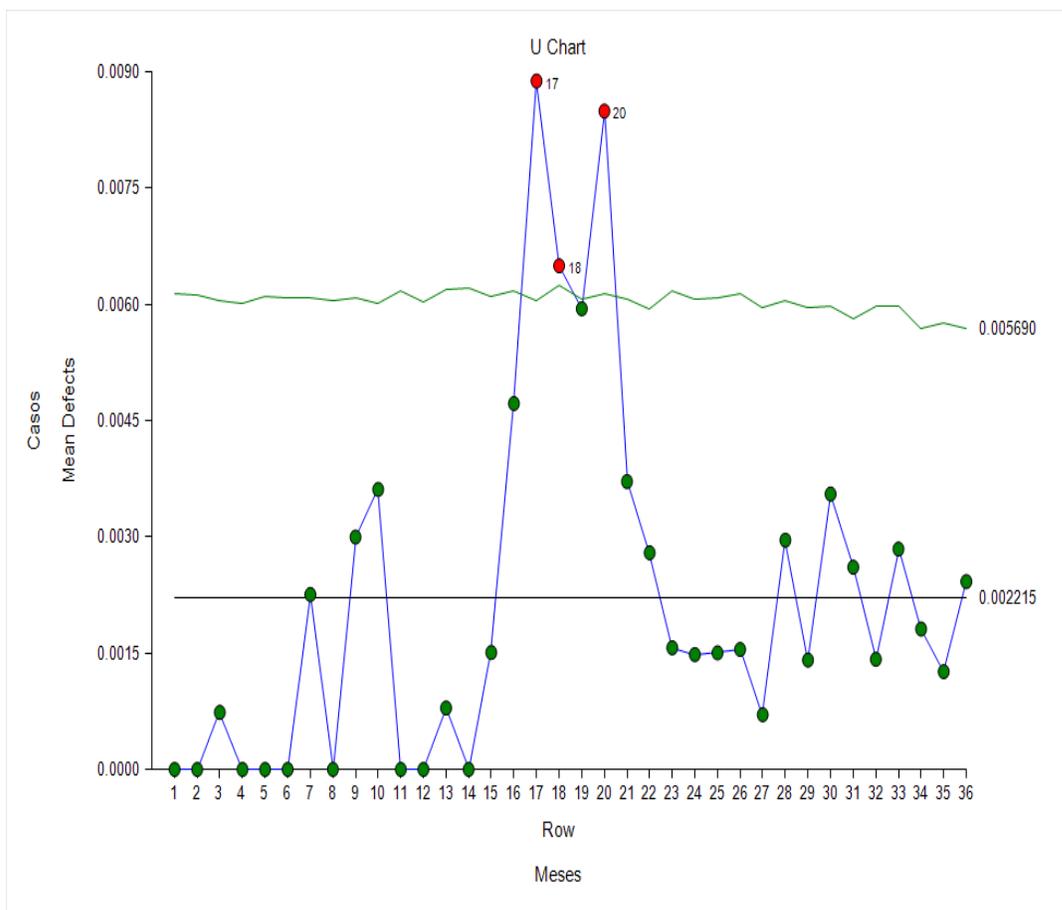


Figura 11: Gráficos de control u de Shewhart - Consolidado Institucional 2013 a 2015

Se identificó 3 brotes institucionales en las series 17 (mayo de 2014), 18 (junio de 2014) y 20 (agosto de 2014) por estar por encima del límite de control superior. Se identificaron otros picos de aumento en el número de eventos respecto a la línea de base pero se encuentran dentro de las 3 DE por lo cual no corresponden a verdaderos brotes. La tendencia del evento infección por ERC posterior a los brotes fue cercana a la línea de base en relación a un comportamiento endémico.

Gráficos de control EWMA - Consolidado Institucional 2013 a 2015

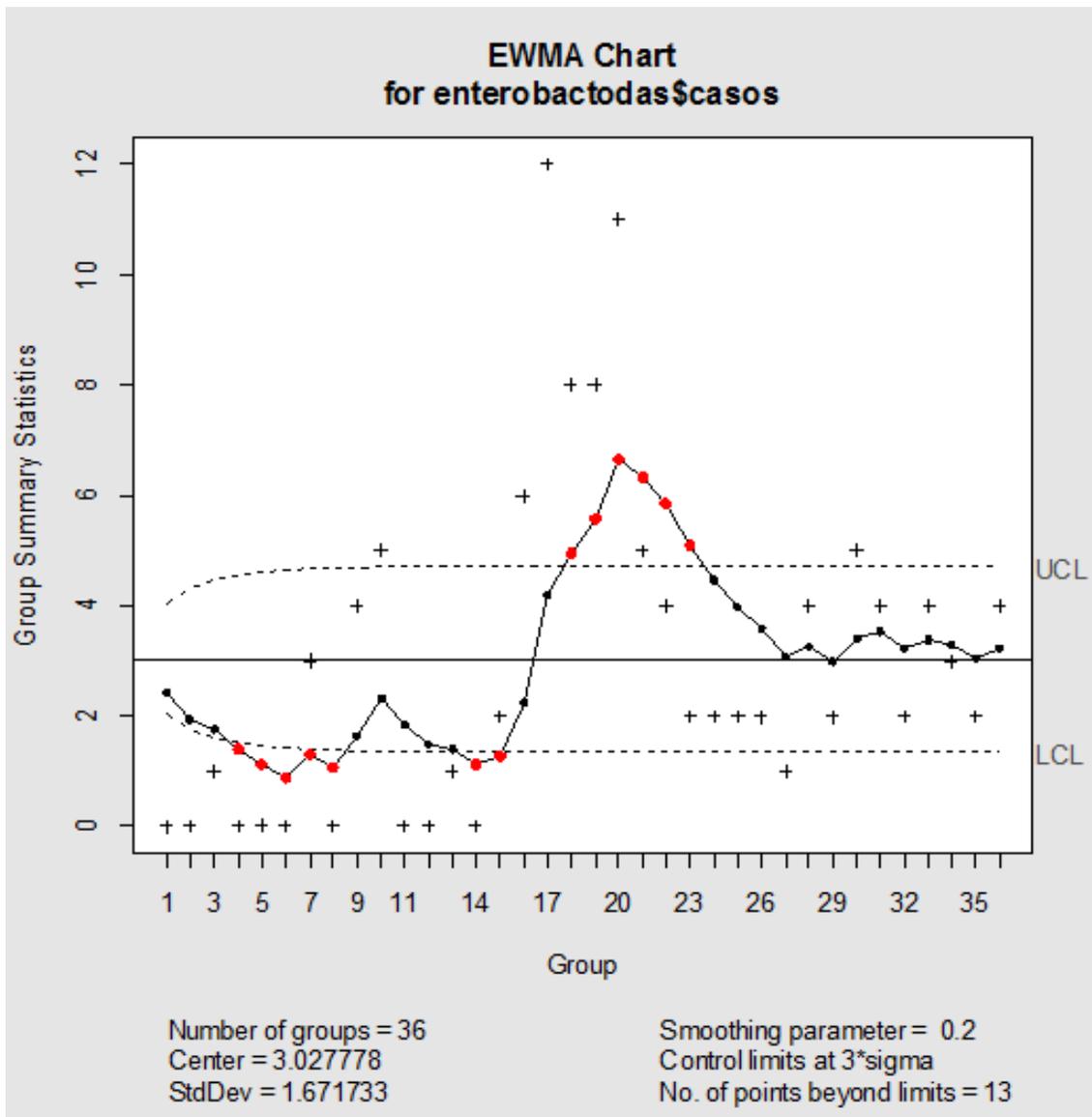


Figura 12: Gráficos de control EWMA - Consolidado Institucional 2013 a 2015

Se identificó una tendencia creciente el evento ERC en 2014 con la aparición de los eventos identificados como brotes a partir de la serie 18 (junio de 2014) hasta la serie 23 (noviembre de 2015). A partir de la Serie 20 (Agosto de 2014) la tendencia es decreciente, cayendo por debajo del límite de control superior en la serie 24 (diciembre de 2014). A partir de la serie 26 (febrero de 2015) el comportamiento del evento ERC se ha mantenido cercano a la línea de base, correspondiendo a una presentación endémica del evento.

Gráficos de control – Discriminación por Servicios Evaluados

Medicina Interna

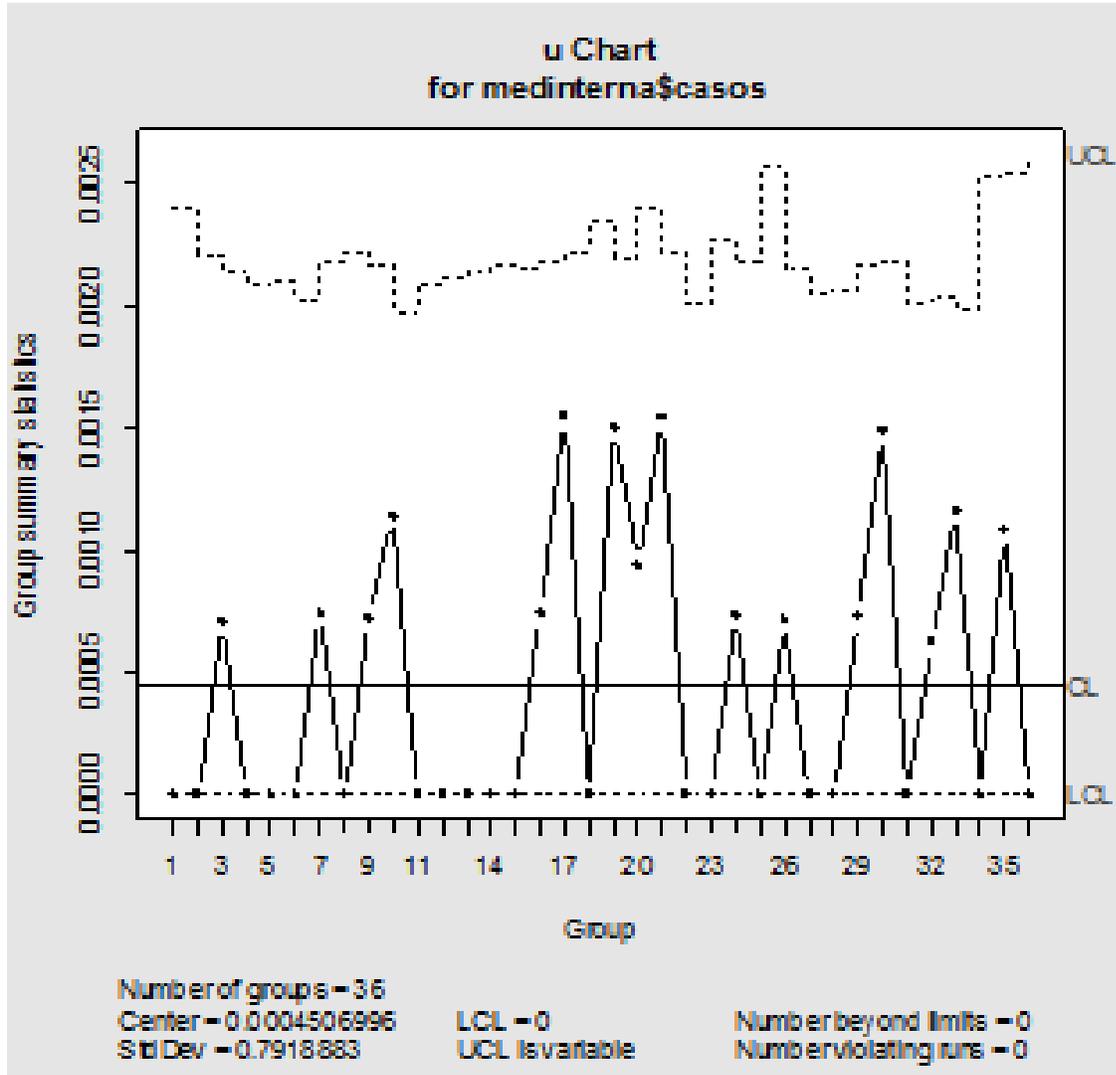


Figura 13: Gráficos de control u de Shewhart – Medicina Interna 2013 a 2015

No se identificaron brotes en el servicio de Medicina Interna dado que los eventos no sobrepasaron el límite de control superior. Sin embargo se presentaron algunos episodios de aumento en el número de eventos en las series 17 (mayo 2014), 19 (julio 2014), 21 (septiembre 2014) y 30 (junio 2015).

