

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**“Documento técnico para la contención de
transmisión de infecciones asociadas a
resistencia a carbapenémicos”**

Julia Rocio Recalde Reyes

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2019

“Documento técnico para la contención de transmisión de infecciones asociadas a resistencia a carbapenémicos”

Julia Rocio Recalde Reyes

Informe de pasantía presentada como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Medicina Interna

Directora:

Esp. Sandra Milena Corredor

Ministerio de Salud y protección Social

Referente de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud -IAAS - y resistencia
antimicrobiana -RAM- Ministerio de Salud y Protección Social

Codirector:

Esp. Hugo Alberto Fajardo

Profesor Asociado - Departamento de Medicina Interna

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2019.

Dedicatoria

A mi madre quien ha sido la luz en mi vida, a mis hermanas compañeras de camino y a mi familia presente en todo momento.

A la educación pública y de calidad, que permitieron realizar mis estudios en todos los momentos de mi vida, a la universidad y al programa de Medicina Interna por formar médicos comprometidos con la sociedad.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia y al Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia que permitieron mediante el convenio entre las instituciones la realización de la pasantía para el desarrollo de este documento.

Resumen

La resistencia a los antibacterianos es un problema de salud pública asociada al mal uso de los antimicrobianos o al abuso de los mismos que pone en peligro la vida de las personas y genera sobrecostos al sistema de salud, de allí que sea muy importante trabajar en el desarrollo e instauración de políticas de salud pública que permitan realizar vigilancia de esta problemática, identificación de factores de riesgo y estrategias dirigidas a la contención de carbapenemasas para evitar la transmisión cruzada intra e interhospitalaria. Esta pasantía, realizada en virtud del convenio 237 de 2007 y del acuerdo 033 de 2008 del Consejo Superior Universitario de la Universidad Nacional de Colombia, permitió revisar la temática a profundidad para plantear el problema, realizar una revisión sistemática de literatura, y permitir la construcción de las recomendaciones técnicas que podrían ser usadas en la práctica clínica. La pasantía es un recurso adicional dentro de la formación personal, en este contexto para el internista, permitiendo mayor comprensión de los mecanismos de resistencia bacteriana y profundización en el conocimiento de las bacterias productoras de carbapenemasas, así como en estrategias efectivas para su contención. Se considera la realización los productos derivados de esta pasantía se dio cumplimiento a los objetivos propuestos en este trabajo de grado.

Palabras clave: *Enterobacteriaceae* Resistentes a los Carbapenémicos, Salud Pública, Transmisión, Recomendaciones técnicas.

Abstract

Antibacterial resistance is a public health problem associated with the wrong use of antimicrobials which puts people's life in danger and generates over costs to the health system, hence it is very important to work on the development and establishment of Public health policies that allow surveillance of this problem, identification of risk factors and strategies aimed at the containment of carbapenemases to avoid intra and interhospital cross-transmission. This internship, carried out under agreement 237 of 2007 and of agreement 033 of 2008 of the "Consejo superior universitario" of the Universidad Nacional de Colombia, allowed us to extensively review the topic to raise the problem, carry out a systematic review of the structure, and allow the construction of technical recommendations.

They could be used in clinical practice, it also raises the need to build a clinical practice guideline in the future. The internship is an additional resource within the personal training, in this context for the internist, allowing greater understanding of the mechanisms of bacterial resistance and deepening the knowledge of the bacteria producing carbapenemases, as well as effective strategies for their containment. The products created during the internship met the objectives proposed during this thesis

Keywords: Enterobacteriaceae Resistant to Carbapenems, Public Health, Transmission, Technical Recommendations

Contenido

Pág.

Resumen	IX
Lista de tablas	XIII
Introducción	15
1 Objetivos	16
1.1 Objetivo general.....	16
1.2 .Objetivos específicos.....	16
2. Desarrollo de la pasantía	17
2.1 Proceso de selección de la tematica	18
2.2 Ministerio de Salud y protección Social de Colombia y la conformación del grupo	19
2.3 Desarrollo de la pasantia.....	20
2.4 Criterios de evaluación:.....	22
3 Análisis	25
3.1 Cumplimiento de objetivos	25
3.2 Dificultades.....	26
4 Conclusiones y recomendaciones	29
4.1 Conclusiones)	29
4.2 Recomendaciones	30
A. Anexo: Aprobación ministerio para realizar revisión sistemática de la literatura Certificación de avance satisfactorio en pasantía	31
B. Anexo: Nota parcial de pasantía	33
C. Anexo: Medidas de prevención y control para infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas: una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis	35
D. Anexo: Propuesta circular	107
E. Anexo: Lineamiento táctico y operativo de la estrategia de contención de enterobacterias productoras de carbapenemasas	137

<i>F. Anexo: Aprobación cambio de director de trabajo de grado por medio de la relatoría número 3 del 19 de marzo de 2019 Universidad Nacional de Colombia</i>	<i>193</i>
<i>G. Anexo: Certificado cumplimiento Ministerio de Salud y protección social de Colombia.</i>	<i>194</i>
<i>H. Anexo: Certificado socialización de pasantía Universidad Nacional de Colombia.</i>	<i>196</i>
<i>Bibliografía</i>	<i>197</i>

Lista de tablas

Tabla 2-1 Propuesta pasantía Ministerio Salud.....	17
Tabla 2-2: Actividades y los criterios de evaluación.....	22

Introducción

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud “OMS”, la resistencia a los antibióticos se define como la habilidad de los microbios a resistir al efecto del medicamento, y como consecuencia el germen no muere o no se afectan sus procesos de reproducción (1); este fenómeno se considera como una problemática de salud pública a nivel mundial que lleva a estancias hospitalarias prolongadas, incremento en costos de la atención en salud, disminución en calidad de vida, aumento de tasas de morbilidad y mortalidad. Esta situación no es ajena a nuestro País(2)(3).

La tendencia de la evolución intrahospitalaria hacia la resistencia microbiana a diferentes moléculas, ha virado de un predominio de grampositivas a gramnegativas representando esta última el 30% de las infecciones asociadas al cuidado de la salud a nivel mundial. (4)(5)(6)(7). El favorecimiento al crecimiento de bacterias gramnegativas con diversos mecanismos de resistencia (bombas de expulsión, porinas, sobreexpresión del blanco terapéutico, modificación enzimática como betalactamasas o carbapenemasas) se ha evidenciado con mayor frecuencia para la familia de las Enterobacterias (8)(9).

En consecuencia de lo anterior, el desarrollo de multiresistencia no solamente debe abordarse desde la perspectiva de la búsqueda de nuevas moléculas, sino también de un enfoque que permita establecer una atención especial, instauración de políticas de salud pública para evitar la diseminación de carbapenemasas, planes de educación para el conocimiento de este tipo de microorganismos, estrategias de manejo encaminadas al ahorro de antimicrobianos según la localización de la infección y evitar transmisión cruzada a pacientes en riesgo(10). En este sentido la participación en el desarrollo de este documento en modalidad de pasantía con el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, contribuye en la formación integral de un especialista en el área de la Medicina Interna, permite al profesional la identificación de factores de riesgo, el planteamiento de políticas de identificación y la contención de transmisión de infección por este tipo de gérmenes productores de carbapenemasas

1 Objetivos

1.1 Objetivo general

Desarrollar el documento técnico para la estrategia general de contención de transmisión de infecciones asociadas a resistencia a carbapenémicos.

1.2 .Objetivos específicos

Realizar una revisión de la literatura para conocer el problema de la resistencia de las enterobacterias, los mecanismos por los cuales son resistentes a carbapenémicos. de producción de carbapenemasas.

Realizar una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis en las bases de datos PUBMED/MEDLINE, EMBASE y BIREME/LILACS las recomendaciones con mejor nivel de evidencia para llevar a contención de carbapenemasas en la actualidad.

Plantear estrategias adoptadas al sistema de salud colombiano para la contención de carbapenemasas.

Diseñar un instrumento bibliográfico para contemplar el problema de la resistencia bacteriana en las enterobacterias y definir las estrategias de contención a la resistencia a carbapenémicos en el medio hospitalario.

2. Desarrollo de la pasantía

Se realizó un acercamiento inicial vía electrónica en donde se mostró el interés por realizar el trabajo de grado con el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y Protección Social de Colombia, de forma inicial el acercamiento se realizó con la coordinación del grupo de enfermedades emergentes, reemergentes y desatendidas, de la subdirección de enfermedades transmisibles de la dirección de promoción y prevención a la cual se asistió en compañía de 4 residentes interesados en realizar este tipo de trabajo. Por parte de grupo de gestión integral de enfermedades emergentes re-emergentes y desatendidas, se expuso la necesidad de la creación de los documentos en mención en la tabla 2-1, según su área de interés.

Tabla 2-1 Propuesta pasantía Ministerio Salud

	PROFESIONAL PASANTE 1 y 2	PROFESIONAL PASANTE 3 y 4
Eje Temático	Infección Respiratoria Aguda	Infecciones Asociadas a la Atención en Salud
Producto	Documento técnico con análisis sobre uso de antiviral Oseltamivir en pacientes con ESI en Bogotá.	Documento técnico que describa la estrategia nacional de contención de carbapenemasas.
Actividades	<ul style="list-style-type: none"> - Generar plan de trabajo para proceso de investigación en Infección respiratoria Aguda. - Realizar la revisión de literatura para la región de las américas sobre uso de Oseltamivir en pacientes con sospecha de Influenza. - Hacer búsqueda y análisis de fuentes 	<ul style="list-style-type: none"> - Generar plan de trabajo para proceso de investigación en Infecciones Asociadas a la Atención en salud y resistencia Antimicrobiana. - Realizar la revisión de literatura sobre los hallazgos relacionados a las carbapenemasas y sus diferentes mecanismos de

	<p>primarias y secundarias sobre uso de Oseltamivir en una población definida de Bogotá.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apoyar técnicamente al grupo IRA en la gestión del conocimiento en talento humano en salud para prevención, manejo y control de la IRA en población adulta. - Apoyar técnicamente en eventos de contingencia por Influenza con soporte de literatura. - Presentar avances mensuales de acuerdo con cronograma y necesidad de programa. 	<p>acción descritos en países de la región.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apoyar técnicamente la construcción de la estrategia nacional de contención de resistencia de carbapenemasas. - Apoyar los procesos de asistencia técnica en el marco del programa nacional de prevención, manejo y control de las IAAS y RAM. - Apoyar técnicamente en eventos de contingencia por IAAS y RAM con soporte de literatura. - Presentar avances mensuales de acuerdo con cronograma y necesidad de programa.
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.1 Proceso de selección de la temática

Dado que finalmente después del conocimiento de las actividades a realizar por parte de los interesados en la pasantía, solo uno ratifico el interés en la misma, en una nueva reunión con la coordinadora del grupo de enfermedades emergentes, reemergentes y desatendidas de la subdirección de enfermedades transmisibles perteneciendo a la dirección de promoción y prevención del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia se definió principal interés por resistencia antimicrobiana -RAM- y la necesidad de la revisión de temática para la creación de las recomendaciones técnicas de contención de carbapenemasas.

2.2 Ministerio de Salud y protección Social de Colombia y la conformación del grupo

El ministerio de salud y protección social de Colombia es uno de los 17 ministerios en funcionamiento con el actual gobierno, como objetivos, dentro del marco de sus competencias, se encuentra formular, adoptar, dirigir, coordinar, ejecutar y evaluar la política pública en materia de salud, salud pública, y promoción social en salud, y participar en la formulación de las políticas en materia de pensiones, beneficios económicos periódicos y riesgos profesionales, lo cual se desarrollará a través de la institucionalidad que comprende el sector administrativo. Tiene dentro de su organización, el viceministerio de salud pública y prestación de servicios (funciones establecidas en el decreto 4107 del 2011, artículo 15) en donde se encuentra la dirección de promoción y prevención (funciones establecidas en el decreto 4107 del 2011, artículo 16) dentro de las cuales se encuentra la subdirección de enfermedades transmisibles (funciones establecidas en el decreto 4107 del 2011, artículo 17), uno de sus componentes es el grupo de gestión integrada de enfermedades emergentes, reemergentes y desatendidas, grupo al cual pertenece la realización de las actividades propuestas. De forma inicial, con el inicio de la propuesta se definió el grupo de integrantes involucrados en el convenio docente asistencial, modalidad pasantía, así:

Tutor pasantía ministerio de Salud y Protección social de Colombia: Luisa Fernanda Moyano Ariza. Bact, Esp., MSc., Coordinadora Grupo Enfermedades emergentes, reemergentes y desatendidas, Subdirección de Enfermedades transmisibles, Dirección de Promoción y Prevención- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y Protección Social de Colombia.

Referente de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud - IAAS - y resistencia antimicrobiana -RAM- Ministerio de Salud y Protección Social: Dra. Sandra Milena Corredor Suarez. Medica epidemióloga Ministerio de salud y protección social

Subdirección de enfermedades transmisibles del Ministerio de Salud y protección social José Alejandro Mojica. Pediatra del Hospital Militar central de Bogotá. Infectólogo Pediatra Universidad Nacional de México.

2.3 Desarrollo de la pasantía

Se realizó el planteamiento inicial de la propuesta de la pasantía inicialmente revisada por el grupo previamente conformado en el ministerio, con correcciones al mismo, con su aprobación, se presentó la propuesta al comité asesor de carrera, se definió el anteproyecto denominado “Documento técnico para la contención de transmisión de infecciones asociadas a resistencia a carbapenémicos”, revisado de forma inicial en la relatoría número 14 del 13 de Julio de 2018, con indicación de correcciones al proyecto, y finalmente después de realizar las mismas, aceptado mediante la relatoría número 16 del 23 de Julio de 2018. Durante este tiempo se complementarios los requisitos adicionales frente al ministerio para aprobación de la pasantía, así como también fueron expuestos a comité de ética médica de la Universidad Nacional de Colombia. En este último se puso a consideración que de acuerdo a la resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen “las normas científicas técnicas y administrativas para la investigación en salud y en de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos cuyo objetivo es prevalecer el respeto a la dignidad y protección de derechos y bienestar” aclarando que la pasantía a desarrollarse no pretende realizar una fase experimental por tanto no se definió la necesidad de realización de consentimiento informado; la pasantía pretende la revisión de estudios de impacto a nivel mundial estos se usarán en la generación de un documento para la contención de carbapenemasas, en este caso dado la no intervención o modificación de variables fisiológicas, psicológicas o sociales, por lo que se consideró que el impacto de la pasantía es bajo riesgo. Este documento fue valorado por el comité en mención, mediante el acta de evaluación número 013-235-18 del 14 de septiembre de 2018, indicando que el proyecto no presenta dilemas éticos por tanto el comité emitió un concepto aprobatorio para el mismo.