Gráficos de control EWMA – Medicina Interna 2013 a 2015

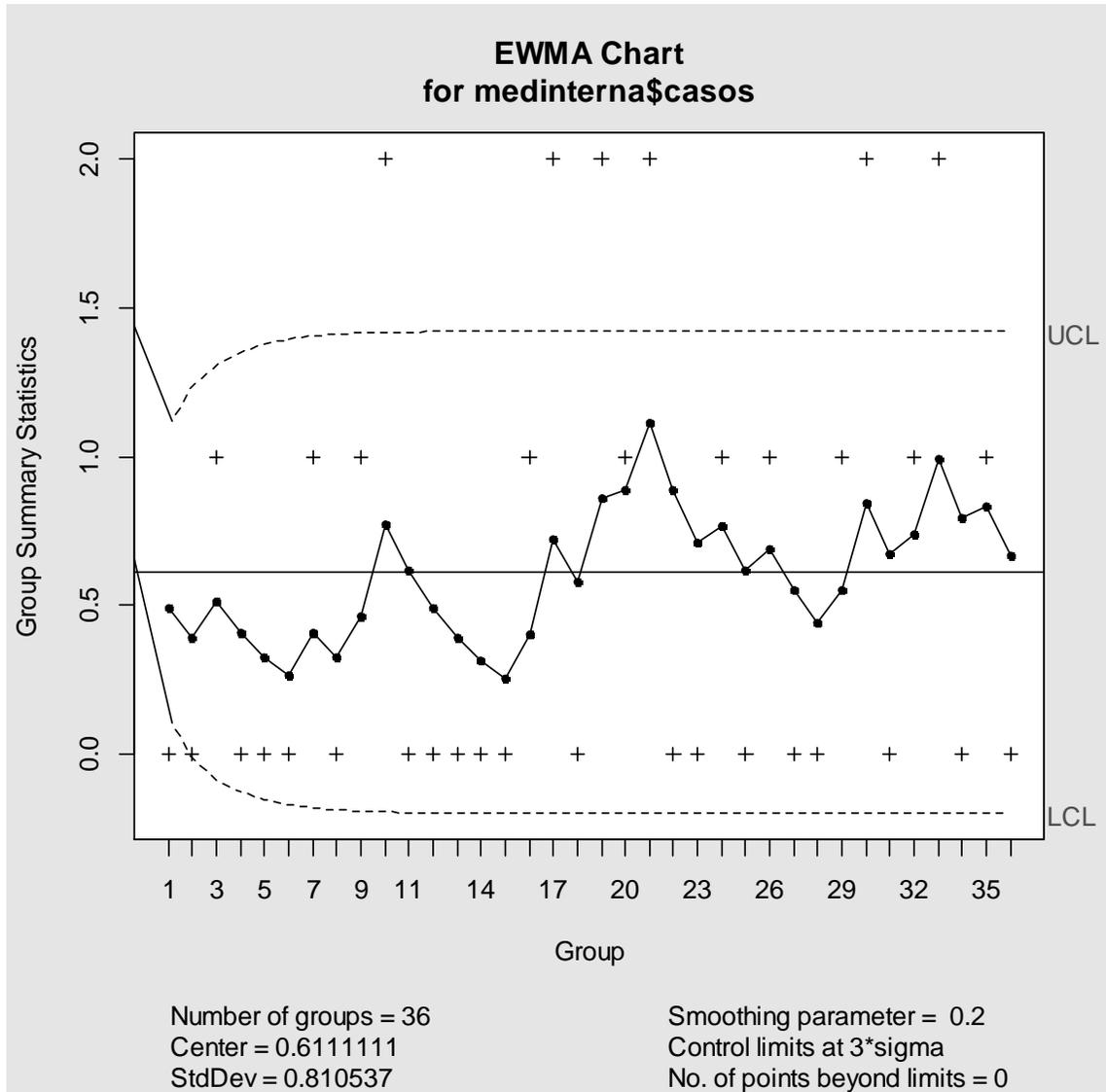


Figura 14: Gráficos de control EWMA – Medicina Interna 2013 a 2015

La tendencia del evento ERC en el servicio de Medicina Interna es estable y tiene un comportamiento endémico. No hay eventos por fuera de los límites de control. Se presentó mayor número de eventos en la serie 21 (septiembre 2014) y 33 (septiembre 2015).

Cirugía General

Gráficos de control u de Shewhart – Cirugía General 2013 a 2015

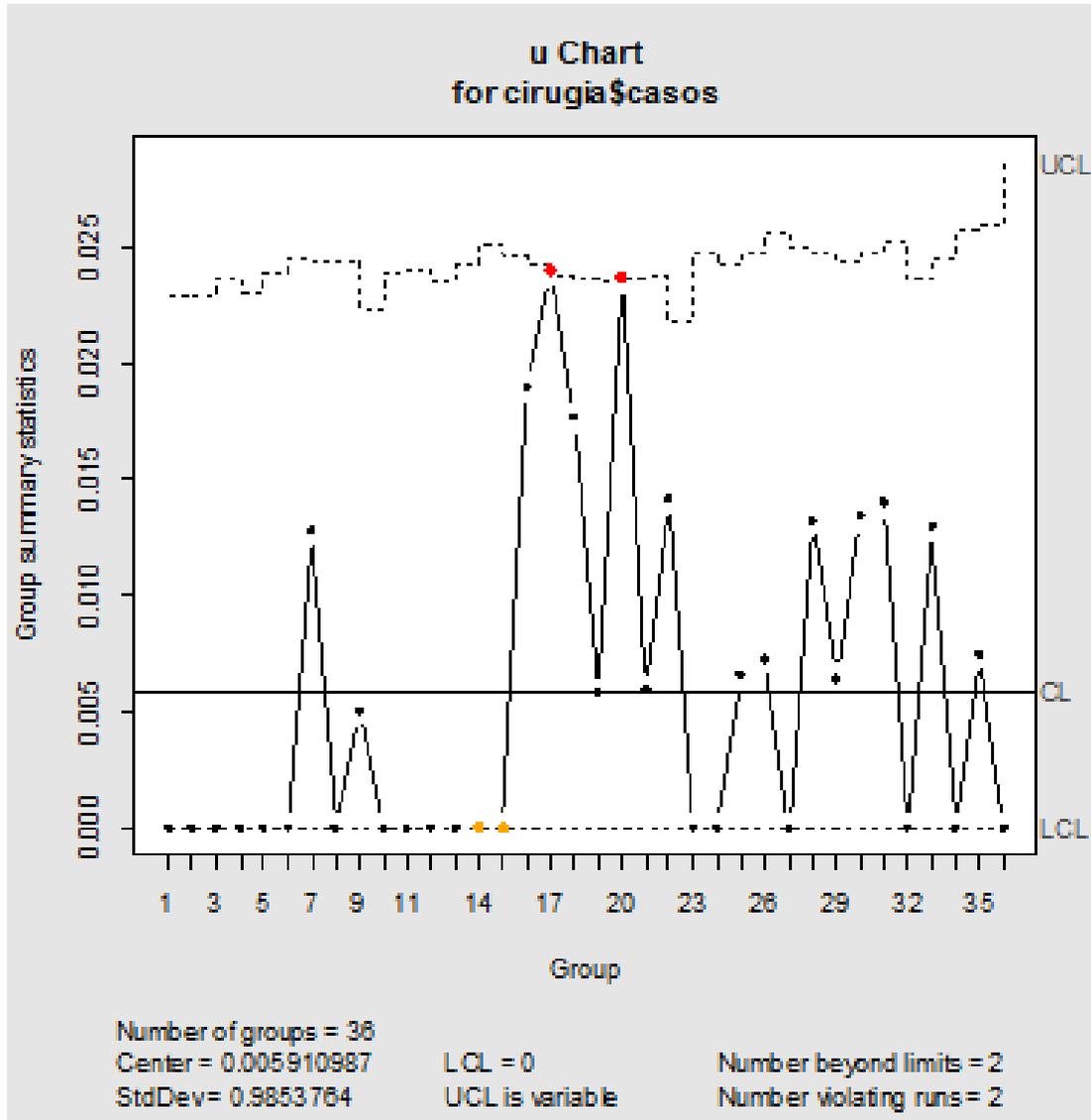


Figura 15: Gráficos de control u de Shewhart – Cirugía General 2013 a 2015

Se identificaron 2 brotes en el servicio de Cirugía General en las series 17 (mayo de 2014) y 20 (agosto de 2014). Los otros eventos se encontraron por dentro de los límites de control.

Gráficos de Control EWMA – Cirugía General 2013 a 2015

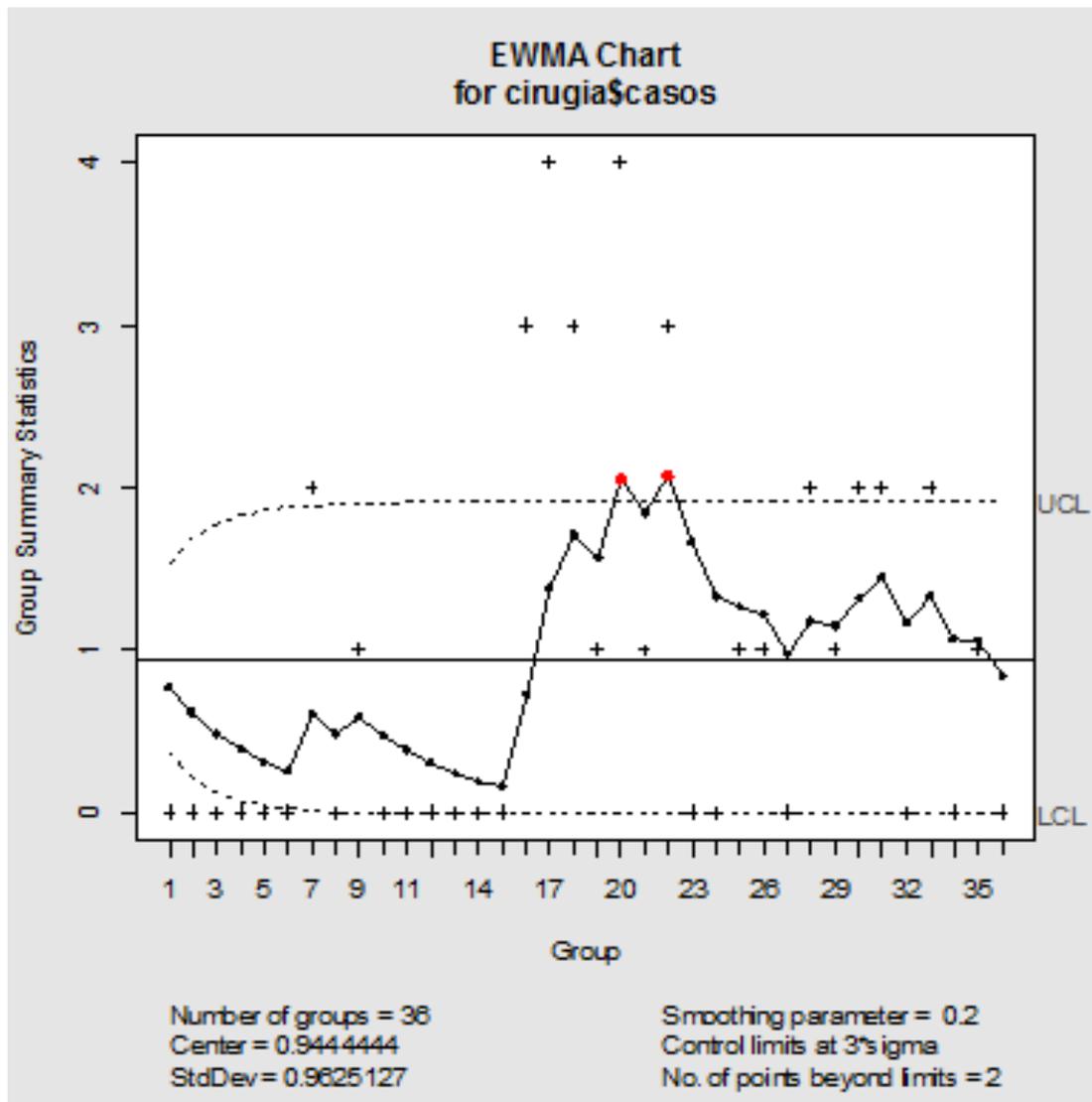


Figura 16: Gráficos de Control EWMA – Cirugía General 2013 a 2015

Se observó una tendencia creciente del evento infección por ERC a partir de la serie 16 (abril de 2015) cursando con brotes en la serie 20 (agosto de 2014) y 22 (octubre de 2014). Posteriormente la tendencia se estabilizó hacia la línea de base y su comportamiento se tornó endémico.

Unidad de Cuidado Intensivo Adultos

Gráficos de control u de Shewhart – Cuidado Intensivo Adultos 2013 a 2015

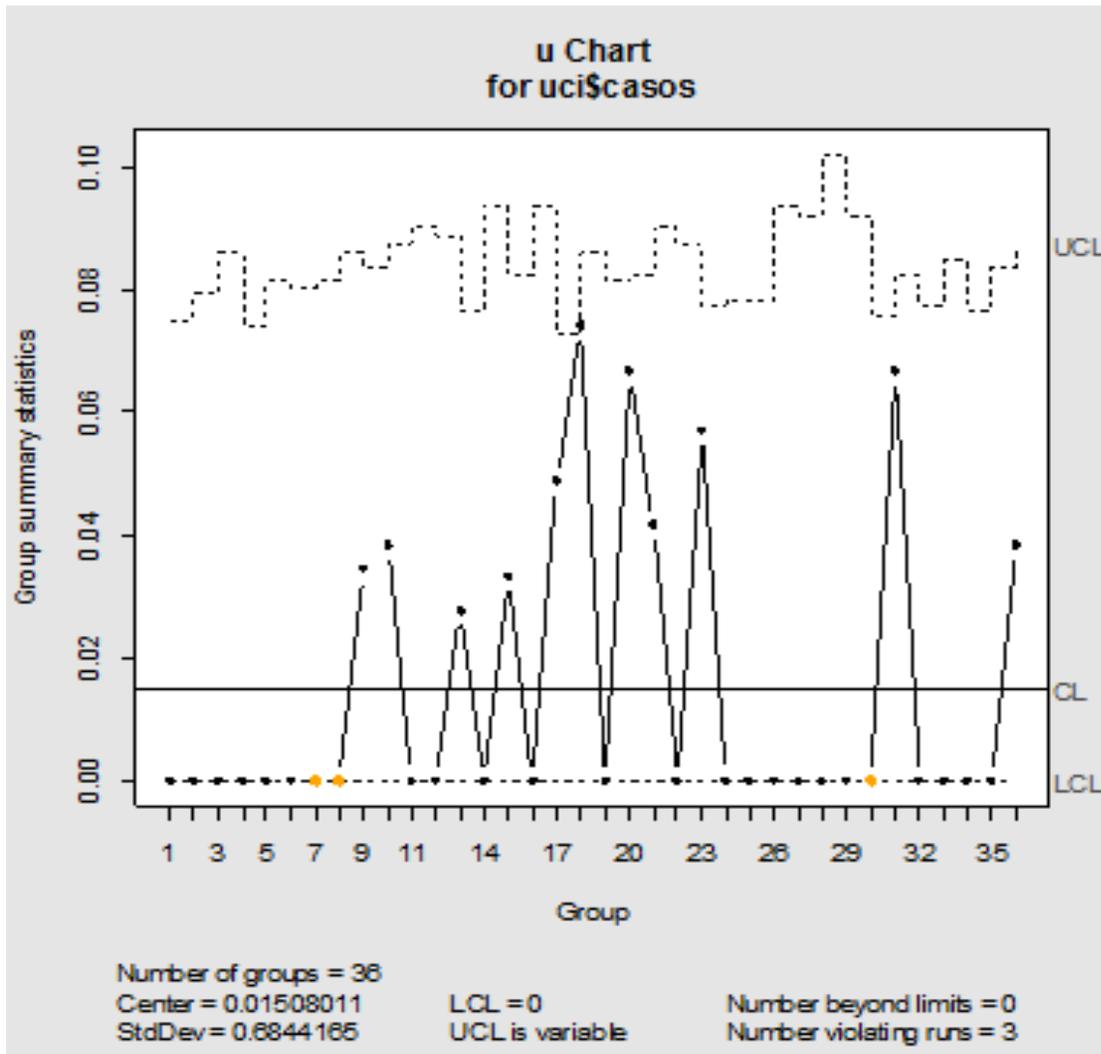


Figura 17: Gráficos de control u de Shewhart – Cuidado Intensivo Adultos 2013 a 2015

No se identificaron brotes en el servicio de Unidad de cuidado Intensivo Adultos pero en la serie 18 (junio de 2014) el número de eventos alcanzó (pero no superó) el límite de control superior. Otros picos de aumento de frecuencia del número de eventos no sobrepasaron los límites de control.

Gráficos de control EWMA – Cuidado Intensivo Adultos 2013 a 2015

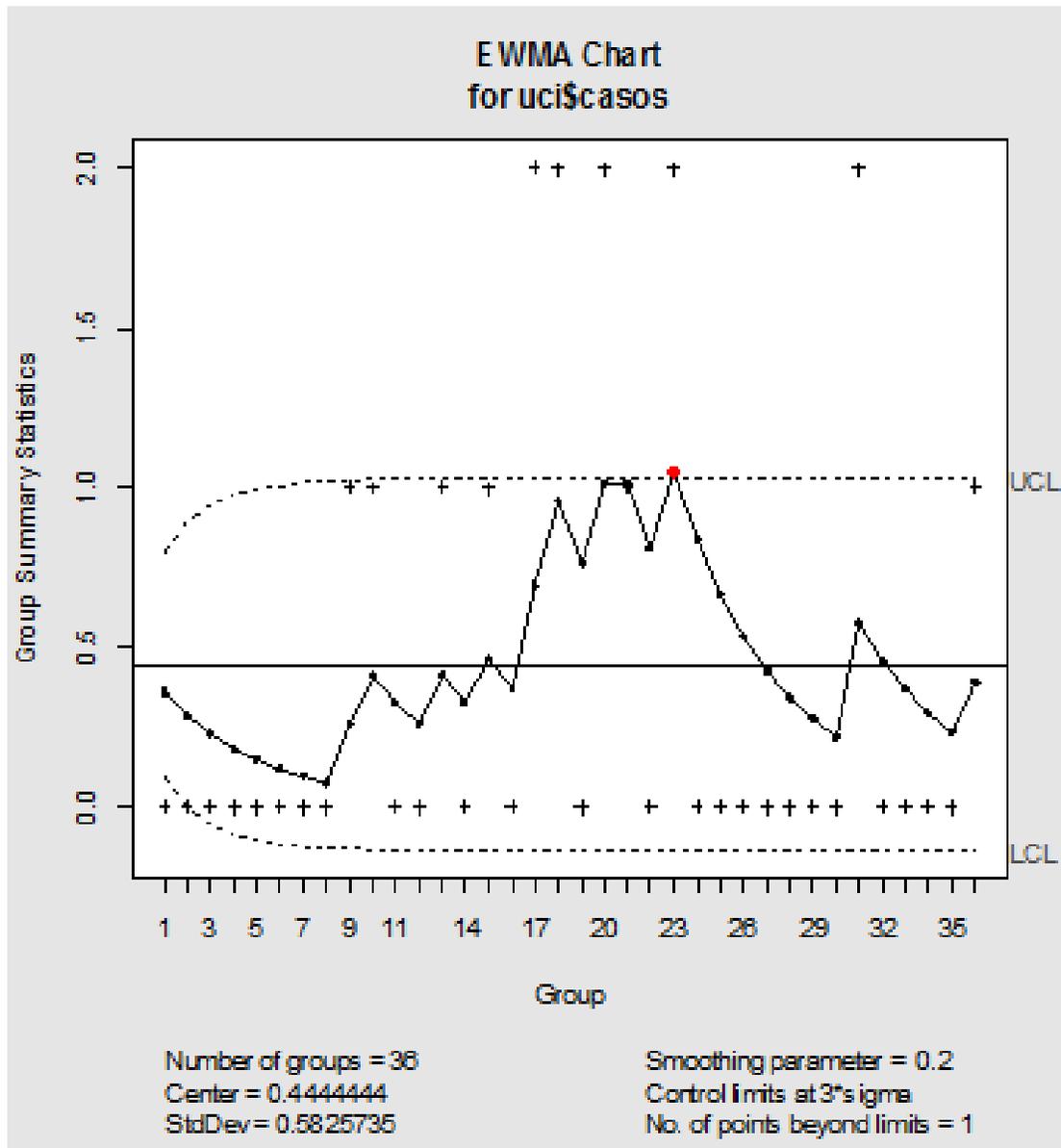


Figura 18: Gráficos de control EWMA – Cuidado Intensivo Adultos 2013 a 2015

La tendencia del evento infección por ERC fue creciente en la UCI a partir de la serie 17 (mayo de 2014) y alcanzó el límite de control superior en las series 20 (agosto de 2014) y 21 (septiembre de 2014), y superándolo en la serie 23 (noviembre de 2014), correspondiendo a un brote no identificado en los Gráficos U pero si en los EWMA, dada su capacidad para detectar cambios pequeños en el tiempo. Posteriormente la tendencia se estabilizó tornándose cercana a la línea central en relación a un comportamiento endémico.

Pensión

Gráficos de control u de Shewhart – Pensión 2013 a 2015

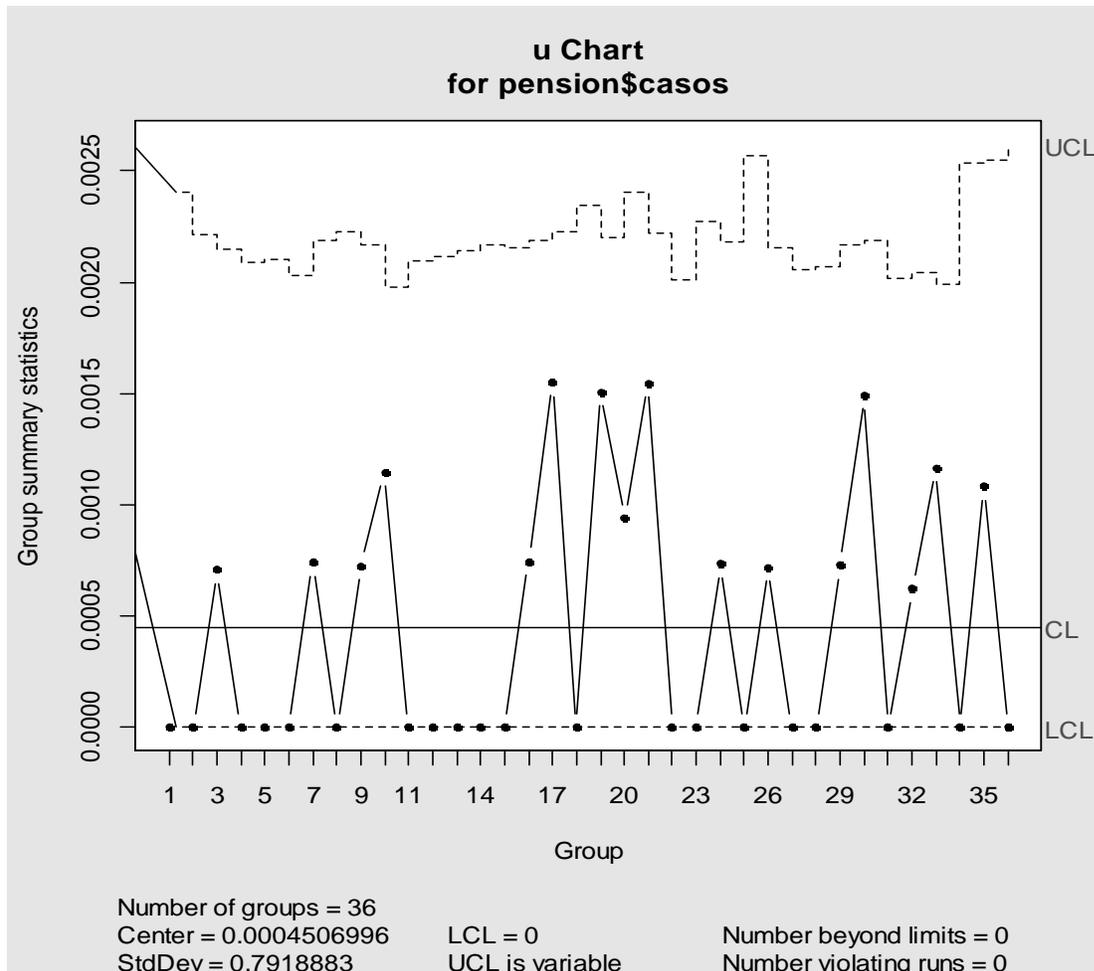


Figura 19: Gráficos de control u de Shewhart – Pensión 2013 a 2015

No se identificaron brotes en el servicio de Pensión. Hubo aumento en el número de eventos en las series 17 (mayo 2014), 19 (julio 2014), 21 (septiembre 2014) y 30 (junio 2015), pero sin sobrepasar el límite de control superior, por cuanto no se consideran brotes.

Gráficos de control EWMA – Pensión 2013 a 2015

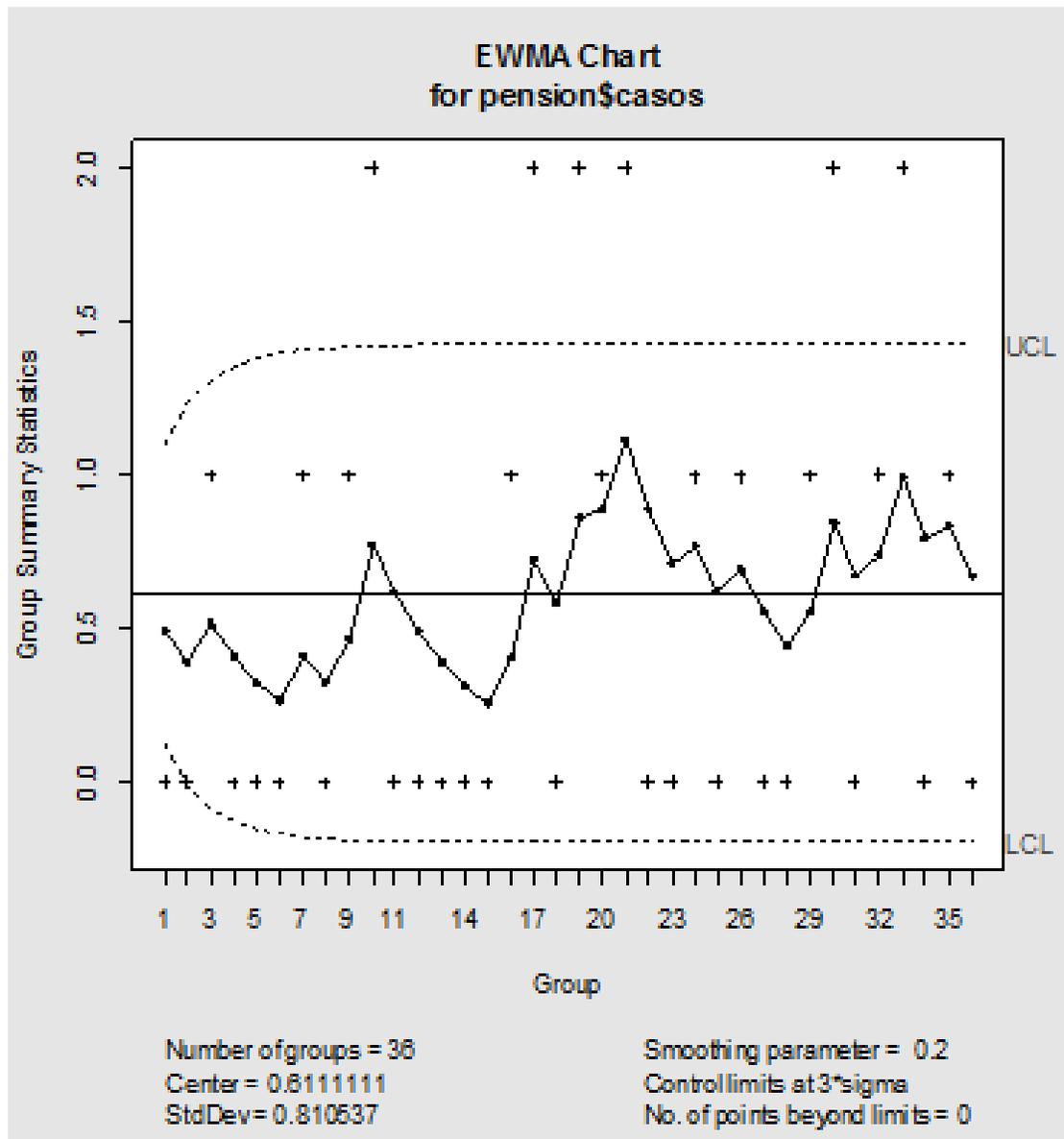


Figura 20: Gráficos de control EWMA – Pensión 2013 a 2015

La tendencia del evento infección por ERC en el Servicio de Pensión durante el periodo de tiempo evaluado mostro un comportamiento endémico, con un mayor número de eventos durante 2014 (Serie 21; septiembre de 2014) y 2015 (Serie 33; septiembre de 2015).