Se inicio la construcción de los documentos desde el momento de aprobación de la pasantía, realizó revisión extensa para plantear problemática, se realizaron reuniones múltiples personales y a través de medios electrónicos con la referente de infecciones asociadas a la atención en Salud - IAAS - y resistencia antimicrobiana -RAM- del ministerio de salud y protección social, la doctora Sandra Milena Corredor Suarez, con las cuales se revisaron los puntos más importantes a aclarar en cuanto a las recomendaciones técnicas para contención de carbapenemasas, gracias a lo cual se generó la pregunta PICO para la realización de la revisión sistemática de la literatura. Se realizó un nuevo

protocolo para desarrollo de revisión sistemática de la literatura denominada “MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL PARA COLONIZACIÓN O INFECCIÓN POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA”, protocolo que fue sometido a la aprobación por parte del grupo de gestión integral de las enfermedades emergentes re-emergentes y desatendidas del ministerio de salud y protección social de Colombia, con concepto aprobatorio – Anexo A-

En este momento se realizó una presentación de los avances iniciales tanto al ministerio como al programa de medicina interna, a través del codirector del trabajo de grado Hugo Fajardo. El ministerio de salud y trabajo social emitió una nota parcial frente a la pasantía como avance satisfactorio – Anexo B -

La revisión sistemática de la literatura, tuvo participación de un independiente, el resultado del mismo fue sometido a conceptos por parte del codirector del trabajo de grado, Hugo Fajardo, docente del programa de medicina interna, se realizaron las correcciones indicadas por el docente, se remitió a segundo concepto por parte del ministerio de salud y protección social de Colombia, el documento con estas consideraciones requirió una segunda corrección y nueva valoración, con un tercer concepto se realizó el envío del documento final. Adicionalmente se realizó una revisión externa por parte de infectología, los doctores Luis Carlos Agudelo y Sandra Valderrama, quienes revisan documento y realizan una serie de preguntas que se aclaran en la discusión de este documento – Anexo C-, algunas otras se adicionan al documento del lineamiento técnico.

Teniendo en cuenta los anteriores y según la estructura de las circulares nacionales, se dio claridad a aquellas condiciones válidas para Colombia, se estas requirieron varias modificaciones en medida de las recomendaciones realizadas por parte del Instituto Nacional de Salud, mediante información remitida a la referente de infecciones asociadas a la atención en Salud - IAAS - y resistencia antimicrobiana -RAM- del Ministerio de Salud y Protección Social, así como el departamento de Aseguramiento en salud, riesgos laborales y pensiones, con las cuales en forma de numerales a cada ítem, se listaron las recomendaciones, a este documento se le denominó Anexo D.

Finalmente, se realiza el documento denominado “LINEAMIENTO TÉCNICO Y OPERATIVO DE LA ESTRATEGIA DE CONTENCIÓN DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS” en donde se documenta la información bibliográfica de las recomendaciones principales -Anexo E-, se dejan las definiciones operativas a usarse, se da uso a los documentos del ministerio, instituto nacional de salud

de Colombia, así como a documentación de la Asociación Colombiana de infectología. Con esto se da cumplimiento al desarrollo del total de la pasantía, y se emite el certificado de cumplimiento por parte del Ministerio de Salud y protección social de Colombia.

Los documentos realizados durante la pasantía, fueron creados bajo la tutoría y figura de esta pasantía y por tanto quedan a su disposición para modificación y publicación por la entidad, sin embargo se establece una autoría compartida.

La documentación pretende ser revisada se someterá a conceptos de diferentes procesos, incluyendo aseguramiento en el ministerio en conjunto con el Instituto Nacional de Salud, y un grupo de expertos pertenecientes a la asociación Colombiana de Infectología – ACIN – los cuales serán asignados por el ministerio, una vez se definan las correcciones pertinentes, y a los acuerdos entre las partes se definirá si es susceptible a publicación y divulgación, lo cual corresponde al ministerio a través de los medios y las estrategias que se consideran correctas y válidas por los mismos y no hacen parte de los objetivos planteados para esta pasantía.

2.4 Criterios de evaluación:

Previamente en la propuesta de pasantía se habían planteado las actividades y los criterios de evaluación de la misma, en la tabla 2-2 se exponen datos de cumplimiento de las metas propuestas por el director para dar aprobación de culminación de la pasantía

Tabla 2-2: Actividades y los criterios de evaluación

Actividad	Meta	Cumplimiento
Elaboración de informes preliminares	<p>El estudiante deberá entregar mínimo un informe escritos de los avances realizados en su proceso.</p> <p>Informe de la entidad: la entidad deberá certificar que el estudiante cumplió con las actividades encomendadas, con el fin de que dicho informe sirva de insumo para la calificación final emitida por el supervisor.</p>	<p>En este caso el primer informe presentado sirvió como calificación parcial de la pasantía, con calificación de avance satisfactorio, como se mencionó previamente este se adjuntó como Anexo B.</p>

Tabla 2-2: (Continuación)

Actividad	Meta	Cumplimiento
Informe final o extensión	<p>El documento final de la asignatura Trabajo de grado en la modalidad Pasantía, tendrá como límites mínimo y máximo en extensión entre diez mil (10.000) y veinte mil (20.000) palabras excluyendo bibliografía. Estructura mínima: Descripción de la entidad en donde se realiza la actividad de pasantía (campo de trabajo, naturaleza jurídica, estructura organizacional, población objetivo). Presentación teórica/conceptual del significado de la actividad de pasantía como experiencia práctica de la pasante, desde el punto de vista de la formación profesional. Descripción y análisis de las problemáticas que enfrenta la entidad en la cual se inserta la pasantía. Descripción del trabajo realizado en la pasantía con análisis de los aportes hechos a la solución de los temas o problemas trabajados. Igualmente se deberá realizar una presentación de los resultados del trabajo de pasantía y los impactos que se pretende con una política nacional, así como en la formación del estudiante. Conclusiones y recomendaciones. Bibliografía. Normas técnicas para la presentación: Las establecidas para las publicaciones asociadas al Área Curricular de la Facultad de Medicina, se realizará además una copia en medio digital como trabajo final para el repositorio de la Universidad Nacional de Colombia.</p>	<p>Este documento corresponde al documento final de pasantía, si bien se había planteado un máximo de 20000 palabras estas fueron superadas debido a la extensión alcanzada por los anexos. El documento contiene la descripción de la entidad, su organigrama y la conformación del grupo que dio lugar a este documento. Se hace la descripción de la problemática que llevo al desarrollo de esta pasantía y la descripción de los recursos usados, así como la descripción de las actividades realizadas. Se realizo la presentación de estos temas frente a la directora el día 18 de octubre de 2019, con el cual se realizaron las correcciones necesarias y la construcción de este documento para ser anexado al repositorio de la Universidad Nacional de Colombia</p>

Tabla 2-2: (Continuación)

Actividad	Meta	Cumplimiento
Presentación teórica/conceptual	Se socializará el significado de la actividad de pasantía como experiencia práctica de la estudiante, desde el punto de vista de la formación profesional y construcción de la política de salud pública teniendo en cuenta los objetivos de la misma y el desarrollo de las actividades propuesto con la obtención del producto final que será entregado tanto al ministerio de salud como a la Universidad Nacional de Colombia.	La socialización se realizó el día 18 de octubre 2019, en el ministerio de salud y protección social, después de lo cual se obtuvo el acta de cumplimiento de entrega de producto– Anexo G.
Presentación de los resultados del trabajo de pasantía	El estudiante presentará el producto de su pasantía y compartirá la experiencia de esta actividad y sus impactos en las entidades que participaron en el convenio (Universidad Nacional- Ministerio de Salud y Protección Social).	La socialización se realizara el día 4 de diciembre de 2019, con acta número– Anexo H.

Como se mencionó previamente se realizó una socialización frente a la directora del proyecto el día 18 de Octubre de 2019, frente a la cual se dieron una serie de correcciones que fueron entregadas al ministerio el día miércoles 20 de Noviembre, con lo cual se dio un certificado de acta de terminación y cumplimiento de la misma en cuanto a las horas propuestas de actividades (480 horas) y la entrega del producto final de pasantía, el mismo se anexa a este documento.

3 Análisis

3.1 Cumplimiento de objetivos

Las estrategias desarrolladas por parte del grupo de trabajo permitieron el cumplimiento del objetivo general de desarrollar el documento técnico para la estrategia general de contención de transmisión de infecciones asociadas a resistencia a carbapenémicos, esto se realizó mediante el cumplimiento de los objetivos específicos de revisión de literatura mundial para planteamiento del problema y el conocimiento de los aspectos relevantes frente a la resistencia en enterobacterias, la revisión sistemática de la literatura que permitió definir la estrategia multimodal para la prevención y contención de carbapenemasas, la creación del lineamiento técnico y el establecimiento de la circular.

Como competencia para el internista, el tipo de trabajo a realizarse en los diferentes grupos del ministerio de salud y protección social, permitió reforzar el concepto previamente adquirido en la formación de la necesidad de trabajo en equipo en este caso para el ministerio de salud y protección social en su papel regulador como de las sociedades científicas desde uso del conocimiento desde la evidencia para el planteamiento de estrategias válidas nacionales. Para la formación profesional permitió confrontar la estructura organizacional y las rutas de información usadas para la creación de documentos, así como las dificultades que representa su creación. Los anexos, sustentan las actividades realizadas durante la pasantía, la cual requirió el compromiso personal de la residente como parte del grupo del ministerio para la creación de la documentación.

3.2 Dificultades

Durante el proceso de construcción del protocolo, se dio el cambio de gobierno nacional y por tanto la reasignación de funciones, así como recortes presupuestales y cambio de personal dentro del ministerio de salud, el grupo inicialmente formado fue modificado, así:

Tutor pasantía ministerio de Salud y Protección social de Colombia: Referente de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud - IAAS - y resistencia antimicrobiana -RAM- Ministerio de Salud y Protección Social: Dra. Sandra Milena Corredor Suarez. Medica epidemióloga Ministerio de salud y protección social

Coordinador Grupo Enfermedades emergentes, reemergentes y desatendidas Subdirección de Enfermedades transmisibles, Dirección de Promoción y Prevención- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y Protección Social de Colombia. Dr. Julián Trujillo Trujillo. Bact, Esp.

Subdirección de enfermedades transmisibles del Ministerio de Salud y protección social. Dra. Claudia Milena Cuellar. Md., Esp., MSc.

Se requirió cambio del coordinador inicial de la pasantía, situación que se notificó al comité asesor de carrera y se dio aprobación para el cambio, se dio aprobación por medio de la relatoría número 3 del 19 de marzo de 2018. – Anexo F -

Se planteó se requería para esclarecer las dudas con respecto al tema, la necesidad de una guía de practica clínica es un instrumento valido pero que requiere alto presupuesto, el conceso de expertos y alto presupuesto economico, sin embargo el tiempo y los objetivos de la pasantia sobrepasan el desarerollo de una pasantia y se decido mediante la metodologia previamente planteada.

La mayoría de las actividades y revisiones fueron dentro del grupo, las asesorías de los servicios de infectología de las diferentes entidades e instituto nacional de salud fueron indirectas a través de lista de recomendaciones al trabajo realizado y por tanto no se permitió la retroalimentación de la información, situación que se considera hubiera mejorado y agilizado la construcción del documento. Por otra parte, los horarios para las asesorías en el ministerio fueron complicadas en medida reuniones extensas desarrolladas por parte de los asesores del ministerio de salud en sus actividades diarias, así como cruce de horarios para la pasante, por lo que muchas veces se requería de la reprogramación de reuniones.

Las actividades desarrolladas con el departamento de aseguramiento del ministerio de salud, fueron comunicadas a la referente de IAAS por medio de correos y reuniones personales, recomendaciones e información que se usaron para la corrección de los documentos propuestos de forma indirecta por la pasante.

Finalmente, las dificultades durante la pasantía tuvieron que ser sorteadas de forma alternativa permitiendo la construcción de los documentos en este documento mencionados como anexos.

4 Conclusiones y recomendaciones

4.1 Conclusiones).

La resistencia a los antibacterianos es un problema de salud pública asociada al mal uso de los antimicrobianos o al abuso de los mismos que pone en peligro la vida de las personas y genera sobrecostos al sistema de salud, situación a la cual los especialistas en medicina interna se encuentran enfrentados diariamente. El desarrollo e instauración de políticas de salud pública desde las sociedades academias es una necesidad, esta propuesta de trabajo de grado mediante la modalidad de pasantía permite al estudiante de medicina interna ser un facilitador dentro de un grupo para la aplicación de conocimientos y las facultades para el desarrollo de recomendaciones a través de la revisión de la literatura, la validación de la calidad de la información que han sido eficaces en la contención de transmisión de infección por este tipo de gérmenes productores de carbapenemasas.

La realización de pasantía como trabajo final de grado, para el nivel de formación del especialista en medicina interna permite la vinculación de la academia a la formulación de políticas de salud, abre camino a que nuevos residentes se vinculen a esta importante área de estudio, a la verificación de impacto con la creación de este tipo de modelo y a continuar siendo participe en la formulación de programas y políticas de salud a nivel nacional.

Personalmente permitió afianzar el conocimiento sobre mecanismos de resistencia bacteriana y profundización en el conocimiento de las bacterias productoras de carbapenemasas, así como en estrategias efectivas para su contención y la posibilidad que en la práctica clínica se brinde un manejo adecuado, eficaz y oportuno de las infecciones por este tipo de microorganismos.

4.2 Recomendaciones

La vinculación de residentes a esta modalidad es una opción válida para optar por el título en especialidades médicas, la continuidad en este tipo de proyectos permitiría medición a largo plazo el impacto de las recomendaciones aquí anotadas.

A. Anexo: Aprobación ministerio para realizar revisión sistemática de la literatura Certificación de avance satisfactorio en pasantía



La salud
es de todos

Minsalud

Bogotá, 28 de Enero de 2019

Doctora:

Julia Recalde Reyes

Residente Medicina Interna Universidad Nacional de Colombia

Pasante Ministerio Salud y Protección Social Colombia

Asunto: Aprobación Revisión Sistemática de la literatura

Reciba cordial saludo:

Por medio de la presente nos permitimos informarle que en reunión del Grupo de Gestión Integral De Las Enfermedades Emergentes Re-Emergentes Y Desatendidas Del Ministerio Nacional De Salud, se realizó revisión de protocolo "DEL ESTUDIO MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL PARA COLONIZACIÓN O INFECCIÓN POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA" bajo la tutoría del doctor Hugo Fajardo, docente Universidad Nacional de Colombia, departamento de Medicina Interna y Sandra Milena Corredor Referente de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud - IAAS - y resistencia antimicrobiana -RAM- Ministerio de Salud y Protección Social, se considera concepto APROBATORIO, para la realización del documento.