Otros:

Especialidades quirúrgicas, Gineco-obstetricia, Cuarto piso (Contributivo)

Gráficos de control u de Shewhart – Otros 2013 a 2015

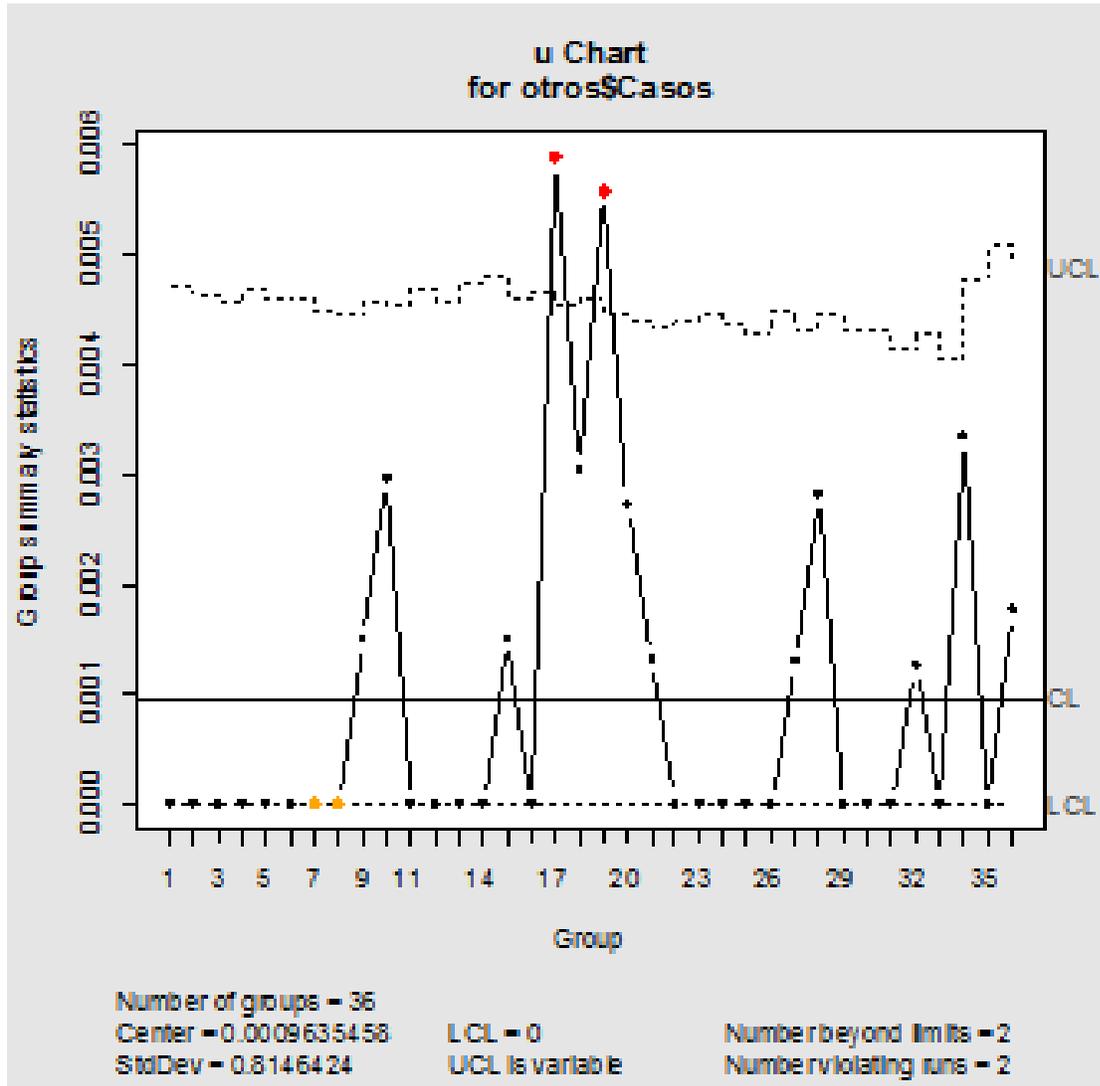


Figura 21: Gráficos de control u de Shewhart – Otros 2013 a 2015

Se identificaron 2 brotes en el Grupo de Otros servicios (Especialidades quirúrgicas, Gineco-obstetricia y Cuarto piso), en las series 17 (mayo de 2014) y 19 (julio de 2014). Otros aumentos en el número de eventos se presentaron en las series 10 (octubre 2013), 28 (abril 2015) y 34 (octubre 2015) pero al no sobrepasar el límite de control superior, no se consideran brotes.

Gráficos de control EWMA – Otros 2013 a 2015

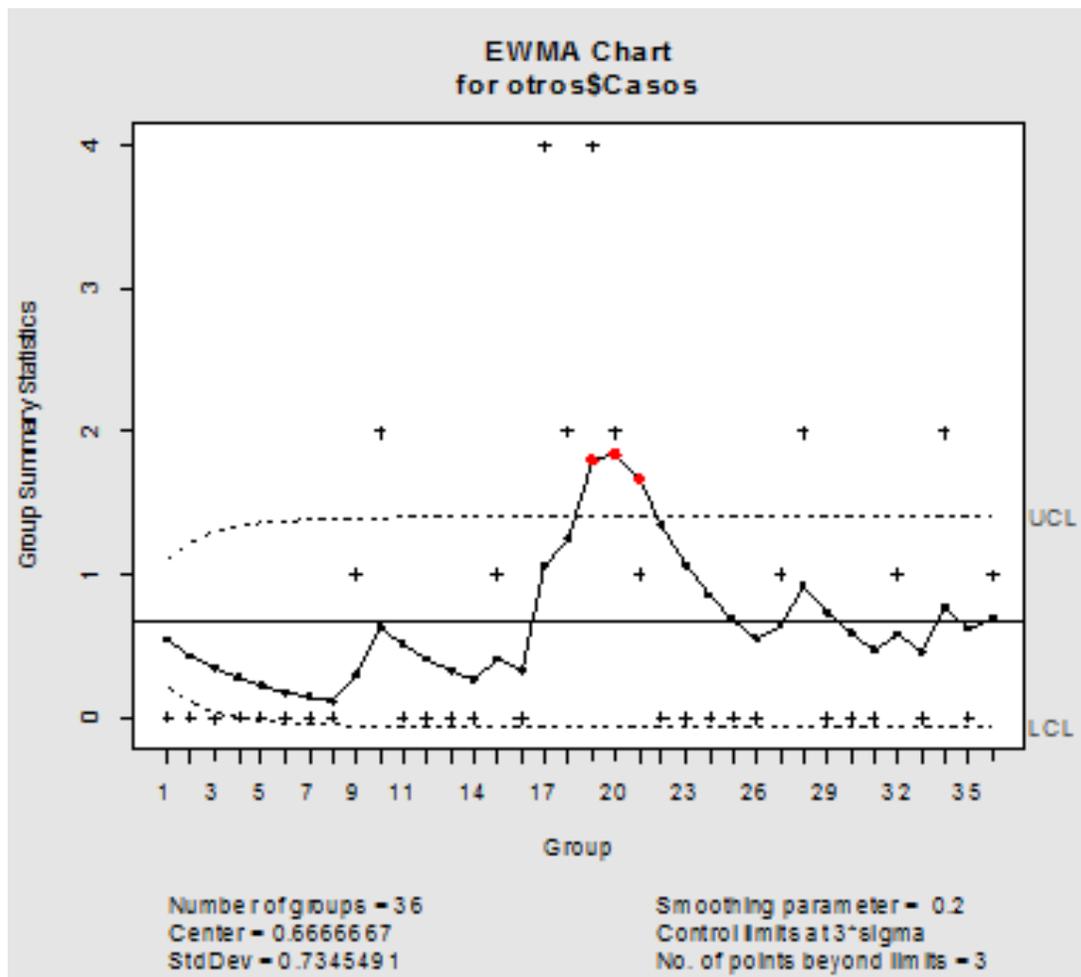


Figura 22: Gráficos de control EWMA – Otros 2013 a 2015

Se observó una tendencia creciente del evento infección por ERC en la agrupación de Otros servicios durante 2014, sobrepasando el límite de control superior en las series 19 (julio de 2014), 20 (agosto de 2014) y 21 (septiembre de 2014). A partir de la serie 22 (octubre de 2014) cae por debajo del límite de control superior y desde la serie 23 (noviembre de 2014) la tendencia ha sido cercana a la línea de base en relación a un comportamiento endémico del evento.

6.2.3. Medidas de Control de Infecciones evaluadas en la Institución

El promedio de estancia hospitalaria en la institución fue de 5,9 días en el periodo de observación y el promedio de número de egresos al mes fue de 1.367 pacientes. Las tasas de cumplimiento de lavado de manos reportadas por la institución para 2013, 2014 y 2015 fueron 48,9%, 54,5% y 67,2%, respectivamente, con un promedio de 350 observaciones mes. De acuerdo al Marco de Autoevaluación del Lavado de manos de la Organización Mundial de la Salud OMS, la calificación del Hospital para 2013 fue de Nivel Intermedio, para 2014 Nivel Intermedio y para 2015 Nivel avanzado. Esta calificación se hizo de forma retrospectiva, dado que el hospital no lo realiza de forma rutinaria. La institución reportó disponibilidad de productos de higienización de manos con base en alcohol, agua potable corriente para el lavado de manos, jabón de lavado de manos y toallas de un solo uso para el 100% de las series de tiempo examinadas. El Hospital reportó una razón lavabos:cama en la institución de 1:2 para las salas generales y 1:1 para los servicios especiales (UCI). Hubo medidas de aislamiento de pacientes infectados y/o colonizados durante el 100% del periodo de observación.

Medidas de Control de Infecciones: Datos

Medidas de Control de Infecciones: Aislamiento - Disponibilidad de lavabos - Política de Seguridad						
Año	Promedio Egresos por mes	Promedio estancia hospitalaria (Días)	Medidas de aislamiento pacientes infectados / colonizados	Razón Lavabos: cama general	Razón Lavabos: cama especiales	Política de Seguridad del Paciente
2013	1337	5,4	Si	1:2	1:1	Si
2014	1310	5,7	Si	1:2	1:1	Si
2015	1454	6,5	Si	1:2	1:1	Si
Total	1367	5,9	Si	1:2	1:1	Si

Tabla 28: Medidas de Control de Infecciones: Datos Generales

Medidas de Control de Infecciones: Lavado e higienización de manos

Medidas de Control de Infecciones: Lavado e higienización de manos							
Disponibilidad Insumos de lavado/higienización de manos					Evaluación lavado de manos		
Año	Productos higienización base alcohol	Agua potable lavado manos	Jabón	Toallas uso único	Tasa de Cumplimiento Lavado manos (%)	Marco autoevaluación OMS	Nivel Higiene Manos OMS
2013	Si	si	si	Si	48,9	280	Intermedio
2014	Si	si	si	Si	54,5	320	Intermedio
2015	Si	si	si	Si	67,2	380	Avanzado
Total	Si	si	si	Si	56,8	326,7	Intermedio

Tabla 29: Medidas de Control de Infecciones: Lavado e higienización de manos

7. Discusión

El fenómeno de resistencia bacteriana a los antibióticos constituye un grave problema de Salud pública a nivel internacional y ha sido llamado por la OMS como uno de las principales amenazas de la salud humana (30,52,39,41). De forma paradójica, al mismo tiempo que las tasas de resistencia entre los diferentes microorganismos patógenos vienen en ascenso, se ha estancado el desarrollo de nuevas moléculas de antimicrobianos (38). Desde las agencias científicas internacionales como la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Infectious Diseases Society of America – IDSA) se han hecho innumerables llamados de atención al respecto, siendo icónica la publicación de 2004 encabezada por la frase “Bad bugs, no drugs” (“malos bichos, no medicinas”), convertida en 2006 a “Bad bugs, need drugs” (“malos bichos, necesitamos medicinas”) y actualizada en 2009 con la frase “no ESCAPE” en las que se expone el riesgo de una gran crisis de salud pública en la medida en que el fenómeno de resistencia continúe en aumento y el desarrollo de nuevos antibióticos continúe detenido (53)(54)(55). Un año después, en 2010, la IDSA junto a varias sociedades científicas de Norteamérica así como algunas entidades gubernamentales y sanitarias, lanzan la propuesta colaborativa “Iniciativa 10 x 20” en la cual se hace un compromiso múltiple para desarrollar 10 nuevos medicamentos antibióticos hasta 2020, propósito que a la fecha continua en ejecución, identificándose al menos 6 nuevos antibióticos con mecanismo de acción antiguo y uno con mecanismo de acción potencialmente nuevo (41). Incluso entidades ajenas al área de la salud han identificado esta problemática. Ejemplo de ello, que en la Asamblea del Foro Económica Mundial celebrada en

2013 en Davos (Suiza), se resaltó la amenaza que la resistencia bacteriana constituye al sistema de salud, la economía y el desarrollo mundial (13).

Entre las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* esta situación cobra enorme importancia, dado la emergencia de cepas multirresistentes e incluso panresistentes, tanto a nivel mundial como a nivel local(28,56,7). Entre los diferentes mecanismos de resistencia en este tipo de bacterias sobresale la producción enzimática de β -lactamasas tipo carbapenemasas (13,28,29). Este trabajo evaluó los casos de Infección por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos y productores de carbapenemasas a nivel del Hospital Universitario Departamental de Nariño.

Frecuencia y tendencia del evento Infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas durante el periodo 2013-2015 en el HUDN:

En la institución evaluada se encontró una frecuencia del evento infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas de 109 casos en 3 años, con una tasa de incidencia anual de 0,81 casos nuevos por 1000 egresos para 2013, 3,88 para 2014 y 2,01 para 2015, una incidencia relativamente alta si se compara con otros trabajos que evalúan este tipo de resistencia (3,15,57). La mayoría de los aislamientos (92%), correspondió a *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, dato similar a lo reportado en otras series y consistente con lo reportado en la literatura mundial que identifica a *K.pneumoniae* productor de KPC como el patógeno nosocomial productor de carbapenemasas más importante en la actualidad (1,3,8,13,14). De la muestra de aislamientos con confirmación genotípica (19,3% del total de pacientes; n=21), el 90,5% (n=19) de los casos de resistencia fue de producción enzimática con producción de carbapenemasas tipo KPC en tanto que los casos restantes con biología molecular (9,5%; n=2) fueron de *K.pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo NDM. Los casos de *E.cloacae* y *E.aerogenes* resistentes a carbapenems con PCR correspondieron a productores de carbapenemasa tipo

KPC. Un trabajo anterior, realizado Hernández-Gómez et al., ya había reportado la presencia de *K.pneumoniae* productora de carbapenemasas KPC en Pasto, pero no describió casos de carbapenemasa tipo NDM ni casos de *Enterobacter* sp. En este estudio no se encontró casos de infección por *Serratia marcescens* a diferencia de lo encontrado en Medellín, en el trabajo de Oliveros Navarro et al. (57), quienes ubican a este microorganismo en segundo lugar de frecuencia como causa de bacteriemia por este tipo de microorganismos. No se evidenció casos de enterobacterias resistentes a carbapenémicos con producción de carbapenemasas tipo OXA-48 en este estudio. El origen de las muestras de manera importante correspondió a orina (38,5%) seguido de sangre (22,5%) y tejidos blandos (16,5%), y el tipo de infección más frecuente fue infección de vías urinarias, lo cual también ha sido demostrado en otros estudios tanto a nivel nacional como internacional (13,14,57,9). En la serie colombiana de Cuervo et al en la cual se evaluó brotes por CRE en una institución especializada en manejo de pacientes oncológicos, se encontró que el principal sitio de origen de los aislamientos microbiológicos fue orina (46,6%) seguido de sangre (17,7%), datos similares a lo encontrado en este estudio. Los dispositivos invasivos más frecuentes identificados en el estudio fueron catéter venoso central (67%), seguido de sonda vesical (59,6%) y tubo orotraqueal (23,9%). Es llamativo la alta frecuencia de uso de dispositivos urinarios, lo cual se correlaciona con infección de vías urinarias asociadas a dispositivo pero también con colonizaciones del dispositivo por patógenos nosocomiales, que podrían ser erróneamente identificados y tratados como infección urinaria lo cual favorece la selección progresiva de cepas de gérmenes multirresistentes, incluyendo productores de carbapenemasas. Otros trabajos ya han reportado la asociación entre presencia del catéter de Foley y exposición a antibioticoterapia con la aparición de este tipo de resistencia (12,13,33,34)

Se identificó 3 brotes institucionales en las series 17 (mayo de 2014), 18 (junio de 2014) y 20 (agosto de 2014) utilizando Gráfica u de Shewhart. Otros picos de aumento en el número de eventos respecto a la línea de base se encuentran por debajo de la línea de variación utilizando 3 DE por lo que se pueden explicar por efecto aleatorio y no corresponden a verdaderos brotes. Al utilizar Gráficos EWMA se evidenció una tendencia Creciente del evento ERC en 2014 con la aparición de los eventos identificados como brotes a partir de la serie 18 (junio de 2014) hasta la serie 23 (noviembre de 2014). A partir de la Serie 20 (Agosto de 2014) la tendencia es decreciente, cayendo por debajo del límite de control superior en la serie 24 (diciembre de 2014). Posteriormente el evento Infección por ERC se ha mantenido estable y, desde la serie 26 (febrero de 2015), cercano a la línea de base, correspondiendo a un comportamiento endémico, fenómeno descrito cuando no se controlan exitosamente los brotes (3). Hasta donde pudimos constatar no existen trabajos en la literatura que describan esta problemática a nivel local. Otros estudios han utilizado estos Gráficos de control para la identificación y monitoreo de Brotes, en tanto que otros utilizan estadística puramente descriptiva para reportar estos eventos, dependiendo del número de casos identificados (15,3,57,16,58). A nivel nacional, el trabajo más cercano en términos metodológicos fue el de Cuervo et al., en el que se estudió la aparición de brotes de *K.pneumoniae* productora de carbapenemasas en una institución oncológica de Bogotá, donde se demostró la utilidad de estos gráficos de control para identificación, control e intervención oportuna de brotes por estos microorganismos (3). Otros trabajos también han utilizado estos gráficos de control para la evaluación de brotes a nivel internacional, como el de Gomes et al., donde se evaluaron 238 casos de infección nosocomial en un hospital universitario en Belo Horizonte (Brasil), con gráficos u de Shewart, gráficos EWMA, y gráficos CUSUM (cumulative sum - sumas acumuladas), quienes reportan mejor habilidad para detección de brotes nosocomiales por la combinación de las tres gráficas de control (58). Se consideran más confiables los Gráficos u de Shewhart dado que cuentan con un comparador, en este caso egresos por mes, pero los Gráficos EWMA, pese a no considerar los diferentes

denominadores, son más sensibles a cambios pequeños. Las gráficas CUSUM son gráficas de control de tiempo ponderado que muestran sumas acumuladas de las desviaciones de cada valor de la muestra con respecto a un valor objetivo y resultan útiles para detectar cambios lentos con respecto a un valor determinado, traducida en una tendencia ascendente o descendente constante que amerite estudio e intervención. Es por ello que la combinación de las diferentes gráficas de control se considera la mejor estrategia para el abordaje de brotes por estos microorganismos (3,58).

Frecuencia del evento Infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en relación a servicio de hospitalización del HUDN:

Al discriminar los eventos de Infección por ERC en los diferentes servicios de hospitalización, se encontró Cirugía general en primer lugar (31,2%) seguido por Medicina Interna (20,2%) y Unidad de Cuidado Intensivo Adultos (14,7%). Otros estudios han identificado la presencia de este tipo de microorganismos en servicios críticos y quirúrgicos por las características de los pacientes hospitalizados en estas áreas (8,15,37). Se identificaron 2 brotes en el servicio de Cirugía General en las series 17 (mayo de 2014) y 20 (agosto de 2014). Se observó una tendencia creciente del evento Infección por ERC en ese servicio a partir de la serie 16 (abril de 2015) cursando con brotes en la serie 20 (agosto de 2014) y 22 (octubre de 2014). Posteriormente la tendencia se estabilizó haciéndose cercana a la línea de base en relación a un comportamiento endémico del evento. De acuerdo a los Gráficos u de Shewhart no se identificaron brotes en el servicio de Medicina Interna ni en la Unidad de cuidado Intensivo Adultos pero en este último servicio, en la serie 18 (junio de 2014) del Gráfico u de Shewhart el número de eventos alcanzó el límite de control superior sin superarlo. Al utilizar el Gráfico EWMA se evidenció una tendencia creciente del evento infección por ERC en la UCI a partir de la serie 17 (mayo de 2014), alcanzando el límite de control superior en las series 20 (agosto de 2014) y 21

(septiembre de 2014), y superándolo en la serie 23 (noviembre de 2014), correspondiendo a un brote no identificado en los Gráficos u de Shewhart pero si en los EWMA, dado su mayor sensibilidad a los cambios pequeños. Se identificaron 2 brotes en el Grupo de "Otros servicios" (Especialidades quirúrgicas, Gineco-obstetricia y Cuarto piso), en las series 17 (mayo de 2014) y 19 (julio de 2014), de acuerdo a los Gráficos u de Shewhart. Al utilizar Gráficos EWMA se observó una tendencia creciente del evento infección por ERC en la agrupación de Otros servicios durante 2014, sobrepasando el límite de control superior en las series 19 (julio de 2014), 20 (agosto de 2014) y 21 (septiembre de 2014), correspondiendo a brotes detectados por Gráficos EWMA. A partir de la serie 22 (octubre de 2014) la frecuencia del evento cae por debajo del límite de control superior y desde la serie 23 (noviembre de 2014) la tendencia ha sido cercana a la línea de base en relación a un comportamiento endémico del evento. No se evidenció otros brotes en Pensión. Lo encontrado al discriminar los casos por servicio de procedencia contrasta con lo reportado por Pacheco R et al, en cuya serie, de 424 aislamientos de bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos, el 50,8% procedían de unidades de cuidados intensivos, 8,7% de unidades de cuidados intermedios y 40,4% de salas de hospitalización general. Cuando se analizó la procedencia específicamente de enterobacterias productoras de carbapenemasa KPC las unidades pediátricas y neonatales de cuidados intensivos aportaron el 19% de casos, las unidades especializadas de cuidado intensivo 11% y las salas de cirugía y trauma 8% (6). Por otra parte, el comportamiento y la tendencia del evento ERC observado en el estudio se correlaciona con trabajos previos. Se ha descrito que las bacterias con este patrón resistencia comienzan su proceso de diseminación en forma de brotes que si no se controlan adecuadamente, pueden asentarse en las instituciones hospitalarias y de cuidado de la salud en forma de endemias(3), como parece suceder en la institución evaluada. Como se discutirá más adelante, no fue posible establecer una relación entre los brotes y las medidas de control de infecciones reportadas por la institución dado que aunque se encuentran

implementadas en la institución, no se demostró una variación de las mismas en el tiempo, con excepción de la tasa de lavado de manos.

Brotos epidémicos de Infección por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas identificados en el periodo 2013 – 2015 en el HUDN:

Para evaluar la presencia de brotes, este trabajo utilizó gráficos de control estadístico de calidad mediante el uso de gráficos u de Shewhart y gráficos EWMA, al igual que otros estudios previos(3,58). Se demostró la presencia de 3 brotes institucionales en las series 17 (mayo de 2014), 18 (junio de 2014) y 20 (agosto de 2014) mediante los gráficos u de Shewhart, en tanto que los gráficos EWMA evidenciaron eventos por encima del límite de control superior a partir de la serie 18 (junio de 2014) hasta la serie 23 (noviembre de 2014). Posteriormente el evento Infección por ERC se ha mantenido estable con un comportamiento endémico. Al diferenciar los eventos por servicios, se encontró 2 brotes en el servicio de cirugía general en las series 17 (mayo de 2014) y 20 (agosto de 2014) según gráficos u de Shewhart y en las series 20 (agosto de 2014) y 22 (octubre de 2014) según los Gráficos EWMA. Los gráficos u de Shewhart no evidenciaron brotes en la Unidad de cuidado Intensivo adultos, aunque en la serie 18 (junio de 2014) el número de eventos alcanzó el límite de control superior. Por otra parte, los Gráficos EWMA demostraron que el evento alcanzó el límite de control superior en las series 20 (agosto de 2014) y 21 (septiembre de 2014), y lo superó en la serie 23 (noviembre de 2014), correspondiendo este último a un brote no identificado en los Gráficos u de Shewhart pero si en los EWMA. Dos brotes adicionales fueron identificados en el Grupo de "Otros servicios" (Especialidades quirúrgicas, Gineco-obstetricia y Cuarto piso), en las series 17 (mayo de 2014) y 19 (julio de 2014) al utilizar los Gráficos u de Shewhart. En los Gráficos EWMA del Grupo de "Otros Servicios", los eventos sobrepasaron el límite de control superior en las series 19 (julio de 2014), 20 (agosto de 2014) y 21 (septiembre de 2014), correspondiendo a brotes detectados por Gráficos EWMA. A diferencia de

este trabajo, en que la evaluación de la institución de realización de forma retrospectiva, la utilización de estos gráficos de control en tiempo real podría utilizarse para identificación temprana y la intervención oportuna de la aparición de brotes por infecciones nosocomiales, como se ha reportado en otras instituciones (3,58). No fue posible establecer una relación entre los brotes y las medidas de control de infecciones reportadas por la institución, al contrario de lo reportado en otras series, en las que el control del brote se logró utilizando estrategias de identificación temprana mediante métodos automatizados y medidas multimodales de control de infecciones incluyendo programas de aislamiento, fortalecimiento del lavado de manos, medidas educativas y programas de atención segura(3). En este estudio, a pesar que las mencionadas medidas fueron reportadas por el hospital, no fue posible establecer una relación por cuanto estas fueron reportadas uniformemente durante todo el periodo de tiempo evaluado y no se evidenció una variación que pudiera correlacionarse con la presencia de brotes, con excepción de la tasa de lavado de manos, como se discutirá posteriormente.