Atentamente,

Julian Trujillo

Coordinador Grupo Enfermedades Emergentes, reemergentes y desatendidas

Dirección promoción y prevención

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia

Sandra Milena Corredor

Referente de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud - IAAS - y resistencia

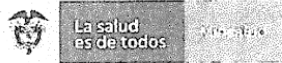
antimicrobiana -RAM-

Ministerio de Salud y Protección Social

Carrera 13 N° 32-76 – Código Postal 110311, Bogotá D. C.

Teléfono: (57-1)3306000 – Línea gratuita: 018000962626 Fax: (57-1)3306000 – www.minsalud.gov.co

B. Anexo: Nota parcial de pasantía



Bogotá, 22 de mayo de 2019

Doctor:
Jaime Arturo Hernandez Ruiz
Coordinador programa curricular Medicina Interna
Universidad Nacional de Colombia

Asunto: Avance satisfactorio de pasantía Dra Julia Recalde Reyes.

Cordial saludo:

Por medio de la presente, me permito informar que desde el inicio de las actividades que se adelantan en el ministerio de salud y protección social por la Dra Julia Recalde en calidad de pasante según el convenio 237 de 2007 y el acuerdo 033 de 2008 del Consejo superior Universitario de la Universidad Nacional de Colombia y el acuerdo sostenido con la universidad, se han adelantado de forma satisfactoria las reuniones académicas con el fin de determinar las estrategias apropiadas para la construcción del documento, de forma adicional se han analizado las recomendaciones aportadas por el tutor frente a la universidad relacionadas con el producto, y se ha dado inicio a la construcción del producto de la pasantía denominado "Documento técnico para la contención de transmisión de infecciones asociadas a resistencia a carbapenémicos" Por lo anterior se considera en el momento existe un avance satisfactorio frente al producto de la pasantía.

Atentamente,

Sandra Milena Corredor Suarez
Referente de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud

C. Anexo: Medidas de prevención y control para infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas: una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL PARA INFECCIÓN POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y METAANÁLISIS.

Julia Recalde Reyes

Universidad Nacional De Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna.
Ministerio de Salud y Protección Social
Grupo Infecciones Asociadas a la Atención en Salud - IAAS - y resistencia antimicrobiana
-RAM
Bogotá-Colombia.
2019

**MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL PARA INFECCIÓN POR
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y METAANÁLISIS.**

Julia Recalde Reyes

Médica Residente de Medicina Interna.

Juan David Vega

Especialista en Epidemiología.

Docente Universidad de Boyacá-Grupo de investigación Hygea.

Directora:

Sandra Milena Corredor

Referente de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud - IAAS - y resistencia
antimicrobiana -RAM

Ministerio de Salud y Protección Social

Co director:

Hugo Fajardo

Docente programa medicina interna
Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional De Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna.

Ministerio de Salud y Protección Social

Grupo Infecciones Asociadas a la Atención en Salud - IAAS - y resistencia antimicrobiana
-RAM

Bogotá-Colombia.

2019

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La resistencia antibiótica es un problema creciente a nivel mundial, el mal uso de antibióticos, la exposición a múltiples esquemas, las estancias en entornos con condiciones especiales (unidades renales, oncológicas, renales, etc.) y la globalización han incrementado el número de casos para gérmenes resistentes a carbapenémicos. Diferentes organizaciones realizan recomendaciones de control y contención de este tipo de infecciones o colonizaciones, muchas de ellas derivadas de recomendaciones de expertos.

OBJETIVO: Determinar las medidas de prevención utilizadas de forma exitosa para el control de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas.

METODOLOGÍA: Se realizó una revisión sistemática tipo metaanálisis acerca de las medidas de prevención y control para enterobacterias productoras de carbapenemasas, se analizó la literatura que mostraba comparación entre medidas estándar contra las especializadas y el impacto en proporción de eventos. Se revisó literatura derivada de PUBMED/MEDLINE, BIREME/LILACS, EMBASE, no se realizó restricción de idioma ni de tiempo, con fecha de revisión al día primero de septiembre del año 2019.

RESULTADOS: La búsqueda arrojó un total de 443 estudios, fueron elegidos 3 estudios según los criterios establecidos para el análisis. Se encontró que existe una tendencia a la disminución en los episodios de infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas en el grupo de medidas de control especializadas con OR 0,55 (IC 95% [0,48- 0,63]). Se realizó análisis de sensibilidad demostrando que resultado robusto moderado a favor de las medidas de control especializada.

CONCLUSIONES: Esta revisión sistemática de la literatura y metaanálisis sugiere la aplicación de medidas especializadas, bajo estrategia multimodal disminuye la proporción de eventos secundarios y por tanto son efectivas para lograr control y contención de brotes asociados a bacterias productoras de carbapenemasas.

Palabras clave: Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos, carbapenemasas, *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, brotes de enfermedad, prevención y control.

SUMMARY

INTRODUCTION: Antibiotic resistance is a growing problem worldwide, their wrong use, exposure to multiple antibiotic schemes, wards with special conditions (oncological, renal, etc.) and globalization have increased the number of cases for carbapenemic resistant germs. Different organizations have made recommendations for control and containment of this type of infection or colonization, most of them derived from expert recommendations.

OBJECTIVE: To determine the preventive measures used successfully for the control of infections caused by carbapenemases-producing enterobacteria.

METHODOLOGY: A systematic review of prevention and control measures for carbapenemases-producing enterobacteria was carried out. The literature showing the comparison between standard measures against specialized measures and the impact on incidence was analyzed. Data were retrieved from PUBMED / MEDLINE, BIREME / LILACS, EMBASE , no restriction of language or of time until September 1, 2019.

RESULTS: The search yielded a total of 443 studies, 3 studies were chosen according to the criteria established for the analysis. It was found that there is a tendency to decrease infection by carbapenemases-producing enterobacteria in the group of specialized control measures with OR 0.55 (95% CI [0.48-0.63]). Sensitivity analysis was carried out demonstrating that robust moderate results in favor of specialized control measures.

CONCLUSIONS: This systematic review of the literature supports the use of specialized measures, under a multimodal strategy to achieve control and containment of outbreaks associated with bacteria producing carbapenemases.

Keywords: Carbapenemias-resistant Enterobacteriaceae, Carbapenemases, Carbapenemases-producing *Klebsiella pneumoniae*, disease outbreaks, prevention and control

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	37
ABSTRACT	39
Introducción	45
1. Justificación	46
2. Planteamiento del problema	47
3. Pregunta de investigación	50
4. Objetivo	51
4.1 Objetivo general	51
4.2 Objetivos específicos	51
5. Marco teórico	52
5.1 Definición de conceptos	52
5.1.1 Microbiología	52
5.1.2 Carbapenémicos y mecanismos de acción	52
5.1.3 Resistencia a carbapenémicos, fenotipo y genotipo	52

5.1.3.1 Clasificación molecular de enzimas carbapenemasas	53
5.1.3.2 Detección de laboratorio de microorganismos resistentes a carbapenémicos	55
5.2 Epidemiología de la resistencia	58
5.3 Individuos susceptibles de detección:	58
5.4 Intervenciones e impacto en mortalidad	59
6. Materiales y métodos	60
6.1 Diseño del estudio	60
6.2 Criterios de inclusión y exclusión	60
6.3 Metodología del estudio	61
6.4 Pregunta PICO	61
6.5 Estrategia de búsqueda de la información	61
6.6. Selección de estudios	62
6.7 Evaluación de la calidad de los estudios	62
6.8 Plan de extracción y análisis estadístico	63
6.9 Análisis estadístico	66

6.10 Control de sesgos	67
7. Resultados	68
7.1 Características de estudios incluidos	69
7.2 Características de los participantes	71
7.3 Características intervención	72
7.4. Desenlaces	73
7.5 Análisis de sensibilidad	75
7.6 Sesgo de publicación	79
8. Discusión	80
9. Conclusiones	84
Financiación	85
BIBLIOGRAFÍA	86

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Lista de tablas	Pág
Tabla 1. Gastos en brote de enterobacterias productoras de carbapenemasas.	48
Tabla 2. Puntos de corte de la MIC en mg/L para resistencia a carbapenémicos según la guía americana y europea.	56
Tabla 3. Fenotipos de Resistencia productoras de carbapenemasas	56
Tabla 4. Variables con la información de interés de los artículos seleccionados	63

Tabla 5. Niveles de evidencia según el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).	65
Tabla 6. Grados de recomendación según SIGN.	66
Tabla 7. Valoración de la calidad metodológica de estudios seleccionados según MINCIR.	69
Tabla 8. Medida de prevención y control utilizadas en los diferentes estudios.	72
Tabla 9. Incidencia de casos de pacientes con infección por bacterias productoras de carbapenemasas medidas en grupo control contra grupo de intervención.	74
Tabla 10. Nivel de evidencia de cada uno de los estudios según SIGN.	77
Tabla 11. Nivel de evidencia según SIGN para estudios seleccionados.	77
Tabla 12. Nivel de evidencia y grado de recomendaciones para las recomendaciones derivadas de los estudios seleccionados	78
Lista de figuras	
Figura 1. Proceso para la selección de los estudios.	68
Figura 2. Forest Plot Medidas de control especializadas Vs Medidas de control estándar: Incidencia de casos de infección o contaminación en los grupos intervención y control.	75
Figura 3. Análisis de sensibilidad Forest Plot Medidas de control especializadas Vs Medidas de control estándar sin incluir Fournier 2018.	75
Figura 4. Análisis de sensibilidad Forest Plot Medidas de control especializadas Vs Medidas de control estándar sin incluir Hayden 2014.	76
Figura 5. Análisis de sensibilidad Forest Plot Medidas de control especializadas Vs Medidas de control estándar sin incluir Mularoni 2019.	76
Figura 6. Gráfico Funnel Plot para análisis de sesgo de publicación método visual.	79
Lista de suplementos	
SUPLEMENTO 1- DECLARACIÓN PRISMA	92
SUPLEMENTO 2 – LISTA EXCLUIDOS Y CAUSA	96

INTRODUCCIÓN.

Una de las mayores preocupaciones en los sistemas de salud a nivel mundial es la creciente resistencia a los antibióticos (1)(2) y dentro de este fenómeno surge el caso particular de las enterobacterias productoras de carbapenemasas (3)(4). Este es un problema creciente al que se vienen enfrentando los sistemas de salud alrededor del mundo, de tal suerte que existen registros múltiples de brotes, algunos con características epidémicas(5), incluyendo reportes de toda Latinoamérica y el caribe, asociándose a una mayor morbilidad y mortalidad hospitalaria y generando un aumento en los costos de atención asociados al comportamiento endémico(6). Las medidas de prevención se han convertido en parte fundamental para evitar la propagación de la enfermedad, la transmisión a otros pacientes y la nueva aparición de infecciones resistentes(7)(8)(9). Se han descrito múltiples estrategias para control de infecciones, sin embargo, muchas de las recomendaciones relacionadas con el control de gérmenes con características de multidrogorresistencia(10) (11)(12) están fundamentadas en evidencia de baja calidad y en recomendaciones de paneles de expertos. Esta revisión sistemática de la literatura tiene como objetivo principal determinar las medidas de prevención utilizadas de forma exitosa para el control de las infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas.

1. Justificación

Debido a que la antibiotorresistencia es una problemática de salud pública, de forma importante para los carbapenémico (13), esta revisión pretende definir las medidas derivadas de los estudios con mejor calidad metodológica posible e impacto en la probabilidad de ocurrencia de los eventos, colonización o infección. Se encuentran en la literatura recomendaciones para la contención de la transmisión de gérmenes multidrogosresistentes, la mayoría de estas están basadas en la recomendación de grupos de expertos teniendo en cuenta la ausencia de estudios de alta calidad (10)(11)(12)(14)(15). Este evento está asociado desenlaces desfavorables en términos de aumento de morbilidad/mortalidad (16) y de costos hospitalarios derivados de la costos directos e indirectos (17), se hace necesario recolectar y evaluar la evidencia disponible para extraer la mejor evidencia disponible que permita formular recomendaciones adecuadas para la limitar el impacto de este evento.

2. Planteamiento del problema

La aparición de *Klebsiella Pneumoniae* KPC fue descrita por primera vez en Estados Unidos, en Carolina del Norte, en el año de 1996 (18), con una posterior diseminación global, alcanzando en algunas regiones denominaciones de brotes (19), así como el reconocimiento en varios países de endemicidad para diferentes tipos de bacterias resistentes a carbapenémicos asociadas a la producción de carbapenemasas(20).

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas confieren una resistencia específica a los antibióticos betalactámicos carbapenémicos por producción de betalactamasas capaces de hidrolizar este grupo de antimicrobianos lo cual se ha asociado a elementos genéticos transferibles(21)(4)(22), aunque también hay comportamiento clínico como resistencia a carbapenémicos por mecanismos mixtos como producción enzimática tipo BLEE + sobreexpresión de bombas de expulsión o alteración en la permeabilidad(23)(24); de cualquier manera la resistencia a carbapenémicos es la causante de mayor mortalidad en los pacientes infectados con este tipo de cepas, con tasas tan altas como el 41% (16). Adicionalmente tiene gran importancia para los sistemas de salud, puesto que imponen altas cargas económicas, estudios previos como el de Otter et al 2016, habían evidenciado que los costos hospitalarios derivados de cuidados asociados a pacientes son elevados, este estudio observacional económico multicéntrico realizado durante la presentación de un brote de enterobacterias productoras de carbapenemasas en Londres, durante su duración correspondiente a 10 meses logro la identificación de 40 pacientes infectados. Los costos en salud se derivaron de gastos directos incluyendo manejo antibiótico, detección de enterobacterias productoras de carbapenemasas, aislamientos de contacto, control ambiental y descontaminación de superficies. Se calcularon de forma adicional los gastos denominados de “oportunidad”, dentro de los que se incluyen pago de personal adicional, cierre de camas, suspensión de cirugía electiva. Los costos fueron estimados durante un tiempo de 10 meses, tiempo de la duración del brote, se estimaron en total 1.1 millones de euros, dentro de los que se comprende 312.000 euros en gastos directos y 822.000 en costo de oportunidad. Estos diferenciados de acuerdo con la tabla 1.

Tabla 1. Gastos en brote de enterobacterias productoras de carbapenemasas. Adoptado de referencia (17).