Relación entre brotes y las medidas de control de infecciones implementadas en la institución:

Los gráficos de control evidenciaron una tendencia creciente durante 2014, demostrando presencia de brotes descritos durante 2014 (institucionales 3 por Gráficos u de Shewhart y 6 por EWMA; discriminados por servicios 4 por Gráficos u de Shewhart y 6 por EWMA), y posteriormente una frecuencia cercana a la línea de base al tornarse el evento endémico en la institución evaluada. No fue posible documentar una relación con las medidas de control de infecciones reportadas por la institución por cuanto la mayoría de estas se presentaron de manera uniforme durante todo el periodo de observación al igual que la disponibilidad de insumos para lavado de manos e higienización de manos con productos a base de alcohol, que fueron parte de las variables de medición

utilizadas en este trabajo. Sin embargo se evidenció una tasa de lavado de manos deficiente para 2013 y 2014, a pesar de estar disponibles los insumos necesarios para ello. Otros estudios han demostrado que la disponibilidad de estos insumos es necesaria pero no suficiente para lograr una adecuada adherencia al lavado de manos, medida que ha demostrado de forma amplia y suficiente su impacto en el control de las infecciones por multirresistentes (59,60,40). Es necesario el fortalecimiento continuo del lavado de manos en el personal asistencial, de servicios generales, pacientes, familiares y visitantes del hospital, dado su reconocido impacto en la contención de la propagación de este y otros tipos de infecciones(59). Como se mencionó previamente, el año 2015 tuvo las mejores tasas de lavado de manos así como el mejor puntaje en el marco de autoevaluación del lavado de manos de la OMS, y de igual manera la tendencia del evento pareció estabilizarse en 2015 al compararlo con el año anterior. Se describe en la literatura diferentes barreras para la higiene de manos. Trabajos previos han identificado que las barreras que percibe el personal asistencial para la adecuada higiene de manos son principalmente la irritación de la piel por los productos, la no disponibilidad de insumos, la interferencia en la relación médico-paciente, la percepción las necesidades del paciente como prioridad, el uso de guantes, el olvido, el tiempo insuficiente, la ignorancia de las guías, la sobrecarga laboral, la baja disponibilidad de personal y la información científica limitada al respecto entre otros. Son factores de riesgo de no adherencia adicionales a las barreras percibidas, la localización insuficiente o inconveniente de lavabos, la percepción de bajo riesgo de adquirir una infección desde un paciente, creer que el uso de guantes obvia la necesidad de lavado o higiene de manos, e ignorar o estar en desacuerdo con las guías y protocolos al respecto(59). Debe evaluarse en el hospital la presencia de estos factores de riesgo de no adherencia para diseñar estrategias para controlarlos y de esta manera continuar el fortalecimiento continuo de esta estrategia de control de infecciones. Por otra parte es necesario el fortalecimiento de los programas de aislamiento de pacientes infectados y colonizados, para favorecer la contención

de bacterias con este patrón de resistencia y así evitar la aparición de nuevos brotes en el futuro. Por último, a pesar de que la mayoría de pacientes con este tipo de infección correspondieron a infecciones nosocomiales, el importante porcentaje de pacientes remitidos de otra institución en quienes posteriormente se documentó infección por ERC podría hacer necesario la implementación de un programa de tamización de bacterias multirresistentes (incluyendo cepas resistentes a carbapenémicos) para evitar su propagación en la institución.

Descripción de las características clínicas, demográficas y epidemiológicas de los pacientes infectados por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas en el periodo de tiempo observado.

Como se mencionó previamente, en este trabajo se encontró que el principal microorganismo aislado fue *Klebsiella pneumoniae* al igual que otros estudios, en tanto que el tipo de resistencia identificado era el enzimático mediante la producción de enzimas del Grupo 1 Clase A de Ambler tipo KPC y dos casos del Grupo 2 Clase B de Ambler tipo NDM. En este estudio se utilizó el Test de Hodge y de Ácido Borónico como métodos diagnósticos fenotípicos en la totalidad de casos incluidos, de acuerdo con los criterios de definición de caso establecidos. Desafortunadamente solo 21 casos (19,3%) contaron con pruebas de Biología molecular, incluyendo PCR por técnicas convencionales y por prueba rápida mediante PCR anidada. Contar con esta herramienta diagnóstica es importante por sus implicaciones clínicas y epidemiológicas. Hacia final de 2015 el HUDN adquirió un equipo de PCR anidada con lo cual se espera que aumente la identificación adecuada de bacterias multiresistentes y se confirme adecuadamente sus perfiles de resistencia, en concordancia con los trabajos realizados en otras instituciones (6,8).

Las ERC pueden causar diferentes tipos de infecciones, incluyendo infección de vías urinarias, infecciones respiratorias, infecciones asociadas a catéter e

infecciones del sitio operatorio e infecciones de heridas, con presentación en forma de infección nosocomial, asociada al cuidado en salud o adquirida en la comunidad. Las vías urinarias constituyen la principal origen de la infección y la orina constituye una de las principales fuentes de los aislamientos, dato similar entre lo reportado en la literatura y lo encontrado en este estudio(4,3,6), sin embargo debe discriminarse entre verdaderas infecciones urinarias y colonizaciones del tracto urinario favorecidas por la presencia de dispositivos invasivos como el catéter de Foley, como se mencionó previamente. En el trabajo de Pacheco et al., los sistemas anatómicos más afectados por aislamientos positivos para KPC fueron el tracto respiratorio (12,9 %), el torrente sanguíneo (16,5 %), el tracto urinario (27 %) y el tracto gastrointestinal (32,9 %), en tanto que en la serie de Cuervo et al., 46,6 % de aislamientos se hizo en orina, 17,7 % en sangre, y 6,6 % en dispositivos vasculares. En ese trabajo se consideró que 22,2 % de los 45 aislamientos se trataban de colonizaciones, siendo la más frecuente la bacteriuria asintomática (3,6). Otros tipos de infecciones descritos en la literatura son la infección del sitio operatorio (hasta 29%), las infecciones del tracto respiratorias (hasta 15%), Infección intra-abdominal (hasta 7%), infecciones asociadas a catéter (5%) y Bacteriemia primaria (7%)(13,38). En este estudio, la segunda infección más frecuente fue peritonitis (14%) seguida de la infección del sitio operatorio (9%) y las infecciones de tejidos blandos (6,4%). Únicamente se encontró 12 casos (11%) de infecciones del tracto respiratorio, incluyendo neumonía, empiema, sepsis pulmonar, traqueítis purulenta). En total 26 pacientes en este trabajo presentaron bacteriemia (23,8%), principalmente bacteriemia secundaria (18,4%; n=20) en tanto que 6 pacientes (5,5%) presentaron bacteriemia primaria y asociadas a catéter, en tanto que 6 casos (5,5%) correspondieron a bacteriemias asociadas a catéter y bacteriemias primarias. Las bacteriemias secundarias se clasificaron de acuerdo con el sitio de la infección causal. El estudio de Oliveros Navarro et al reporto uso de catéter central en el 84% de pacientes de su serie, a diferencia de este donde la frecuencia de catéter venoso central fue de 67% (57).

La mayoría de los pacientes (58,71%; n=64) cursaron con sepsis o choque séptico al momento del aislamiento microbiológico. Sin embargo llama la atención el alto porcentaje (41,28%) de pacientes sin sepsis. Estudios previos ya han demostrado que los sistemas de clasificación de sepsis pueden clasificar de forma equivocada como “no sepsis” hasta el 12 % de pacientes con infección confirmada y falla de órgano, siendo esta una de las razones que llevo al planteamiento de la nueva definición de sepsis(48,61,62). Sin embargo, y teniendo en cuenta el diseño descriptivo de trabajo, y por lo tanto su dependencia de la calidad del registro primario del dato en la historia clínica, otra explicación podría ser un sesgo de registro en relación a la calidad de la historia clínica y el diseño del estudio. Una tercera explicación podría ser la clasificación equivocada de pacientes colonizados por este tipo de bacterias como pacientes infectados lo cual se ha descrito en literatura(63). En el análisis de los pacientes con sepsis o choque séptico, al compararlos con pacientes sin sepsis, se encontró una relación estadísticamente significativa con mortalidad, como se discutirá más adelante.

Como se mencionó previamente, se han descrito diferentes factores predisponentes asociados a la infección por ERC, incluyendo la colonización rectal, respiratoria o urinaria, cohabitar con un paciente colonizado/infectado, la prevalencia de ERC en la institución, 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 y comorbilidades entre otros (1,33,34,35). En este trabajo se encontró presencia de estos factores predisponentes, pero su diseño no permite cuantificar la magnitud de la asociación, por lo que al no haber comparadores sin infección por ERC, no se puede establecer factores de riesgo como tal. La elevada prevalencia de dispositivos médicos invasivos como catéter venoso central, sonda vesical y tubo oro-traqueal que se encontró en este estudio, se correlaciona con trabajos anteriores (3) y se asocia a un mayor riesgo de colonización bacteriana. De igual manera, una estancia hospitalaria prolongada constituye un factor de riesgo para

este tipo de infecciones. En concordancia, este trabajo evidencio una estancia hospitalaria prolongada (39,87 días), al compararla con el promedio institucional, dato similar al reportado por Cuervo et al., en cuya serie encontraron un promedio de 31.13 días de estancia hospitalaria. Por otra parte, se considera que juega un papel importante la presión de selección de antibióticos, encontrando antecedente de uso de antibióticos en los últimos 3 meses en el 30% de pacientes y de antibioticoterapia previa al diagnóstico microbiológico la gran mayoría de pacientes de este estudio (97%), considerando ello un factor de riesgo importante para la selección de patógenos multi-drogorresistentes, dado que constituye un factor de presión selectiva de resistencia, lo que favorece la aparición de ERC.

En esta serie, casi 2 de cada 3 pacientes requirieron hospitalización en la unidad de cuidado intensivo, lo que puede a ser a la vez causa y consecuencia de infecciones por multirresistentes. Causa por cuanto la estancia en servicios críticos como la Unidad de Cuidado Intensivo ha sido identificado como factor predisponente para infecciones por microorganismos multirresistentes, dada su frecuencia en estos servicios, como ha sido demostrado en diferentes estudios (8,9,12) algunos de los cuales han establecido la estancia en UCI como factor de riesgo (33,34). Consecuencia por cuánto se ha asociado la presencia de este tipo de microorganismos con una evolución tórpida y desenlaces clínicos desfavorables (32,36,52). Más de la mitad (58,7%) de los pacientes ingresaron al hospital remitidos de otras instituciones prestadoras de salud, lo cual también constituye un factor de riesgo asociado a este tipo de infecciones(13,14).

Los principales factores predisponentes asociados a mortalidad descritos en la literatura son la edad, la gravedad de enfermedad subyacente, presentar patologías neoplásicas, trasplante de órgano sólido, ventilación mecánica, una condición de sepsis severa o choque séptico, uso de terapia antibiótica inapropiada y la no erradicación microbiológica o el no control del foco infeccioso, entre otros (12,13,36-38). En este trabajo se evidenció una asociación entre mortalidad y la condición de tener una patología neoplásica, la condición de

sepsis y choque séptico y el Score de SOFA, en concordancia con lo descrito en la literatura (12,36). Algunos trabajos previos sin embargo, consideran que el rol patogénico de estas bacterias es su asociación con infecciones difíciles de tratar más que por la producción específica de factores de virulencia(14).

En contraste con la estancia en UCI de la mayoría de pacientes (hasta el 66% de casos), el número de eventos en ese servicio fue menor (n=16). Se encontró una elevada carga de comorbilidad en el estudio de acuerdo al índice de Charlson, al igual que un promedio de estancia hospitalaria mayor al compararlo con la media del hospital (39,87 vs 5,9 días), características también estudiadas previamente por Tumbarello et al (12). La mayoría de los pacientes no estaban infectados al ingreso a la institución de acuerdo con los diagnósticos de ingreso por lo que un componente importante de estas infecciones corresponde a origen nosocomial. La presencia de dispositivos invasivos, principalmente catéter venoso central y catéter urinario, fue frecuente en estos pacientes, al igual que la necesidad de ventilación mecánica invasiva. La morbimortalidad asociada a este tipo de infecciones fue significativa. Más de la mitad de pacientes (58,7%) cursaron con sepsis o choque séptico, con una media de SOFA de 4,8. Como se mencionó previamente, la mortalidad fue de 36,7%, y fue mayor en el grupo de pacientes oncológicos (58,3%), Sépticos (31,3%) ó con choque séptico (76,7%). Este aumento de la mortalidad en estos grupos se corrobora por descrito en otras series (3,12,36) pero debe confirmarse mediante herramientas estadísticas analíticas que permitan cuantificar la magnitud de la asociación y establecer hipótesis de causalidad.