Gastos en brote enterobacterias productoras de carbapenemasas	
Directos	Oportunidad
54 000 € en antibióticos en 18 pacientes.	153 000 € renovaciones inmobiliarias.
94 000 € en costos de laboratorio para detección.	244 000 € relacionados con 1206 días de cama perdidos.
73 000 € en precauciones de contacto para 1831 precauciones de contacto en días de pacientes.	349 000 € en ingresos perdidos de 72 procedimientos quirúrgicos electivos.
42 000 € para descontaminación con vapor de peróxido de hidrógeno de 24 pacientes habitaciones.	228 000 € en tiempo personal.
43 000 € en 2592 horas personal extra de monitoreo de adherencia higiene de manos, limpieza medio ambiental y equipos.	
6000 € de gastos relacionados con el cierre de salas y estancias.	

Un estudio más reciente de Santos et al 2019, en donde se definió la carga económica en una entidad latinoamericana asociada a infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, documento incremento de costos derivados de uso de medicamentos para el control de la infección. Este estudio corresponde a un estudio observacional en 10 meses de seguimiento, con identificación de 120 pacientes infectados, a diferencia del estudio de Otter et al 2016, no se tuvieron en cuenta los costos por oportunidad. Se calculo un costo total de los medicamentos de pacientes hospitalizados de US \$ 367,680.85, siendo los antibióticos sistémicos responsables del 59,5% de los costos totales, el porcentaje restante correspondiente a medicación usada en el manejo de condiciones de base del paciente, concluyen que el uso de manejo antibiótico en este tipo de infecciones es elevado para el sistema de salud (25).

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas son endémicas en Colombia, en el año 2005 se reportaron dos casos de *Klebsiella Pneumoniae*(26), en el año 2006 se registró la primera *Pseudomonas Aeruginosa* KPC (27) y en 2008 se observó la infección por *Klebsiella Pneumoniae* KPC-3, también en un brote 32 pacientes fallecieron 20, siendo 14 muertes atribuidas a la infección de forma directa (28). Existen datos de experiencias internacionales como a nivel de Colombia de la importancia de medidas de prevención y de control de brotes(29)(30), que finalmente se presume no solo impactarían en mortalidad sino en control de costos para los sistemas de salud. Frente a este punto se ha definido recomendaciones de expertos y sociedades, la presente revisión sistemática pretende definir las medidas de prevención utilizadas de forma exitosa para el control de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas, teniendo en cuenta la calidad de la evidencia de los estudios seleccionados y por tanto definir cuáles de estas medidas prevención y control deberían ser utilizadas en caso de infección o colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las medidas de prevención utilizadas de forma exitosa para el control de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas?

4. Objetivos:

4.1 Objetivo general:

1. Determinar cuáles son las medidas de prevención utilizadas de forma exitosa para el control de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas.

4.2 Objetivos específicos:

1. Describir las medidas de prevención y control utilizadas en los diferentes estudios.
2. Calificar la calidad de la evidencia de los estudios seleccionados según la escala MINCIR.
3. Establecer las medidas de prevención y control que deberían ser utilizadas en caso de infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas.

5. Marco teórico

5.1 Definición de conceptos

5.1.1 Microbiología

El orden "Enterobacteriales" es un grupo grande y diverso de bacterias Gram-negativas, facultativamente anaerobias, no formadoras de esporas, en forma de bastón dentro de la clase Gammaproteobacteria. Muchos miembros del orden "Enterobacteriales" han sido implicados como patógenos en humanos y animales, como características importantes estas tienen como reservorio natural el intestinal de animales y humanos, excepto por *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*, sobreviven por largos periodos de tiempo sobre superficies inertes con requerimientos mínimos (31).

5.1.2 Carbapenémicos y mecanismos de acción

Los carbapenémicos son potentes miembros de la familia betalactámicos que proveen eficacia en infecciones severas causadas por bacterias productoras de betalactamasa, estructuralmente están relacionados a las penicilinas (32). Su acción está dada por penetración a la pared celular bacteriana y unión a proteínas unidoras de penicilinas (PBP), también conocidas como transpeptidasas que se encargan del ensamblaje del peptidoglicano, estructura esencial en pared celular de las bacterias (33). La inhibición de los carbapenémicos a las PBP es principalmente a los subtipos 1a, 1b, 2 y 3, inactivando la transpeptidación de pared bacteriana, su efecto inhibitor se comporta debilitando la estructura del glicano que finalmente provoca un efecto autolítico conduciendo a la muerte de la bacteria por pérdida de resistencia a la presión osmótica de la pared(34).

5.1.3 Resistencia a carbapenémicos, fenotipo y genotipo

Mecanismos de resistencia acumulativos que destruyen betalactamasas con espectros para carbapenémicos son conocidos como carbapenemasas(35). Dentro de los mecanismos de resistencia se conocen los denominados *intrínsecos*, también denominados naturales, estos son propias de cada familia, especie o grupo bacteriano. La resistencia *adquirida* es variable, y es adquirida por una cepa bacteriana dentro de los que

se encuentran inactivación enzimática, mutación de objetivo terapéutico y bombas de eflujo, también es cierto que estos mecanismos de resistencia pueden estar de forma conjunta (36). La mayor parte de los mecanismos de resistencia en Enterobacterias productoras de carbapenemasas son adquiridas y son mediadas por plásmidos (37). Los plásmidos provienen de otros gérmenes y podrían dar lugar a combinación de mecanismos por ejemplo asociación de producción de betalactamasas con alteración de permeabilidad (38); de lo anterior deriva el aumento de riesgo a resistencias cruzadas.

5.1.3.1 Clasificación molecular de enzimas carbapenemasas

Estas enzimas, al igual que las otras betalactamasas, están clasificadas en base a sus propiedades funcionales y moleculares. Así, de acuerdo al esquema de clasificación propuesto por Bush y colaboradores las carbapenemasas se encuentran en los grupos 2df, 2f y 3 y, en la clasificación de Ambler, estas enzimas quedan incluidas en las clases A, B y D. Las enzimas clases A y D incluyen a β -lactamasas que poseen un residuo de serina en su sitio activo, correspondiendo a serin-betalactamasas, mientras que las enzimas de clase B tienen uno o dos iones zinc como cofactor enzimático, denominándose metalo-betalactamasas (39).

Carbapenemasas Clase A: Numerosas clases de estas enzimas ha sido identificada. Algunas son codificadas de forma cromosómica: Nmca, SME, IMI-1, SFC-1. Otras plasmídicas: KPC (KPC-2 a KPC-13), IMI (IMI-1 a IMI-13), derivados de GES (GES-1 a GES 20). Todos activamente hidrolizan carbapenémicos y su actividad es inhibida por el ácido borónico y, al menos parcialmente, por el ácido clavulánico y el tazobactam (40)(37). En cuanto al perfil de hidrólisis encontramos diferencias: Las enzimas KPC hidrolizan todos los betalactámicos de uso clínico expresando y los microorganismos portadores de estas enzimas pueden presentar susceptibilidad reducida o resistencia a carbapenémicos. Mientras que los microorganismos portadores de carbapenemasas SME e IMI-1 /NMC presentan resistencia a carbapenémicos y sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación. De estos el más prevalente es KPC, con descripción de brotes en todos los continentes.

Carbapenemasas Clase B: Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar carbapenemasas, pero son susceptibles a ser inhibidas por ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) un quelante de Zn^{2+} y otros cationes divalentes. Estas enzimas exhiben un amplio espectro de actividad hidrolítica, que incluye todas las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, conservando solo el monobactámico, aztreonam. Su actividad no es inhibida por los inhibidores de la lactamasas disponibles en el mercado (ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam). La más común las de la familia metalobetalactamasas, que incluyen New Delhi metalobetalactamasas (NDM-1), carbapenemasa tipo *Pseudomona* resistente a imipenem (IMP), Metalobetalactamasas Verona codificada de integrón (VIM), German imipenemasa (GIM) y imipenemasa Seúl (SIM). Esta información genética que codifica para estas enzimas está en una variedad de integrones que posteriormente se incorporan a cassette genéticos (4). Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar todos los betalactámicos de uso clínico excepto el aztreonam.

Carbapenemasas Clase D: Estas enzimas serin betalactamasa son pobremente inhibidas por EDTA o ácido clavulánico. Estas carbapenemasas son enzimas tipo OXA y tienen una actividad leve contra carbapenémicos, Tienen un perfil de hidrólisis peculiar, ahorrando ceftazidima, hidrolizando cefotaxima a un nivel muy bajo y siendo resistentes a la inhibición por el ácido clavulánico-tazobactam. Los aislamientos clínicos rara vez muestran el fenotipo de resistencia que es atribuible solo a la expresión de carbapenémicos, porque a menudo tienen otras betalactamasas corresistentes como las b-lactamasas de espectro extendido (BLEE), lo que lleva a un perfil de resistencia compuesto más amplio. Son encontrados en microorganismos no fermentadores principalmente como *Acinetobacter baumannii*. carbapenemasas tipo serina. Se agrupan en tres grupos filogenéticos; el primero incluye las enzimas OXA-23, OXA-24/40, OXA-51, OXA-58, OXA-143 y OXA-235 la gran mayoría identificadas en *Acinetobacter baumannii* y otros *Acinetobacter* spp. El segundo grupo es el de OXA-48 y sus variantes relacionadas, OXA-54, OXA-162, OXA-163, OXA-181 OXA-199, OXA- 204, OXA-232, OXA-244, OXA-245, OXA-247, OXA-370, OXA-405 y OXA-438. El tercer grupo formado por OXA-372 considerada un nuevo linaje detectada en *Citrobacter freundii*. Este grupo de enzimas no tiene un inhibidor específico para su identificación en pruebas fenotípicas(6).

5.1.3.2 Detección de laboratorio de microorganismos resistentes a carbapenémicos

La presencia de una carbapenemasa puede ser detectada mediante diferentes métodos en el laboratorio clínico dentro de los cuales se encuentran sistemas automatizados o discos de difusión, concentración inhibitoria mínima, agar selectivo, prueba de Hodge modificada, pruebas de sinergia (por ejemplo, pruebas E o pruebas de doble disco), espectrometría, secuenciación del genoma completo y métodos moleculares. La mayoría de los genes que controlan la producción de carbapenemasas son transferibles por plásmidos. La identificación de estas enzimas depende de los métodos usados por los laboratorios, dado que las técnicas de diagnóstico no son estandarizadas y por tanto pueden ser poco fiables en la identificación de estas enzimas. Por otro lado, los inhibidores de la betalactamasa de espectro extendido, como el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam cuando se usan en combinación con un agente carbapenémico, tampoco son confiables para detectar fenotípicamente la producción de carbapenemasas en aislamientos bacterianos (41).

Método basado en fenotipo

Son test iniciales para predecir la presencia de enzimas tipo carbapenemasa, dentro de estas están disco de difusión y sistemas automatizados. Antes de definir los test de susceptibilidad a usar, se requiere la identificación de la especie, lo cual en general demora cerca de dos días. Estos métodos tienen problemas para diferenciar si la resistencia es natural o adquirida (42).

La interpretación de los puntos de corte expresados en MIC según el carbapenémico, para los laboratorios internacionales que establecen resistencia a los diferentes antibióticos se hacen actualmente como se expresa en la tabla 2 (43):

Tabla 2. Puntos de corte de la MIC en mg/L para resistencia a carbapenémicos según la guía americana y europea.

CLSI			EUCAST	
	S (\leq)	R (\geq)	S (\leq)	R (\geq)
Imipenem	1	4	2	8
Meropenem	1	4	2	8
Ertapenem	0,5	2	0,5	1
Doripenem	1	4	2	8

S: Sensible R: Resistente CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

Adaptado de referencia 38.

Teniendo en cuenta la descripción de las enzimas tipo carbapenemasa, descrita previamente, se ha determinado fenotipos de resistencia- tabla 3 -, resultantes de la expresión de las principales carbapenemasas expresadas por enterobacterias con o sin asociación a BLEE, siendo esta una herramienta clínica que pueda ayudar definir el tipo de enzima presente, los fenotipos que no son comunes deberían ser llevados a evaluación genética (43).

Tabla 3. Fenotipos de Resistencia productoras de carbapenemasas

	AMX	AMC	TZP	CTX	CAZ	IMP	ETP	MER	ATM
KPC	R	S/I	R	R	R	S//R	I/R	S//R	R

KPC + BLEE	R	I/R	R	R	R	I/R	I/R	I/R	R
IMP/VIM/NDM	R	R	I/R	R	R	S/I/R	I/R	S/I/R	S
IMP/VIM/NDM + BLEE	R	R	I/R	R	R	I/R	R	S/I/R	R
OXA-48/OXA-181	R	R	S/I/R	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S
OXA-48-OXA-181 + BLEE	R	R	I/R	R	R	I/R	I/R	I/R	R

AMX, amoxicilina; AMC, amoxicilina – ácido clavulánico; TZP, piperacilina-tazobactam; CTX, cefotaxima; CAZ, ceftazidima; IMP, imipenem; ETP, ertapenem; MER, meropenem; ATM aztreonam. Adoptado de referencia (43).

Método basado en genotipo:

Los métodos fenotípicos tienen limitaciones importantes, tanto con respecto a la sensibilidad como a la especificidad. Por ejemplo, se informan resultados falsos negativos comúnmente para las metalobetalactamasas, como NDM_{bla}, así como resultados falsos positivos en aislamientos con fenotipos compuestos de resistencia a los antimicrobianos, tales como AmpC y / o enzimas de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) con una mutación de porina. De forma adicional un método fenotípico no informa el determinante genético que confiere resistencia a carbapenémico (44).

Existen diferentes métodos moleculares para la caracterización de los aislamientos, dentro de los que se incluyen PCR (reacción en cadena de polimerasa) RAPD (randomly amplified polymorphic DNA), PFGE (electroforesis en gel de campo pulsado) y AFLP (amplified fragment length polymorphism) (44).

5.2 Epidemiología de la resistencia

Las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas, especialmente *Klebsiella pneumoniae*, actualmente son un problema de salud pública mundial(13). *Klebsiella Pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) fue descrita por primera vez en los Estados Unidos en el año de 1996, presentado una distribución y expansión geográfica constante, siendo altas las tasas de mortalidad de los pacientes infectados con este tipo de bacterias (5). Existe evidencia de aislamiento en diferentes localizaciones geográficas de aislamientos con resistencia a carbapenémicos, lo ha demostrado diseminación global de este tipo de gérmenes(45). En Latinoamérica y el Caribe las carbapenemasas pertenecientes a los diferentes grupos de Ambler han sido descritas, los KPC predominantes en enterobacterias, metalobetalactamasas en *Pseudomona Aeruginosa* y enzimas tipo OXA en *Acinetobacter Baumannii*. La mayor frecuencia de informes sobre carbapenemasas en América Latina y el Caribe sugiere que estos patrones de resistencia bacteriana se han extendido con éxito y se han vuelto endémico en algunos países (19). Para Colombia desde 2005 se describen casos asociados a infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC), los dos siendo casos adquiridos en el contexto de cuidado a la salud, el primero una neumonía con bacteriemia el cual fue fatal y el segundo una infección de vías urinarias el cual resolvió después de terapia con carbapenémicos (46).

Problemáticamente estas infecciones se asocian con altas tasas de mortalidad descritas hasta del 41% para este grupo de pacientes (16), para Colombia estas son ligeramente mayores que las identificadas a nivel mundial(47).

5.3 Individuos susceptibles de detección:

Se ha propuesto que la detección incluya al menos pacientes con factores de riesgo, como aquellos en unidades de cuidados intensivos, pacientes sometidos a trasplantes e inmunocomprometidos, también si se confirma que un paciente está infectado o colonizado por un germen productor de carbapenemasas, el programa de detección debe extenderse a pacientes vecinos en la sala de hospital. Como las enterobacterias pertenecen al tracto gastrointestinal son las heces o los hisopados rectales las muestras preferidas para detección (43)(48)(49).

Dependiendo de la epidemiología local del hospital, si existe una alta prevalencia de colonización o infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas se debe hacer una búsqueda activa en todos los pacientes que ingresen a la UCI, de lo contrario solo se debe realizar búsqueda activa en la UCI a pacientes con factores de riesgos como: los ingresos previos en centros sanitarios en los últimos 6-12 meses, los ingresos previos en unidades de riesgo, como por ejemplo las UCI, proceder de zonas geográficas con una alta prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas, haber estado previamente colonizado por enterobacterias productoras de carbapenemasas, el consumo prolongado de antibióticos en los últimos 3 meses o padecer patologías crónicas susceptibles de colonización(50).

La detección podría realizarse en pacientes admitidos de centros de cuidados a largo plazo, pacientes provenientes de zonas endémicas, pacientes referidos de otros hospitales, dependencia funcional, hospitalización en los últimos 6 meses, prisioneros y pacientes provenientes de países con alta tasa de prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas (51).

5.4 Intervenciones e impacto en mortalidad

Es claro que en cuanto a medidas de prevención control de infecciones, estas en general son derivadas de recomendaciones de sociedades para el control de infecciones por gérmenes multidrogosresistentes, dentro de las que se incluyen aquellas que se denominan exclusivas para bacterias con mecanismos de resistencia para carbapenémicos(10)(11)(12)(14)(15).

Dentro de las mismas se adoptan medidas de *prevención de la transmisión*, como las que se describen a continuación:

Aislamiento de contacto y cohortes: Precauciones de contacto y habitaciones individuales para los pacientes colonizados o infectados, en el caso de existir un brote en el hospital se debe realizar búsqueda activa por hisopado rectal a todos los pacientes y aquellos con alto riesgo deben estar aislados de los pacientes sin factores de riesgo hasta los resultados de la búsqueda activa (aislamiento preventivo), también se podrían realizar

cohortes de enfermería para atender a los pacientes colonizados o infectados buscando evitar la colonización cruzada. También se propone el uso de batas y guantes.

Higiene de las manos: El lavado de manos realizado de forma adecuada por el personal de salud y los visitantes que están en contacto con el paciente es tal vez la medida más importante para la prevención de la transmisión.

Uso racional de antibióticos: La falta en el uso racional de antibióticos se ha visto relacionado con la presencia de bacterias productoras de carbapenemasas.

Limpieza ambiental: Se debe realizar limpieza frecuente de superficies ambientales, principalmente de las superficies de alto contacto.

Otras medidas: Educación al personal de salud para el control de brotes y el uso de clorhexidina para eliminar la colonización también se ha realizado de forma exitosa.

Experiencias previas descritas en estudios observacionales han demostrado la necesidad de instauración de políticas de manejo de brotes y de control de la transmisión, con disminución en proporción de casos, planteando la posibilidad de reducción en mortalidad de forma secundaria (52)(53)(54).

6. Materiales y métodos

6.1 Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, con valoración cualitativa de la información obtenida en las distintas bases de datos y en la literatura gris y posterior metaanálisis.

6.2 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios experimentales y estudios observacionales que describen las medidas de prevención y control de casos de infección o por enterobacterias productoras de carbapenemasas adicionales a las medidas, consideradas estándar. La población objetivo fueron pacientes con edad mayor o igual a 18 años. Se tuvieron en cuenta estudios

que tuvieran como objetivo evaluar el cambio en incidencia de infección. Se excluyeron aquellos estudios que incluyeran población pediátrica definida como aquellos menores de 18 años y aquellos estudios donde no se describen medidas de prevención y control.

6.3 Metodología del estudio

Teniendo en cuenta la pregunta PICO, y con los criterios de inclusión y exclusión se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos para lograr identificar todos los estudios experimentales y observacionales.

6.4 Pregunta PICO:

P: Pacientes adultos (≥ 18 años) hospitalizados sin criterios de infección al momento del ingreso.

I: Medidas de control especializadas que incluyen: Lavado de manos, medidas de protección, uso de productos a base de alcohol para la limpieza de las manos, aislamiento de pacientes, cohorte de pacientes, cohortes de personal de salud, baño de pacientes con clorhexidina, educación del personal de salud, educación de familiares, uso adecuado de antibióticos, limpieza medio ambiental.

C: Medidas estándar: Lavado de manos, aislamiento de los pacientes, medidas de protección personal.

O: Objetivo primario: Incidencia/proporción de casos de infección por bacterias productoras de carbapenemasas.

6.5 Estrategia de búsqueda de la información

Para la búsqueda sistemática se usaron las siguientes bases de datos: PUBMED/MEDLINE, EMBASE y BIREME/LILACS.

Bases de datos de estudios clínicos: ClinicalTrials.gov

Motores de búsqueda de literatura gris: Google Scholar

En la búsqueda se usaron los siguientes términos MESH (o su equivalente en cada base de datos):

- *Carbapenemase*
- *Carbapenem-Resistant*
- *EnterobacteriaceaeCarbapenemase-2*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Prevention and control*

Se utilizaron los operadores de la siguiente manera:

("carbapenemase" [Supplementary Concept] OR "Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae"[Mesh] OR "carbapenemase-2, Klebsiella pneumoniae" [Supplementary Concept]) AND "prevention and control" [Subheading]

La búsqueda se limitó a estudios experimentales y observacionales en población humana mayor de 18 años, sin restricción de idioma ni de tiempo, con fecha de revisión hasta el día primero de septiembre del año 2019.

Simultáneamente se realizó una búsqueda en base de datos de estudios clínicos ClinicalTrials.gov y adicionalmente en la literatura gris mediante el motor de búsqueda en red de Google Scholar.

6.6. Selección de estudios

Se realizó la búsqueda, con los operadores descritos y el uso de términos MESH o equivalentes, se evaluaron en varias oportunidades en las diferentes bases usadas para definir reproducibilidad de hallazgos. Las bases de datos utilizadas fueron PUBMED/MEDLINE, BIREME/LILACS, EMBASE, Google Scholar y en el ClinicalTrials.gov. Se retiraron los duplicados, se realizó la lectura de títulos y resúmenes para luego seleccionar los artículos que fueron leídos a texto completo, lo que dio lugar a la selección de estudios que ingresan a la revisión sistémica.

6.7 Evaluación de la calidad de los estudios

Dos evaluadores (JR y JV) revisaron el texto completo de los artículos incluidos y de manera independiente evaluaron la calidad metodológica. Los estudios incluidos fueron sometidos a escala MInCir(55) con el fin de determinar la calidad de los estudios; la escala fue usada en consideración de que las medidas a valorar son intervenciones. Se requiere una puntuación objetiva de la calidad metodológica de los mismos. Los estudios de buena calidad son aquellos calificados con puntuaciones iguales o mayores a 18, y son los que serán incluidos para el análisis.

6.8 Plan de extracción y análisis estadístico:

Se utilizó un formato para la extracción de datos (ver tabla 4). Dos evaluadores (JR y JV) revisaron el texto completo de los artículos incluidos y de manera independiente realizaron la extracción de datos. Las discrepancias entre los revisores se resolvieron por consenso de los evaluadores. Los siguientes datos fueron extraídos de los estudios incluidos: autor, fecha, año de publicación, tipo de cepa, medidas de control estándar, medidas de control especializadas, cantidad pacientes grupo control, cantidad de pacientes grupo de intervención, incidencia de nuevos casos de infección en el grupo de intervención, incidencia de nuevos casos de infección en grupo control, tipo de estudio.

Tabla 4. Variables con la información de interés de los artículos seleccionados

Variable	Naturaleza	Escala	Categoría
Autor	Cualitativa	Nominal Policotómica	Nombre del autor
Año de publicación	Cuantitativa	Discreta	Año de publicación
Tipo de cepa	Cualitativa	Nominal Policotómica	Nombre de la o las cepas

Medidas de control especializadas	Cualitativa	Nominal Dicotómica	0: No. 1: Si
Medidas de control estándar	Cualitativa	Nominal Dicotómica	0: No. 1: Si
Cantidad de pacientes en grupo intervención	Cuantitativa	Discreta	Número de pacientes
Cantidad de pacientes en grupo control	Cuantitativa	Discreta	Número de pacientes
Incidencia de nuevos casos de infección en grupo intervención	Cuantitativa	Discreta	Incidencia
Incidencia de nuevos casos de infección en grupo control	Cuantitativa	Discreta	Incidencia
Tipo de estudio	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Ensayos clínicos 2. Cohortes 3. Casos y controles
Calidad metodológica de los estudios	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Buena (MINCIR >18) Mala (MINCIR < 18)

Posterior a la obtención de resultados se realizó la calificación de las recomendaciones de acuerdo al Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING) de acuerdo a los niveles de evidencia como se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Niveles de evidencia según el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING).

Niveles de evidencia.	
1 ++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos
1 +	metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos
1 -	metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causa
2 +	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2 -	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

De acuerdo a estas recomendaciones se estableció el grado de recomendación según el SIGN (Tabla 6)

Tabla 6. Grados de recomendación según el SIGN

Grados de evidencia.	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+

6.9 Análisis estadístico

Los datos se registrados y fueron analizados mediante el software Review Manager 5.3. Se realizó un análisis de Forest Plot, Se calculo la heterogeneidad estadística de los efectos del tratamiento entre los estudios utilizando una prueba estándar χ^2 e I^2 . Dado que se presentaron variables dicotómicas según el tipo de estudio que se ingresó en los Forest Plot se definió la utilización de OR (incluyen estudios observacionales o cuasi-experimentales). Se definió realizar metaanálisis de efecto fijo si los datos mostraron heterogeneidad menor al 40% (56). Posteriormente se realizó análisis de sensibilidad por estudio y por grupos, así como evaluación del sesgo de publicación mediante técnica visual

con el gráfico de Funnel Plot. De acuerdo con los hallazgos se realizó una síntesis de resultados, y un análisis adicional en comparación a estudios similares.

Se describen de manera detallada los elementos indicados por la herramienta PRISMA para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis(57) en el suplemento 1.

6.10 Control de sesgos:

Se evitaron sesgos de publicación mediante la búsqueda de información en diferentes bases de datos formales dentro de las cuales se incluyeron PUBMED/MEDLINE, EMBASE, BIREME y también en bases que incluyen ensayos clínicos alrededor del mundo para lo cual se usó clinicaltrials.gov, la búsqueda de literatura gris se realizó por medio del motor de búsqueda Google Scholar. Para evitar el sesgo de confirmación se realizó una evaluación en conjunto de los estudios con el fin de asegurar homogeneidad en las valoraciones. Para evitar el sesgo de exclusión se realizó el análisis de calidad metodológica para ello se definió buena calidad metodológica los estudios con MINCIR mayor o igual a 18. Finalmente se realizó una valoración grafica de la información mediante Funel Plot.

7. Resultados:

Se realizó la búsqueda de la información por dos revisores de manera independiente, con los operadores descritos y el uso de términos MESH o sus equivalentes. Se encontraron en PUBMED/MEDLINE 106 estudios, BIREME/LILACS 51 estudios y en EMBASE 286, no se encontraron estudios en la literatura gris ni en el ClinicalTrials.gov, lo cual corresponde a un total de 443 estudios, de los cuales se realizó el retiro de 68 duplicados, ingresando para revisión de títulos y resúmenes 375 estudios, se seleccionaron 66 artículos para lectura en texto completo de los cuales fueron elegidos 4 estudios que cumplían con los criterios de inclusión, no presentaban criterios de exclusión. Después de abstracción de datos y de la valoración de calidad metodológica con herramienta MINCIR, se excluyó uno de los estudios por baja calidad metodológica por puntaje de 16 puntos; Dos estudios, Mularoni y Hayden obtuvieron 19 puntos, Fournier 18 puntos, demostrando una buena calidad metodológica; en la Figura 1 se describe el diagrama de flujo de los estudios selección para él análisis. En el suplemento 2 se listan los estudios excluidos y su motivo. En la tabla 7, se anotan las puntuaciones de la valoración metodológica.

Figura 1. Diagrama de flujo de estudios seleccionados.