En cuanto al tratamiento, se encontró diferentes esquemas terapéuticos utilizados en la institución, principalmente en monoterapia con tigeciclina o terapia combinada basados en polimixina B y tigeciclina solas o en asociación con una tercera molécula antimicrobiana (carbapenem, aminoglucósido, fluoroquinolona, etc.) difiere en cierta medida de las recomendaciones internacionales para el tratamiento de este tipo de patologías (39). Se encontró casos de monoterapia con fosfomicina y polimixina B. Estudios previos han documentado la asociación

entre terapia antibiótica inapropiada, inadecuada o en monoterapia y mayor mortalidad por este tipo de infecciones(11,36,64,57). Se considera pertinente la implementación de guías y protocolos de manejo de este tipo de infecciones basados en la terapia combinada con dos o tres agentes antibióticos de acuerdo con las recomendaciones internacionales, bajo el liderazgo del comité de infecciones institucional. Adicionalmente, se considera importante el fortalecimiento constante del programa de lavado de manos e higienización de manos con productos a base de alcohol, fortalecer las medidas de aislamiento de contacto y considerar la tamización de pacientes remitidos de otras instituciones prestadoras de servicios de salud.

8. Limitaciones del Estudio

- El diseño del estudio es observacional descriptivo, por lo tanto, al no contar con grupo control, carece de la posibilidad de cuantificar la magnitud de la mayoría de efectos observados como presencia de factores de riesgo, mortalidad, etc. Sin embargo se puede realizar análisis estadístico analítico al comparar subgrupos con controles internos, lo cual permite una mejor evaluación de los hallazgos, cuantificando en cierta medida la magnitud de su efecto.
- EL carácter retrospectivo de la adquisición de la información lo hace susceptible de sesgos, principalmente de memoria y registro, dado que los datos del estudio dependen de dependen de la adecuada calidad del registro primario del dato durante el diligenciamiento de la historia clínica.
- No hay confirmación genotípica en la totalidad de los casos. El estudio de biología molecular solo se realizó en una pequeña muestra de casos de ERC y no se contó con el estudio de genotipificación completo.
- El estudio está limitado a una sola institución lo cual lo hace susceptible de sesgos característicos de los estudios unicéntricos.
- Se evidenció algunos problemas de registro en las historias clínicas evaluadas, lo cual dificultó en cierta medida la adquisición de información.

9. Fortalezas del Estudio

- La información es novedosa por cuanto no existe un estudio similar en el Departamento de Nariño, la información nacional al respecto es limitada y existen controversias en cuanto al impacto de este tipo de resistencia en desenlaces y mortalidad.
- Al ser un estudio observacional no hay intervención directa sobre pacientes, lo cual lo hace un estudio seguro y de mínimo riesgo para la población.
- En las cepas que se realizó confirmación mediante biología molecular por PCR convencional o prueba rápida se confirmó la identificación correcta del microorganismo y su perfil de resistencia (mecanismo de producción enzimática tipo carbapenemasas).
- El estudio evidenció una asociación desfavorable de este tipo de resistencia y la mortalidad en relación con ciertas condiciones de riesgo.
- Se utilizó la metodología de análisis de brotes mediante gráficos de control lo que permitió la identificación de los mismos tanto a nivel institucional como en algunos servicios específicos.
- El estudio fomentó la investigación interinstitucional entre la Universidad Nacional de Colombia y el Hospital Universitario Departamental de Nariño.

10. Conclusiones y recomendaciones

10.1. Conclusiones

- Las infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos, incluyendo las productoras de carbapenemasas, son una realidad en el HUDN y constituyen un problema local, al igual que lo que sucede en el ámbito nacional e internacional.
- El comportamiento de este tipo de microorganismos en la institución es principalmente endémico, sin embargo se han presentado brotes epidémicos tanto a nivel de la institución como a nivel de algunos servicios específicos.
- La no contención de brotes por este tipo de microorganismos, favorece el posterior comportamiento endémico de los mismos, constituyendo posteriormente un riesgo mayor de infección nosocomial.
- Aunque no se identificó una relación estadística con las medidas de control de infecciones de acuerdo con la información aportada por la institución evaluada medidas por la disponibilidad de insumos para lavado de manos e higienización de manos con productos a base de alcohol, si se observó unas tasas de lavado de manos deficientes para 2013 y 2014, lo cual podría haber condicionado la aparición de brotes.
- La disponibilidad de insumos para lavado de manos e higienización de manos con productos a base de alcohol, no se correlaciona directamente con un mejor cumplimiento del lavado e higienización de manos.

- Los dispositivos médicos invasivos, una elevada comorbilidad, una estancia prolongada, las enfermedades malignas y el sobreuso/abuso de antibióticos son condiciones frecuentes en la población afectada por este tipo de microorganismos en la institución evaluada y constituyen factores de riesgo ya descritos en otros estudios.
- La mortalidad en este grupo de pacientes fue mayor, siendo condicionada por diversos factores como la presencia de enfermedades oncológicas, la condición de sepsis o choque séptico y la falla orgánica múltiple, y debe ser tomada en cuenta al hacer un abordaje de pacientes con este tipo de infecciones.
- Es necesario el desarrollo de nuevos proyectos que continúen evaluando de forma permanente esta problemática, su comportamiento en el tiempo, su impacto en cuanto a desenlaces clínicos y su magnitud, la respuesta a medidas de control de infecciones, y el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para manejar pacientes con infección por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos.
- El uso de técnicas de biología molecular, incluyendo las pruebas de PCR en tiempo real, convencionales y rápidas como PCR anidada, constituyen una herramienta muy importante para el abordaje y caracterización de los brotes por este tipo de microorganismos.

10.2. Recomendaciones

- Fortalecer las medidas de control de infecciones en la institución, incluyendo la apropiada disponibilidad de insumos de lavado de manos e higienización de manos con productos a base de alcohol, adecuados niveles de adherencia al lavado de manos y políticas institucionales de seguridad del paciente, entre otros.
- Fortalecer de forma continua el programa de lavado de manos e higienización de manos con productos a base de alcohol en el personal asistencial que labora en el HUDN, así como en familiares y pacientes que asisten a la institución.
- Evaluar en el hospital la presencia de factores de riesgo de no adherencia al lavado de manos e higienización de manos con productos a base de alcohol, incluyendo las barreras percibidas por el personal asistencial, para diseñar estrategias para controlarlos y de esta manera continuar el fortalecimiento continuo de esta estrategia de control de infecciones.
- Implementar un programa de identificación temprana de pacientes colonizados o infectados por ERC mediante la tamización de pacientes en riesgo o remitidos de otra institución prestadora de servicios de salud para evitar su propagación en el hospital.
- Fortalecer los programas de aislamiento de los pacientes infectados o colonizados por ERC para favorecer su contención y así evitar la aparición de nuevos brotes en el futuro.
- Establecer y fortalecer políticas de uso racional de terapia antibiótica empírica y dirigida en aras de evitar la presión selectiva de antibióticos y por ende la aparición de microorganismos multirresistentes.

- Mantener y fortalecer la estrategia de identificación adecuada de los aislamientos microbiológicos y de confirmación de sus patrones de resistencia mediante el uso de biología molecular, incluyendo el de PCR anidada.
- Implementar guías y protocolos de manejo de infecciones por ERC basados en la terapia combinada de dos o tres agentes antibióticos de acuerdo con las recomendaciones internacionales, bajo el liderazgo del comité de infecciones.
- Continuar la actualización permanente de los puntos de corte de las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos y de los registros epidemiológicos utilizados en el hospital y en el laboratorio de microbiología para evaluar y describir la resistencia a los antibióticos, de acuerdo a los criterios CLSI y EUCAST vigentes, no solo a través de la actualización del software utilizado por el analizador sino también de los paneles de sensibilidad, dadas sus implicaciones clínicas, microbiológicas y epidemiológicas, y su importancia para hacer seguimiento del fenómeno de resistencia a los antibióticos, y evaluar su comportamiento y variaciones en el tiempo.
- Fortalecer de forma continua la calidad de la historia clínica y de los registros hospitalarios, epidemiológicos, microbiológicos, farmacéuticos y estadísticos, lo cual no solo tiene implicaciones asistenciales y económicas, sino también favorece el desarrollo de estudios científicos en la institución.
- Continuar de manera permanente con el desarrollo y el fortalecimiento de la capacidad investigativa de la institución y de su personal asistencial, en aras de generar nuevo conocimiento en el área y de promover el progreso científico regional y nacional.

- Continuar con la vigilancia permanente de los perfiles epidemiológicos, microbiológicos y de resistencia locales en aras de facilitar la creación de protocolos de atención basados en la información local.
- Continuar el estudio de esta problemática global, nacional y local, dado su importante frecuencia en la institución, y sus implicaciones clínicas, epidemiológicas y económicas desfavorables.

A. Anexo: Financiación

El proyecto fue financiado por parte del Departamento de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Colombia por el proyecto de especialidades de medicina interna vigencias 2016 código 801010024595.

B. Anexo: Formato de Recolección de datos

Universidad Nacional de Colombia - Hospital Universitario Departamental de Nariño E.S.E

Descripción de casos de infección por Enterobacterias productoras de carbapenemasas en un período de 3 años (2013 a 2015) un Hospital Universitario de tercer nivel

Para aplicar en la historia clínica

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO

Número consecutivo (PARA EL ESTUDIO): _____

Iniciales del nombre del paciente:

Número de la historia clínica del paciente: _____

Número del aislamiento (IDENTIFICACIÓN LABORATORIO): _____

Fecha del aislamiento microbiológico (dd/mm/aa): _____

Nombre de la bacteria (Género - especie): _____

24. *Escherichia coli*
25. *Klebsiella pneumoniae*
26. *Klebsiella oxytoca*
27. *Salmonella choleraesuis*
28. *Enterobacter aerogenes*
29. *Enterobacter cloacae*
30. *Enterobacter spp*
31. *Serratia marcescens*
32. *Hafnia Alve*
33. *Citrobacter freundii*
34. *Citrobacter spp*
35. *Yersinia spp*
36. *Proteus mirabilis*
37. *Proteus vulgaris*
38. *Providencia rettgeri*
39. *Providencia stuartii*
40. *Morganella morganii*
41. *Shigella dysenterii*
42. *Shigella spp*

43. *Plesiomonas spp*
44. *Edwardsiella tarda*
45. *Ewingella americana*
46. Otro, cual

Tipo de origen anatómico de la muestra clínica

1. Sangre (Hemocultivos)
2. Orina (Vías urinarias)
3. Tracto respiratorio (secreción orotraqueal, lavado broncoalveolar)
4. Líquido corporal (pleural, peritoneal/ascítico, articular, LCR, otro): cuál?
5. Drenaje de colección o absceso
6. Piel y tejidos blandos
7. Espacio intraabdominal
8. Otro, cual): _____

Clasifique al paciente: Elija una opción:

Infección _____ (continúe) Colonización: _____ (descarte)

II. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Número de Historia Clínica: _____

Edad: ____ años

Sexo: M ____ F ____

Procedencia geográfica: (Municipio/Departamento/País) _____

Remitido de otra institución: _____

Fecha de ingreso: DD ____ MM ____ AA _____

Fecha de egreso: DD ____ MM ____ AA _____

Días de estancia hospitalaria: Fecha de ingreso _____ Fecha de salida _____

Servicio de Hospitalización:

- (1) Medicina interna
- (2) Cirugía general
- (3) Ortopedia
- (4) Ginecología y obstetricia
- (5) Urgencias
- (6) UCI adultos
- (7) Pensión
- (8) Contributivo

Diagnóstico principal de hospitalización: _____

Diagnóstico infeccioso: _____

Tipo de infección: _____

1. Tracto respiratorio
2. Vías urinarias
3. Piel y tejidos blandos
4. Espacio intravascular
5. Abdomen
6. Tracto gastrointestinal

7. Hueso
8. Articulación
9. Sistema nervioso
10. Otro

Desenlace al final de la hospitalización: Vivo_____ Muerto _____
 Remitido_____ Desconocido _____
 Fecha de fallecimiento: _____
 Causa de mortalidad: _____

III. VARIABLES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS AL MOMENTO DE PRESENTAR O INFECCIÓN Ó EL AISLAMIENTO

1. FC: <60___ 61-99:___ >100:_____
2. FR: <20___ >20_____
3. TAM: <65___ >65_____
4. T (°C): 38-39___ >39_____
5. Saturación por oximetría (FiO2 21%): <88%___ >89%_____
6. Glasgow <8___ 9-12___ >13_____
7. Diagnóstico topográfico infeccioso presuntivo (por anamnesis y examen físico):
 1. Respiratorio_____
 2. Digestivo_____
 3. Urinario_____
 4. Asociado a catéter central o periférico_____
 5. SNC_____
 6. Tejidos blandos_____
 7. Bacteriemia primaria_____
 8. Otra infección_____ Cuál? _____
 9. Desconocida_____
8. Diagnóstico infeccioso confirmado por cuadro clínico, radiológico, serológico o microbiológico? Sí___ Cuál? _____ No_____
9. Dispositivos médicos:
 - (1) Sonda vesical Sí___ No_____
 - (2) Catéter venoso central Sí___ No_____
 - (3) Intubación orotraqueal Sí___ No_____
 - (4) Catéter PiCCO Sí___ No_____
 - (5) Nefrostomía Sí___ No_____
 - (6) Gastrostomía Sí___ No_____
 - (7) Catéter de hemodiálisis Sí___ No_____
 - (8) Catéter de diálisis peritoneal Sí___ No_____
 - (9) Otro
10. Condición de sepsis
 - (1) No sepsis