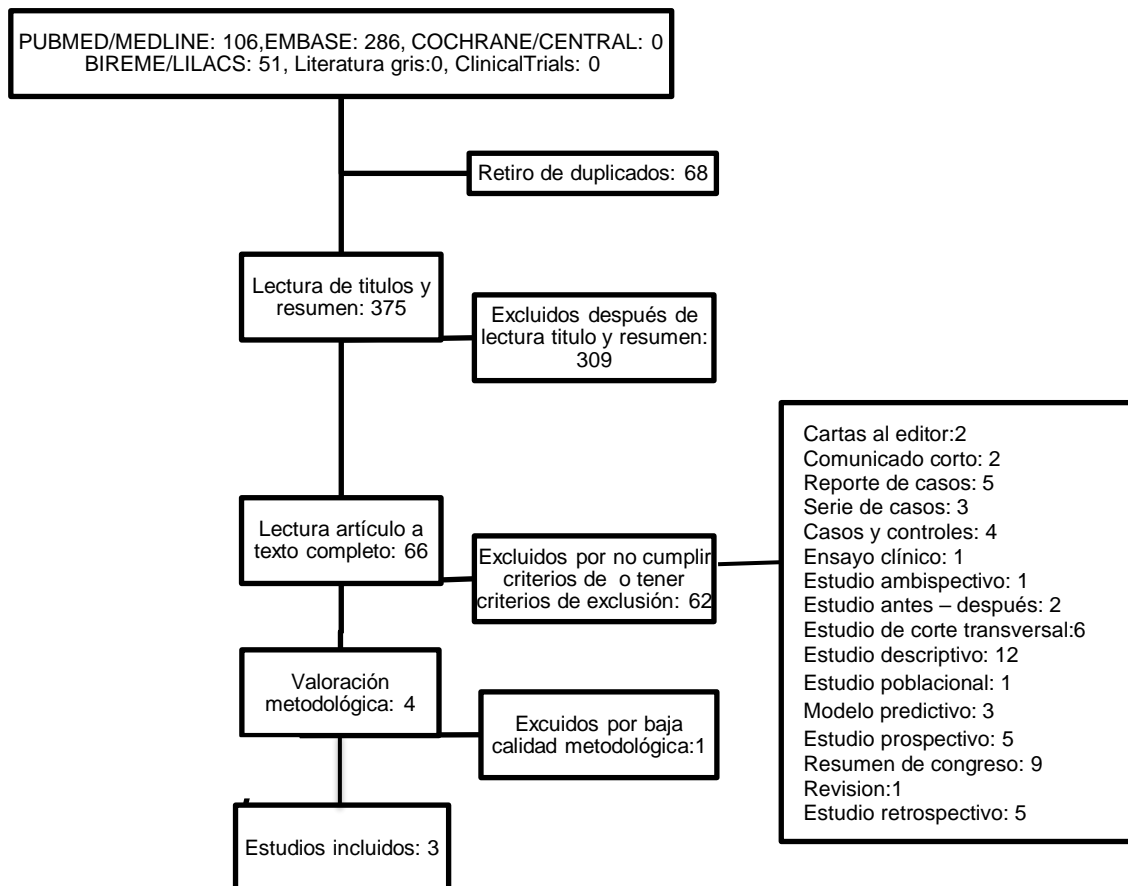


Tabla 7. Valoración de la calidad metodológica de estudios seleccionados según MINCIR.

Calificación de la calidad metodológica	Fournier 2018.	Mularoni 2019.	Hayden 2014.	Poulou 2012
Diseño del estudio	3	4	4	4
Población estudiada por factor justificación	6	6	6	3
Metodología empleada objetivo	3	3	3	3
Metodología empleada diseño	3	3	3	3
Metodología empleada Criterios de selección	2	2	2	2
Tamaño de muestra	1	1	1	1
Puntuación total	18	19	19	16
Calidad metodológica	Buena	Buena	Buena	Baja

7.1 Características de estudios incluidos.

Se incluyeron 3 estudios Hayden 2014, Fournier 2018 y Mularoni 2019. De los cuales ninguno corresponde a ensayo clínico aleatorizado.

El estudio de Hayden 2014 se realizó en Illinois Chicago, con un total de 4 instituciones, que correspondían a hospitales de cuidado agudo a largo plazo donde se tenía alta prevalencia de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas

(KPC). Corresponde a un estudio cuasi experimental por conglomerado escalonado. En general la población. En el periodo pre intervención se realizaron cultivos rectales semestrales con los cuales se determinó la prevalencia de colonizaciones entre los pacientes por KPC; durante el periodo de intervención los pacientes se examinaban con cultivos de hisopado rectal en el momento de admisión y cada dos semanas, los pacientes de forma inicial recibían aislamiento preventivo mientras se esperaba el resultado inicial, los estudios positivos fueron confirmados por reacción en cadena de polimerasa. En este escenario se establecieron medidas especiales dentro de las que se incluyeron las medias estándar más baño de pacientes diario con clorhexidina, educación y adherencia a medidas de control a trabajadores de salud, monitoreo de higiene de mano. El resultado primario fue la prevalencia de colonización, pero también se definieron como resultados secundarios incidencia de infectados en hemocultivos por KPC, datos que se tuvieron en cuenta para el análisis. En este se encontró que la implementación de medias de intervención fue asociada con una reducción significativa clínica de colonización e infección en las instituciones en donde se siguió el protocolo. La tasa de infecciones en sangre disminuyó cerca del 60%.

Fournier 2018, fue realizado en 38 hospitales de París de atención sanitaria pública, en donde se tamizaban los pacientes en riesgo. Este fue diseñado como un estudio de caso en controles, en donde los pacientes en riesgo eran tamizados, si eran positivos para colonización/ infección se establecían las medidas de control básicas, se monitorizaban para determinar los casos secundarios y en caso de presentarse un caso secundario en contactos de paciente y con la misma cepa, esta se consideraba brote, a estos se les aplicaban las medidas adicionales de cuidado su objetivo era determinar la ocurrencia de brotes. La valoración a pesar que se describen intervenciones múltiples fue determinada principalmente para medidas de contacto con un OR 0.34 (IC 95% 0.22-0.54) y cohorte de enfermería OR 0.09 (IC 95% 0.02-0.39), describiendo para esta última limitación en la aplicación puesto que en oportunidades no fue posible contar con personal suficiente.

Mularoni 2019, fue realizado en Italia, en un único centro de alta complejidad dedicado a trasplante de órgano sólido (hígado, riñón, corazón, pulmón, páncreas, combinados), con 78 camas, divididas en unidades cuidado intensivo, unidad cuidado cardio torácico, unidad de cuidado abdominal, bajo el cuidado multidisciplinario. Los pacientes en general son

remitidos de otros hospitales de alta complejidad. Se realizó hisopado rectal de tamización a todos los pacientes ingresados, los que arrojaron resultados positivos fueron puestas en asilamientos con medidas de contacto (guantes y bata) y medidas de higiene de manos donde se describe uso de alcohol, se instauraron además medidas especializadas como asignación de personal de enfermería, baño diario con clorhexidina, educación de lavado de manos, educación a la familia, educación al personal de salud. Se inició además el programa de control de antibióticos. El desenlace primario fue infecciones por CRE, se tuvieron en cuenta otros desenlaces como colonización. Se documentó una disminución en la proporción de pacientes colonizados que presentaron infección de forma dramática, 30% a 15.7% después de la intervención, considerando que la aplicación de estrategias multimodal derivadas de las recomendaciones, disminuyen la carga por infecciones asociadas a CRE.

7.2 Características de los participantes:

Se incluyeron un total de 5148 en el grupo control de los cuales 749 presentaron infección asociada a gérmenes productores de carbapenemasa, en el grupo intervención se incluyeron 3687 presentándose 326 infecciones por estos microorganismos. El estudio de Hayden 2014, aportó 3894 casos en el grupo control en el cual se presentaron 656 infecciones y 2951 pacientes en el grupo de intervención con 285 casos de infección. El estudio de Fournier 2018, aportó 655 casos con 51 eventos de infección y 342 pacientes en el grupo de intervención con un total de 18 eventos. Mularoni 2019, aportó 599 pacientes en el grupo control con 42 eventos para este grupo, y 394 en el grupo de intervención con 23 eventos.

En general fueron pacientes que acudieron a hospitales de tercer nivel. Hayden 2014, tenían características similares en los dos grupos en periodos pre intervención y post intervención, en cuanto a edad y sexo, pero con menor proporción de días en ventilación y uso de sonda vesical en el grupo de intervención, no fueron descritas condiciones especiales para esta población. Los pacientes derivados de Fournier 2018, ingresaron a cualquiera de los 38 hospitales incluidos en el estudio. Se realizaron durante un brote por *Enterococcus faecium* y por enterobacterias multidrogoresistentes a los cuales se aplicaron

las medias control y de intervención. No existe descripción de características como edades, patologías de base, ni condiciones de riesgo para infección por bacterias productoras de carbapenemasas. Los pacientes derivados de Mularoni 2019 pertenecen a un grupo de población con características especiales, dado que fueron pacientes remitidos de instituciones de alto nivel para la institución especializada en trasplante de órgano sólido en orden descendente el orden de trasplante fue hígado, riñón, pulmón, corazón, combinados y por último páncreas, de estos el mayor número de infecciones se documentó en los pacientes con trasplante de hígado seguido de riñón.

7.3 Características intervención

Con respecto a las medidas de prevención y control utilizadas en los diferentes para el control de bacterias productoras de carbapenemasas para la población incluida las medidas estándar fueron aplicadas en el 100% de los casos (n=3), dentro de las que se encuentran lavado de manos, precauciones de contacto, aislamiento o cohorte de pacientes, búsqueda activa con hisopado rectal siendo una medida especializadas, también fuera aplicada en la totalidad de los estudios. Dentro de las medidas especializadas el 66% (n=2), describe medidas para la cohorte de personal de salud, baño de pacientes con clorhexidina, educación al personal de salud y solo en el 33% (n=1), describen medidas como el uso de productos a base de alcohol para las manos, limpieza medioambiental, educación a familiares y uso racional de antibióticos. Las medidas como notificación inmediata al personal de salud, no fueron descritas por estos estudios. La información se describe en la tabla 8.

Tabla 8. Medida de prevención y control utilizadas en los diferentes estudios.

Medida de prevención utilizada	Fournier 2018.	Mularoni 2019.	Hayden 2014.	% de uso
Lavado de manos	SI	SI	SI	100%
Uso de productos a base de Alcohol	NO	SI	NO	33,3%

para limpieza de manos				
Precauciones de contacto	SI	SI	SI	100%
Aislamiento o Cohorte de pacientes	SI	SI	SI	100%
Cohorte de personal de salud	SI	SI	NO	66,6%
Baño de pacientes con Clorhexidina	NO	SI	SI	66,6%
Búsqueda activa con cultivo de hisopado rectal	SI	SI	SI	100%
Limpieza medio ambiental	NO	SI	NO	33,3%
Educación a personal de salud	NO	SI	SI	66,6%
Educación a familiares	NO	SI	NO	33,3%
Uso racional de antibióticos	NO	SI	NO	33,3%
Notificación inmediata al personal de salud	NO	NO	NO	0%

7.4. Desenlace:

En total ingresaron 3687 pacientes colonizados en el grupo intervención de los cuales 326 desarrollaron infecciones y en el grupo control 5148 colonizados con 749 infecciones asociadas a enterobacterias productoras de carbapenemasas. Con respecto al desenlace principal, se observa una menor probabilidad de generación de casos secundarios

asociados a este tipo de bacterias con un OR 0,55 (IC 95% 0,48- 0,63) a favor del uso de medidas de control y contención especializadas, estos resultados se acompañan de homogeneidad estadística I_2 del 32% Figura 2. El grupo medidas de control especializadas fueron diferentes para los estudios, para Fournier 2018, se centraron principalmente en precauciones de contacto y asignación del personal de salud para la atención de pacientes con identificación de bacterias resistentes; para los otros estudios las medidas aplicadas fueron multimodales. El seguimiento de la prescripción por infectología, solo fue realizado en el estudio de Mularoni 2019, puesto que contaron con la implementación de programas de optimización de antimicrobianos.

En la tabla 9 se presentan los desenlaces en cuanto a proporción de infecciones/brotos asociadas a bacterias productoras de carbapenemasas teniendo en cuenta los grupos de intervención con medias estándar contra las medidas de control especializadas.

Tabla 9. Proporción de casos de pacientes con infección por bacterias productoras de carbapenemasas medidas en grupo control contra grupo de intervención.

Autor	Año	Evento valorado	Tipo de estudio	Tipo de Cepa	Número de casos total control	Número de casos intervención	OR efecto de las intervenciones	ref.
Fournier et al.	2018	Brote (Caso índice + caso secundario)	Casos y controles anidado de cohorte	Klebsiella Pneumoniae y Escherichia Coli Y otras especies y carbapenemasas KPC, NDM y VIM	51 de 655	18 de 342	0.66 (IC 95% 0.38- 1.15)	(58)
Mularoni et al.	2019	Brote	Casos y controles	Klebsiella Pneumoniae y Escherichia Coli Enterobacter spp y Serratia	42 de 599	23 de 394	0.82 (IC 95% 0.49-1.39)	(59)
Hayden et al.	2014	Brote	Cuasi experimental por conglomerado escalonado	Klebsiella Pneumoniae KPC	656 de 3894	285 de 2951	0.53 (IC 95% 0.45-0.61)	(60)

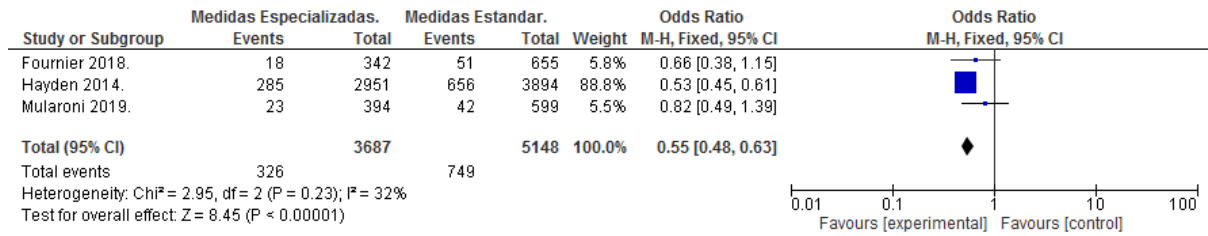


Figura 2. Forest Plot Medidas de control especializadas Vs Medidas de control estándar: proporción de casos de infección o colonización en los grupos intervención y control.

La proporción de casos de pacientes con fue menor en los estudios que usaron medidas de control y prevención especializadas, sin embargo 2 de ellos la probabilidad del evento, por el margen de error puede ser confuso, se realizó análisis de sensibilidad.

7.5. Análisis de sensibilidad

Excluyendo el estudio de Fournier 2018 se mantiene el resultado a favor de las medidas de control especializadas con OR 0,54 (IC 95% 0, 47, 0,63) y heterogeneidad estadística moderada, figura 3.

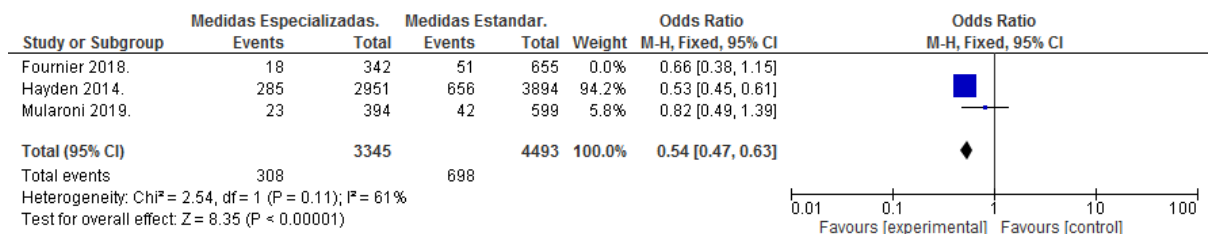


Figura 3. Análisis de sensibilidad Forest Plot Medidas de control especializadas Vs Medidas de control estándar sin incluir Fournier 2018.

Excluyendo el estudio de Hayden 2014 no existe diferencia entre grupos OR 0,74 (IC 95% 0, 50;1,08) y los resultados son homogéneos. Figura 4

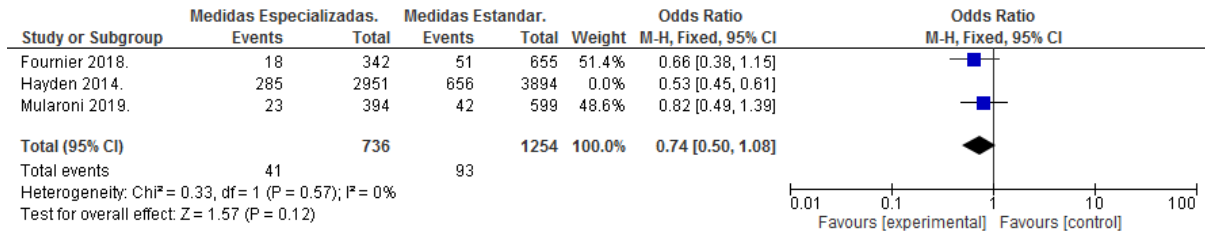


Figura 4. Análisis de sensibilidad Forest Plot Medidas de control especializadas Vs Medidas de control estándar sin incluir Hayden 2014.

Excluyendo el estudio de Mularoni 2019 se mantiene el resultado a favor de las medidas de control especializadas con OR 0,54 (IC 95% 0, 46, 0,62) y los resultados son homogéneos. Figura 5.

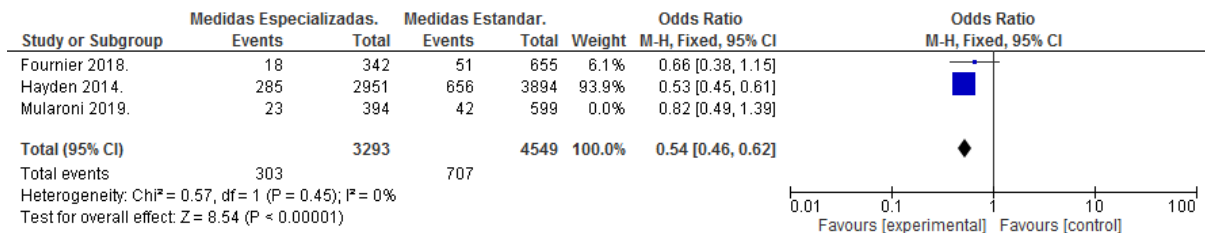


Figura 5. Análisis de sensibilidad Forest Plot Medidas de control especializadas Vs Medidas de control estándar sin incluir Mularoni 2019.

Este análisis de sensibilidad muestra un resultado robusto moderado a favor de las medidas de control especializada. En 2 de las 3 exclusiones los resultados estuvieron a favor de las medidas de controles especializadas y en ningún caso a favor de las medidas de control estándar.

Con respecto a otros resultados de importancia (mortalidad, costos en atención en salud), las variables en los estudios no fueron reportadas, por lo cual no se pudo establecer análisis en estos desenlaces.

Se definió derivado de este metaanálisis las recomendaciones según el SIGN, ubicando los 4 estudios seleccionados en la categoría 2 + - Tabla 9-

Tabla 10. Nivel de evidencia de cada uno de los estudios según SIGN.

Nivel de evidencia SING	Fournier 2018.	Mularoni 2019.	Hayden 2014.
1++	NO	NO	NO
1+	NO	NO	NO
2++	NO	NO	NO
2+	SI	SI	SI
3	NO	NO	NO
4	NO	NO	NO

Como los estudios seleccionados por la revisión sistemática fueron calificados como 2+, se atribuye a cada una de las recomendaciones provenientes de estos un grado de recomendación C- Tabla 10-

Tabla 11. Nivel de evidencia según SIGN para estudios seleccionados.

Grado de recomendación según el SING	Fournier 2018.	Mularoni 2019.	Hayden 2014.
A	NO	NO	NO
B	NO	NO	NO
C	SI	SI	SI
D	NO	NO	NO

Por lo que se establece que las recomendaciones de estos estudios clasifícas según SIGN según lo anotado en la Tabla 11.

Tabla 12. Nivel de evidencia y grado de recomendaciones para las recomendaciones derivadas de los estudios seleccionados

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación.
Búsqueda activa con cultivo de hisopado rectal y si es negativo mediciones de forma semanal.	2 +	C
Notificación inmediata del servicio de laboratorio clínico a personal de salud.	2 +	C
Medidas para reforzar el lavado de manos en personal de salud, visitantes y acompañantes	2 +	C
Uso de productos a base de alcohol para la limpieza de las manos	2 +	C
Precauciones de contacto como uso de guantes y bata desechable	2 +	C
Cohorte de pacientes infectados o colonizados.	2 +	C
Cohorte de personal de salud	2 +	C
Limpieza medio ambiental, utilizar amonio cuaternario o hipoclorito de sodio pala la limpieza de superficies o de las unidades.	2 +	C

Considere el uso racional de antibióticos y la vigilancia en la prescripción por parte de infectología	2 +	C
Considere el baño de pacientes con Clorhexidina	2 +	C
Considere la educación a pacientes, familiares y personal de salud	2 +	C

7.6 Sesgo de publicación

Se realiza el gráfico de Funnel Plot que permite una representación visual del sesgo de publicación, observando distribución bilateral de los errores estándar para la incidencia de casos de infección o colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas, sin sesgo de publicación

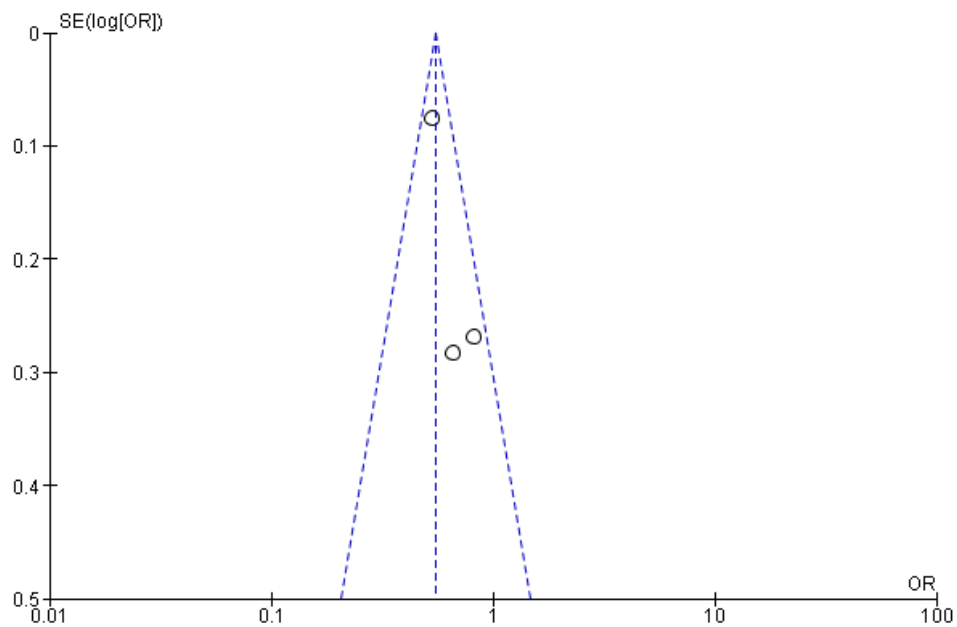


Figura 6. Gráfico Funnel Plot para análisis de sesgo de publicación método visual.

8. Discusión

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas son un reto para los sistemas de salud a nivel mundial(13), no siendo diferente para los sistemas de salud latinoamericanos (19). Los brotes están caracterizados por una alta mortalidad (16), adicionalmente se describen altos costos en los sistemas de salud asociados a los cuidados directos e indirectos de los pacientes infectados con este tipo de gérmenes(17)(25). Por lo anterior, se propuso realizar la presente revisión sistemática de la literatura y metaanálisis, con el fin de determinar si existe un beneficio en las medidas no estándar en el cuidado de este tipo de pacientes con respecto a disminución de eventos. Los resultados de esta revisión sistemática de la literatura favorecen el uso de medidas que se consideran no estándar, el análisis de sensibilidad muestra en dos de los estudios recomendación robusta a favor de las mismas, el estudio con heterogeneidad moderada solo describo medidas de precaución y asignación de personal de enfermería, sin otras medias, lo que puede impactar en un resultado.

Las medidas consideradas no estándar dentro de los estudios son el uso de productos a base de alcohol para la limpieza de manos, cohorte de personal de salud, búsqueda activa con cultivo de hisopado rectal, baño de pacientes con clorhexidina, limpieza medio ambiental con amonio cuaternario o hipoclorito de sodio, educación a pacientes y familiares, uso racional de antibióticos. Estos fueron adicionales a las medias consideradas estándar dentro de las que se encuentran lavado de manos, aislamiento de pacientes y medidas de protección.

Fueron pocos los estudios susceptibles de revisión, dada la ausencia de ensayos clínicos, pocos estudios cuasiexperimentales, baja calidad de los estudios y la mayoría de los mismos observacionales. En general, no es posible definir el impacto por estrategia individual en relación con la incidencia, en consideración del diseño metodológico y a que en 2 de los estudios las estrategias fueron multimodales, sin embargo, el estudio de

Fournier 2018 (58), favorece la disminución de proporción de casos presentados, cuando se utilizaron precauciones de contacto OR 0.41; IC 95%: 0.22–0.74, un poco menos claro uso de cohorte de con un OR: 0.17; IC 95%: 0.02–1.29); aunque según los investigadores, no fue posible asegurar este último en todos los pacientes, lo cual puede afectar su impacto. Finalmente, el análisis de sensibilidad propone que la estrategia con mayor éxito es la de instauración de medidas multimodales.

Existen datos en el seguimiento de pacientes para cuidados agudos a largo plazo, esto en media de los resultados de Hayden 2014 (59), en este estudio se demostró que la introducción de medidas como cultivo rectal al ingreso y cada 2 semanas, aislamiento de contacto, cohorte de pacientes, baño de pacientes con Clorhexidina, educación a los trabajadores de la salud, monitoreo a la adherencia a las medidas establecidas vs el cuidado estándar disminuyó la incidencia y prevalencia de colonización rectal por bacterias productoras de carbapenemasas. En el grupo intervención se presentaron 285 de 2951 y en el grupo control 656 de 3894, lo cual muestra evidencia a favor de las intervenciones con un OR 0.53; IC 95%: 0.45–0.61 para pacientes con necesidad de cuidados agudos a largo plazo. Dado que las intervenciones fueron introducidas de forma conjunta, todas estas determinan la disminución de la incidencia, pero no es posible determinar cuál de las mismas presenta mayor importancia para la disminución del evento.

En cuanto a grupos especiales Mularoni 2019 (60), mostro en pacientes con trasplante de órgano sólido, se definió una tendencia a la reducción de eventos con el uso de medidas especiales para la aparición de brotes con un OR 0.82; IC 95%: 0.49–1.39. Estas medidas fueron las derivadas de las recomendaciones CDC, hisopado rectal para todos los pacientes, con seguimiento semanal, precauciones de contacto como etiqueta de habitación, uso de bata, guantes, uso de productos de limpieza de manos a base de alcohol, cohorte de pacientes, cohortes de enfermería, baño de pacientes con clorhexidina, medidas de control en el lavado de manos, limpieza del medio ambiente, educación a familiares sobre lavado de manos y precauciones de contacto, educación continuada al personal de salud sobre prevención de infecciones y la revisión por parte de infectología de las prescripciones de antibióticos así como educación a médicos no Infectólogos sobre

resistencia bacteriana. La implementación multimodal no permite diferenciar el impacto individual de las acciones sobre la incidencia.

Se compararon nuestros resultados con la revisión sistemática de la literatura de Tomczyk et al 2018 (62), en donde se evaluó las intervenciones de prevención y control de infecciones en enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos, se encontraron características similares a nuestros resultados con identificación de estrategias multimodal (≥ 3 componentes) sugiriendo ser eficaces para la prevención y control de este tipo de microorganismo, de forma similar los estudios encontrados fueron de baja a moderada calidad metodológica, y no se logró identificar el impacto individual por cada estrategia. En nuestro conocimiento no existen otros documentos similares para comparación de resultados.

Esta revisión sistemática y metaanálisis, recopiló la mejor evidencia disponible con calificación metodológica buena, acerca de los planes de control y contención de carbapenemasas, comparando estrategias básicas con estrategias adicionales aplicadas de forma conjunta, sugiriendo la utilización de estas últimas para disminución de proporción o incidencia de casos, según el diseño metodológico. Sin embargo, la calidad de la evidencia toma su mayor sustento en un grupo de estudios observacionales o cuasiexperimentales, sin encontrarse ensayos clínicos sobre el tema, asociado a la limitación en su planteamiento ético.

Las recomendaciones recopiladas sobre prevención y control derivadas de este documento no distan de las guías para prevención y control de enterobacterias productoras de carbapenemasas publicadas por ESCMID 2014 (10), CDC y actualizadas para el año 2015 (63) y OMS de 2017 (11). En general, teniendo en cuenta que la calidad de los estudios, las medidas derivadas de los que mejor homogeneidad para recomendación presentan son lavado de manos, precauciones de contacto, aislamiento o cohorte de pacientes, búsqueda activa con cultivo de hisopado rectal. Otras muestran beneficio a favor de su uso, pero sin ser globales, el baño de pacientes con clorhexidina, educación a personal, educación a familiares, cohorte de personal de salud, uso de productos derivados

de alcohol y notificación inmediata del evento a personal de salud, la limpieza del medio y las estrategias de uso racional de antibióticos, consideramos, que este resultado deriva de la falta de implementación de programas más que la no efectividad de esta medida. Se requieren estudios locales con la aplicación de estas recomendaciones para definir la disminución del impacto con el uso de estas medidas en cada población.

La debilidad de este estudio radica en la calidad de la evidencia de los estudios primarios, que son derivadas de las limitaciones metodológicas éticas para realizar ensayos clínicos aleatorizados con única estrategia y por tanto estudios de mayor peso epidemiológico para establecer recomendaciones más fuertes acerca de las medidas de control y prevención para e enterobacterias. Se uso como criterio de inclusión *Klebsiella pneumoniae*, sin excluir *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, sin embargo, en los estudios seleccionados no se describieron estas bacterias, se presume que las medidas también serian efectivas en este tipo de enterobacterias, pero no es posible definir si tienen el mismo impacto. No fue posible definir desenlaces adicionales fuertes como mortalidad, así como definir si las medidas tienen impacto en costos para los sistemas de salud.