- (2) Sepsis
- (3) Choque séptico

Puntaje SOFA: _____

11. Soportes sistémicos / fisiológicos

- (1) Vasopresor
- (2) Vasodilatador
- (3) Inotrópico
- (4) Ventilatorio
- (5) Terapia de reemplazo renal
- (6) Nutrición enteral
- (7) Nutrición parenteral
- (8) Otro: cual

12. Comorbilidades:

- 1. Diabetes: Sí___ No___
- 2. Cirrosis hepática: Sí_____ No_____
- 3. Falla cardíaca: Sí_____ No_____
- 4. Enfermedad renal crónica: Sí_____ No_____
- 5. Lesión renal aguda: Sí_____ No_____
- 6. Hipertensión arterial: Si_____ No_____
- 7. Patología cardíaca: Sí_____ No_____ cual_____
- 8. Patología pulmonar: Sí_____ No_____ cual_____
- 9. Patología cerebrovascular: Sí_____ No_____ cual_____
- 10. Otra Patología renal: cuál?
- 11. Otra patologías crónicas: Sí_____ No_____ cual(es): _____

- 12. Neoplasia Solida Sí_____ No_____ Cual _____
- 13. Neoplasia Hematológica: Sí_____ No_____ Cual _____
- 14. Exposición a esteroides: Sí_____ No_____ Cual _____
- 15. Exposición a otros inmunosupresores: Sí_____ No_____ Cual _____
- 16. Tratamiento antineoplásico: Sí_____ No_____
- 17. Trasplante de órgano: Sí_____ No_____ cual_____
- 18. Infección por VIH/SIDA
- 19. Cirugía mayor
- 20. Antecedente de Trauma

13. Índice de Comorbilidad de Charlson

- (1) >3 Alta comorbilidad
- (2) <2 baja comorbilidad

14. Necesidad de ingreso a UCI: Sí_____ No_____

15. Qué Antibiótico(s) recibió durante su hospitalización

16. Familia de Antibiótico(s) recibido(s)

- (1) Betalacámicos
 - Penicilinas
 - Cefalosporinas
 - Monobactámicos

- Carbapenems
- Inhibidores de betalactamasas
- (2) Aminoglucósidos
- (3) Fluorquinolonas
- (4) Gliciliclinas
- (5) Otros: ¿cuál?

IV. Medida de control

1. Tipo de aislamiento

Para aplicar en los registros hospitalarios y base de datos del proyecto

- Número de infecciones por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas durante la serie: Mes - Semestre – Año
- Número de egresos hospitalarios durante la serie: Mes - Semestre – Año
- Promedio de estancia hospitalaria por serie
- Número de casos esperados por mes
- Numero de brotes epidémicos identificados
- Fecha de inicio del brote
- Duración del brote
- Identificación y descripción de las medidas de control de infecciones implementadas en el HUDN
- Fecha de inicio de las medidas de control de infecciones implementadas en el HUDN
- Duración de las medidas de control de infecciones implementadas en el HUDN

Nombre de quien diligencia: _____

Firma de quien diligencia: _____

Fecha en la que se diligencia la información DD____ MM____ AA_____

Bibliografía

1. Oteo J, Campos J. Uso de quinolonas y resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(4):201–3.
2. González L, Cortés JA. Revisión sistemática de la farmacoresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. *Biomédica.* 2014;34:181–97.
3. Cuervo SI, Sánchez R, Gómez-Rincón JC. 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(1):170–80.
4. Edna Catering R, Sandra Yamile S, Aura Lucía L, Carlos Á, Narda O, Alberto V, et al. Diseminación de *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC-3 en hospitales de Bogotá durante un periodo de tres años. *Biomédica* [Internet]. 2014;34:224–31. Available from: [/scielo.php?script=sci_arttext&pid=&lang=pt](#)
5. Instituto Nacional de Salud. Circulación de carbapenemasas tipo Nueva Delhi Metallo- β -lactamasa (NDM) en Colombia. Bogota, Colombia: Dirección de Redes en Salud Pública (DRSP) Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia (SLNR) Laboratorio de Microbiología; 2014.
6. Pacheco R, Osorio L, Correa AM, Villegas MV. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen bla KPC en hospitales de Colombia. *Biomédica.* 2014;34(1):81–90.

7. Pedro Martinez, Liliana Sanchez SM. Letter to the Editor from two clinics from Villavicencio , Colombia. *Braz J Infect Dis.* 2011;8(1):100–1.
8. Hernández-Gómez C, Blanco VM, Motoa G, Correa A. et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica* 2014;34(Supl.1):91-100.
9. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6344–7.
10. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1170–5.
11. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):654–63.
12. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):943–50.
13. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect [Internet]. Elsevier Masson SAS;* 2014;44(2):51–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.11.007>
14. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791–8.
15. Pang F, Jia XQ, Wang B, Li YH, Zhao QG. Control of an outbreak due to orthopedic infections caused by Enterobacteriaceae producing IMP-4 or

- IMP-8 carbapenemases. *Pathol Biol.* 2014;62(3):152–5.
16. Woodford N, Tierno PM, Young K, Tysall L, Palepou MI, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Producing a New Carbapenem-Hydrolyzing Class A β -Lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4793–9.
 17. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de la salud. Módulo III : información para gerentes y personal directivo. 2012 p. 4–60.
 18. Bell M, Memish ZA, Murphy C, Paton S, Seto WH, Yagui M et al. Report of the second meeting, Informal Network on Infection Prevention and Control in Health Care, Geneva, Switzerland, 26-27 June 2008. In: Core components for infection prevention and control programmes [Internet]. Geneva, Switzerland.: World Health Organization. Epidemic and Pandemic Alert and Response; 2008. p. 33. Available from:
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/69982>
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69982/1/WHO_HSE_EPR_2009.1_eng.pdf?ua=1
 19. Gonzalez MPHID. Criterios para la notificación de infecciones asociadas al cuidado de la salud al subsistema de vigilancia epidemiológica en Bogotá. SeERCTaria distrital de salud Bogotá D.C 2011 p. 3–8.
 20. Calderón LAT. El sistema de salud en colombia. Cuarto foro Plan Desarrollo [Internet]. 2011;1–8. Available from:
http://salud.univalle.edu.co/pdf/plan_desarrollo/documento_previo_4to_foro.pdf
 21. Larraniaga López WR. Acta audiencia rendición de cuentas. In: Hospital Universitario Departamental de Nariño. San Juan de Pasto; 2013. p. 1–4.
 22. Paterson DL. Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med* [Internet]. 2006;119(6):S20–8. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934306003445>

23. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1(DEC):1–7.
24. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2010;74(3):417–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805405>
25. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. Elsevier; 2014;32(Supl 4):4–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(14\)70168-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(14)70168-5)
26. Moland ES, Hanson ND, Black J a., Hossain A, Song W, Thomson KS. Prevalence of newer β -lactamases in gram-negative clinical isolates collected in the United States from 2001 to 2002. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3318–24.
27. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2010;16:112–22. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2009.03116.x/pdf>
28. Saini A, Bansal R. Insights on the structural characteristics of NDM-1: The journey so far. *Adv Biol Chem* [Internet]. 2012;02(04):323–34. Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperDownload.aspx?DOI=10.4236/abc.2012.24040>
29. Tafur D, Villegas V. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio.* 2008;12(3):217–26.
30. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-ba J, Ruiz-garbajosa P, Horcajada JP, Luis J, et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas ~

- documento de posicionamiento de los grupos de estudio en España : GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;32(10):666–70.
31. Casellas J. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2011;30(6):519–28. Available from: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v30n6/a04v30n6.pdf>
 32. Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2009;12(5):476–81.
 33. Kofteridis DP, Valachis A, Dimopoulou D, Maraki S, Christidou A, Mantadakis E, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: A case-case-control study. *J Infect Chemother*. 2014;20(5):293–7.
 34. Gomez Rueda V, Zuleta Tobon JJ. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-case-control study. *Colomb Med*. 2014;45:54–60.
 35. 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(10):5732–5.
 36. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable Mortality Rate for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2009;30(10):972–6. Available from: <http://www.jstor.org/stable/10.1086/605922>
 37. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by oxa-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting

- of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(1):89–96.
38. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE. Trends in Antimicrobial Drug Development: Implications for the Future. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004;38(9):1279–86. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/420937>
 39. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2015;2(2):1–15. Available from: <http://ofid.oxfordjournals.org/content/2/2/ofv050>
 40. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. *European Society of Clinical Infectious Diseases*; 2012;18(5):439–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x>
 41. Infectious Diseases Society of America. The 10 × '20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;50(8):1081–3. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/50/8/1081.long>
 42. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013;56(12):1685–94. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3707426&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 43. Álvarez CA, Cortés JA, Gómez CH, Fernández JA, Sossa MP, Beltrán F, et al. Guías de práctica clínica para la prevención de infecciones intrahospitalarias asociadas al uso de dispositivos médicos. *Infectio*

- [Internet]. 2010;14(4):292–308. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939210701235>
44. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;46(1537-6591 (Electronic)):155–64. Available from:
C:\Karsten\PDFs\Infektiologie-PDFs\Infekt-2008\Spellberg et al.-The epidemic of antibiotic-resistant infections- a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America.pdf
 45. Dellit TH, Owens RC, Mcgowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis Oxford Journals*. 2007;44(2):159–77.
 46. Dellinger R, Levy M, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit Care Med* [Internet]. 2013;41(2):580–637. Available from:
<http://www.vollman.com/pdf/ersepsis.pdf>\n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941>\n<http://link.springer.com/article/10.1007/s00134-012-2769-8>
 47. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* [Internet]. 2003;31(0090-3493 (Print)):1250–6. Available from: C:\Karsten\PDFs\Infektiologie-PDFs\Infekt-2003\Levy et al.-2001 SCCM ESICM ACCP ATS SIS International Sepsis Definitions Conference.pdf
 48. 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* [Internet]. 2016;315(8):801–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903338>

49. World Health Organization. Infection control standard precautions in health care. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. World Heal Organ. 2006;1–2.
50. López-herrera JR, Méndez-cano AF, Bobadilla-espinosa RI. Infecciones nosocomiales , mortalidad atribuible y sobre estancia hospitalaria. Medigraphic. 2012;20(2):85–90.
51. Adrianz D, Arbizu A, Ortiz J, Samalvides F. Mortalidad por bacteriemia causada por Escherichia coli y Klebsiella spp. productoras de beta lactamasas de espectro extendido: Cohorte retrospectiva en un hospital de Lima, Per?? Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(1):18–25.
52. Pop-Vicas A, Opal SM. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. Virulence [Internet]. 2014;5(1):206–12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3916376&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Robert J. Guidos. BAD BUGS, NO DRUGS As Antibiotic Discovery Stagnates ... A Public Health Crisis Brews. Infectious Diseases Society of America. New York; 2004;(July):1–37.
54. Talbot GH, Bradley J, Edwards Jr. JE, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. ClinInfectDis [Internet]. 2006;42(1537-6591 (Electronic)):657–68. Available from: C:\Karsten\PDFs\Antibiotika-PDFs\Anti-2006\Talbot et al.- Bad bugs need drugs- an update on the development pipeline.pdf
55. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(1):1–12.

56. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class a carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(8):2880–2.
57. Oliveros Navarro A, Uribe N, Sierra P, Jaimes F, González JM. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. *Infectio* [Internet]. SECOT; 2015;19(xx):60–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0123939214000708>
58. Gomes IC, Mingoti SA, Oliveira CDL. A novel experience in the use of control charts for the detection of nosocomial infection outbreaks. *Clinics* [Internet]. 2011;66(10):1681–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322011001000004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
59. Pittet D. Improving Adherence to Hand Hygiene Practice: A Multidisciplinary Approach. *Emerg Infect Dis J - CDC* [Internet]. 2001;7(2):234–40. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/7/2/70-0234_article
60. Larson E, Goldmann D, Pearson M, Boyce JM, Rehm SJ, Fauerbach LL, et al. *Measuring Hand Hygiene Adherence: Overcoming the Challenges*. Oakbrook Terrace, Illinois; 2009.
61. Vincent JL, Martinez EO, Silva E. Evolving Concepts in Sepsis Definitions. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011;23(1):29–39.
62. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(17):1629–38. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1415236> \n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25776936>
63. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging health*. 2013;9(5):1–15.

64. González AL, Leal AL, Cortés JA, Sánchez R, Barrero LI, Castillo JS, et al. Efecto del tratamiento antibiótico inicial adecuado sobre la mortalidad en pacientes en estado crítico con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. *Biomédica*. 2014;34(1):58–66.
65. CDC. Principles of Epidemiology: Lesson 1, Section 10|Self-Study Course SS1978|CDC [Internet]. Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Third Edition An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics. 2012 [cited 2016 Jun 12]. Available from: <http://www.cdc.gov/ophss/csels/dsepd/ss1978/lesson1/section10.html>