9. Conclusiones

La instauración de medidas de control y contención de bacterias productoras de carbapenemasas siguieron un efecto de reducción de brotes cuando son instaurados en estrategias multimodal, dentro de las que se encuentran notificación inmediata a personal de salud en el momento que el servicio de bacteriología identifique enterobacterias productoras de carbapenemasas, lavado de manos, uso de productos a base de alcohol para la limpieza de manos, precauciones de contacto como uso de guantes y bata desechable, cohorte de pacientes, cohorte de personal de salud, búsqueda activa con cultivo de hisopado rectal y si este es negativo repetir una semana después, baño de pacientes con clorhexidina, limpieza medio ambiental con amonio cuaternario o hipoclorito de sodio, educación a pacientes y familiares, uso racional de antibióticos y seguimiento de la prescripción por infectología. Sin embargo, la calidad de los estudios es moderada al aplicar la calificación MINCIR en general con calificación por Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2++ C. Por el momento esta revisión sistemática de la literatura sugiere dar continuidad a la instauración de estrategias multimodal para control y contención de bacterias productoras de carbapenemasas.

Financiación

Las fuentes de financiamiento que fueron usadas para la realización de este documento fueron cubiertas por la investigadora principal, estos fueron usados para pago de honorarios del epidemiólogo participante. No se realizaron solicitud de suministro de datos a los investigadores de los grupos de los estudios primarios usados.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (Who). Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. WHO Libr Cat Data. 2011;
2. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Bakar MA. Health care-associated infections – An overview. *Infection and Drug Resistance*. 2018.
3. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: An environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis*. 2011;
4. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007.
5. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013.
6. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2017.
7. Birgand G, Johansson A, Szilagy E, Lucet JC. Overcoming the obstacles of implementing infection prevention and control guidelines. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015.
8. Lepelletier D, Batard E, Berthelot P, Zahar JR, Lucet JC, Fournier S, et al. Carbapenemase-producing enterobacteria: Epidemiology, strategies to control their spread and issues. *Revue de Medecine Interne*. 2015.
9. Solter E, Adler A, Rubinovitch B, Temkin E, Schwartz D, Ben-David D, et al. Israeli national policy for carbapenem-resistant enterobacteriaceae screening, carrier isolation and discontinuation of isolation. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2018.
10. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients.

- Clin Microbiol Infect. 2014;
11. WHO. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Who. 2017.
 12. Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: Guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrob Resist Infect Control. 2017;
 13. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Virulence. 2017.
 14. Richards (Chair) M, Cruickshank M, Cheng A, Gandossi S, Quoye C, Stuart R, et al. Recommendations for the control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE): A guide for acute care health facilities: Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Infect Dis Heal. 2017;
 15. Guh AY, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2014.
 16. Ramos-Castañeda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldaña-Campos JC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. J Infect. 2018;
 17. Otter JA, Burgess P, Davies F, Mookerjee S, Singleton J, Gilchrist M, et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. Clin Microbiol Infect. 2017;
 18. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;
 19. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. J Infect Dis. 2017;
 20. Lutgring JD, Limbago BM. The Problem of Carbapenemase-Producing-Carbapenem-Resistant-Enterobacteriaceae Detection. Journal of Clinical Microbiology. 2016.
 21. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: Detection and

- surveillance issues. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010.
22. Oliver A. Impacto de la diseminación de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente productora de metalo- β -lactamasas en los hospitales: presente y futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;
 23. Shen J, Pan Y, Fang Y, Sekaran SD. Role of the outer membrane protein OprD2 in carbapenem-resistance mechanisms of *pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One*. 2015;
 24. Meletis G, Exindari M, Vavatsi N, Sofianou D, Diza E. Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Hippokratia*. 2012.
 25. Santos WM Dos, Secoli SR. Economic burden of inpatients infected with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;
 26. Bustos-Moya G, Josa-Montero D, Perea-Ronco J, Gualtero-Trujillo S, Ortiz-Aroca J, Novoa-Bernal Á, et al. Factors related to successful control of an outbreak by *Klebsiella pneumoniae*-producing KPC-2 in an intensive care unit in Bogotá, Colombia. *Infectio*. 2016;
 27. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;
 28. Ocampo AM, Vargas CA, Cienfuegos AV, Jiménez JN, Sierra PM. Molecular characterization of an outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital in Medellín, Colombia. *Biomedica*. 2015;
 29. Hussein K, Rabino G, Eluk O, Warman S, Reisner S, Geffen Y, et al. The association between infection control interventions and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae incidence in an endemic hospital. *J Hosp Infect*. 2017;
 30. Bustos-Moya G, Josa-Montero D, Perea-Ronco J, Gualtero-Trujillo S, Ortiz-Aroca J, Novoa-Bernal Á, et al. Factores relacionados con el control exitoso de un brote por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-2 en una unidad de cuidado intensivo en Bogotá, Colombia. *Infectio*. 2016;
 31. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, Gupta RS. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': Proposal for enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morgane. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;
 32. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007.

33. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: From targets to networks. *Nature Reviews Microbiology*. 2010.
34. Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2002.
35. Hawkey PM, Livermore DM. Carbapenem antibiotics for serious infections. *BMJ*. 2012;
36. Codjoe F, Donkor E. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci*. 2017 Dec 21;6(1):1.
37. Bedenić B, Plečko V, Sardelić S, Uzunović S, Godič Torkar K. Carbapenemases in gram-negative bacteria: Laboratory detection and clinical significance. *BioMed Research International*. 2014.
38. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampC-, and carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018.
39. Thomson KS. Extended-spectrum- β -lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010.
40. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;
41. Perez F, Van Duin D. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: A menace to our most vulnerable patients. *Cleve Clin J Med*. 2013;
42. Váradi L, Luo JL, Hibbs DE, Perry JD, Anderson RJ, Orenga S, et al. Methods for the detection and identification of pathogenic bacteria: Past, present, and future. *Chemical Society Reviews*. 2017.
43. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012.
44. McMullen AR, Yarbrough ML, Wallace MA, Shupe A, Burnham CAD. Evaluation of genotypic and phenotypic methods to detect carbapenemase production in gram-negative bacilli. *Clin Chem*. 2017;
45. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Epidemiology and prevention. *Clinical Infectious Diseases*. 2011.
46. 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;
47. Montúfar-Andrade FE, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C, Quiroga-Echeverr A, Builes-Montaña CE, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2016;
 48. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk Factors and Clinical Impact of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;
 49. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *South Med J*. 2011;
 50. Oteo J. ¿Deben implantarse programas de cribado de cepas productoras de carbapenemasas en pacientes que ingresan en la UCI? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;
 51. Richter SS, Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How? *Virulence*. 2017.
 52. Protonotariou E, Poulou A, Politi L, Sgouropoulos I, Metallidis S, Kachrimanidou M, et al. Hospital outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* ST147 clonal strain co-producing KPC-2 and VIM-1 carbapenemases in a tertiary teaching hospital in Northern Greece. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;
 53. Wang Z, Qin RR, Huang L, Sun LY. Risk Factors for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and Mortality of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Chin Med J (Engl)*. 2018;
 54. Forcina A, Baldan R, Marasco V, Cichero P, Bondanza A, Noviello M, et al. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;
 55. Manterola C, Astudillo P. Checklist for reporting of descriptive observational studies. MINCIR initiative. *Int J Morphol*. 2013;
 56. Muñoz-Martín B, Higgins JPT, Green S E. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1. 0. Man Cochrane Revis Sist Interv versión 510. 2012;
 57. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. In: *Journal of clinical epidemiology*. 2009.

58. Fournier S, Desenfant L, Monteil C, Nion-Huang M, Richard C, Jarlier V, et al. Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks: A 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015. *Eurosurveillance*. 2018;
59. Hayden MK, Lin MY, Lolans K, Weiner S, Blom D, Moore NM, et al. Prevention of colonization and infection by *klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing enterobacteriaceae in long-term acute-care hospitals. *Clin Infect Dis*. 2015;
60. Mularoni A, Martucci G, Douradinha B, Campanella O, Hazen B, Medaglia A, et al. Epidemiology and successful containment of a carbapenem-resistant Enterobacteriaceae outbreak in a Southern Italian Transplant Institute. *Transpl Infect Dis*. 2019;
61. Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas MV, Wisell KT, Carmeli Y, et al. Worldwide diversity of *klebsiella pneumoniae* that produces β -lactamase blaKPC-2 Gene. *Emerg Infect Dis*. 2010;
62. Tomczyk S, Zanichelli V, Grayson ML, Twyman A, Abbas M, Pires D, et al. Control of CRE, CRAB, and CRPsA in Healthcare Facilities Healthcare Facilities: A Systematic Review and Reanalysis of Quasi-experimental Studies. *Clin Infect Dis*. 2018;
63. Centers for Disease Control and Prevention. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) November 2015 Update - CRE Toolkit. *Centers Dis Control Prev*. 2015;

SUPLEMENTO 1- LISTA PRISMA

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	I
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	III - IV
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	2
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	7
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	NA

Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	17
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	18
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	18
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	19
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	19-20
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	19-22
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	22
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	22

Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ₂) para cada metaanálisis.	23
------------------------	----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Sección/tema	#	ítem	Presente en pagina #
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	22-23
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta regresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	23
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	24
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	25
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	25-26
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (Forest Plot).	26-27

Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	29-31
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	32-33
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta regresión [ver ítem 16])	31-32
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	34-36
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	37
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación.	38
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	39

NA: no aplicado

Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

SUPLEMENTO 2 – LISTA EXCLUIDOS Y CAUSA

N	ID del estudio	Nombre del artículo	Causa de exclusión	Tipo de estudio
1	Freeman , R., Et al. (2016)	Enhanced surveillance of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria to support national and international prevention and control efforts	Cartas al editor Sin comparador	Cartas al editor
2	Teare, L., Et al. (2016)	Prevention and control of carbapenemase-producing organisms at a regional burns centre	Serie de casos Sin comparador	Serie de casos
3	Clarivet, B., Et al. (2016)	Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: use of a dynamic registry of cases and contacts for outbreak management	Estudio descriptivo de registros de contactos Medidas de resultado no acordes con criterios de inclusión	Estudio descriptivo
4	White, L., Et al. (2016)	Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hospital wastewater: a reservoir that may be unrelated to clinical isolates	Estudio descriptivo Aguas residuales No cumple criterios de inclusión	Estudio descriptivo

5	Daniels, K. M., Et al. (2012)	Outbreak Investigation of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in a Long-term Acute Care Facility	Medidas resultado no incluidas en estudio no cumple criterios de inclusión	Casos y controles
6	Ochieng, J. H., Et al. (2016)	Need for more communication between hospitals in different countries: Two cases of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	Reportes de caso Medidas resultado no acordes con criterios de inclusión	Reporte de caso
7	Validi, M., Et al. (2016)	Identification of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-producing Klebsiella oxytoca in Clinical Isolates in Tehran Hospitals, Iran by Chromogenic Medium and Molecular Methods	Estudio descriptivo sobre métodos de diagnóstico y molecular Medidas de resultado no acordes con criterios de inclusión	Estudio descriptivo
8	Atkins, S. (2016)	A regional approach to prepare for carbapenemase producing Enterobacteriaceae (CPE)	Descripción de oportunidad de diagnóstico	Resumen de congreso
9	Liu J., Et al. (2017)	Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients admitted to the Emergency Department: new risk factors and occurrence in patients coming directly from the community	Estudio de corte transversal No cumple criterios de inclusión	Estudio de corte transversal
10	Taminato M., Et al. (2019)	Infection related to Klebsiella pneumoniae producing carbapenemase in renal transplant patients	Estudio de casos y controles retrospectivo No cumple criterios de inclusión	Estudio de casos y controles
11	Liu, J., Et al. (2018)	Emergence and establishment of KPC-2-producing ST11 Klebsiella pneumoniae in a	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo

		general hospital in Shanghai, China	No cumple con criterios de inclusión	
12	Singh, S. R., Et al. (2017)	Mapping infectious disease hospital surge threats to lessons learnt in Singapore: a systems analysis and development of a framework to inform how to DECIDE on planning and response strategies	No cumple con criterios de inclusión	Estudio de corte transversal
13	Alvim, A. L. S., Et al. (2019)	Epidemiological profile of healthcare-associated infections caused by Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae	Estudio descriptivo de un brote No cumple criterios de inclusión	Estudio descriptivo
14	Arcilla, M. S., Et al. (2014)	The Carriage of Multiresistant Bacteria After Travel (COMBAT) prospective cohort study: methodology and design	Describir la tasa de adquisición de infección luego de un viaje al extranjero No cumple criterios de inclusión	Estudio descriptivo
15	C Gagliotti, Et al (2014)	Control of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: a region-wide intervention	Medidas resultado no comparables Descripción por casos por 100,000 días de hospitalización	Estudio poblacional
16	Guh, A. Y. (2015)	Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States Alice Y Guh	Revisión epidemiología No cumple con criterios de inclusión	Revisión de la literatura

17	Bradai, N., Et al. (2014)	Klebsielle pneumoniae carbapenemase productive: About one epidemic	Medidas de resultado no incluidas en estudio no cumple criterios de inclusión	Estudio prospectivo
18	Carlson, A. L., Et al. (2016)	Controlling Nosocomial Transmission of Drug-Resistant Pathogens at Different Endemic Stages in a Resource-Limited Setting	Baja calidad metodológica.	Comunicado corto
19	Chea, N., Et al. (2015)	Improved Phenotype-Based Definition for Identifying Carbapenemase Producers among Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae	Estudio descriptivo de los aislamientos Medidas de resultado no incluidas en estudio no cumple criterios de inclusión	Estudio descriptivo
20	de Freitas DalBen, M., Et al. (2016)	A Model-Based Strategy to Control the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Simulate and Implement	Modelo predictivo	Modelo predictivo
21	Dall, L. B., Et al. (2019)	Do probiotics prevent colonization with multi-resistant Enterobacteriaceae during travel? A randomized controlled trial	Sobre uso de probióticos en viajeros Medidas de resultado no acordes con criterios de inclusión	Ensayo clínico
22	Dawson A., Et al. (2016)	A CRE prevention initiative resulted in decreased infection rates in long-term acute care hospitals	No cumple criterios de inclusión	Resumen de congreso
23	Decraen e V., Et al. (2018)	A large, refractory nosocomial outbreak of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing Escherichia coli demonstrates carbapenemase gene outbreaks	Estudio descriptivo microbiología	Estudio descriptivo

		involving sink sites require novel approaches to infection control		
24	Demiraslan H., Et al. (2017)	Is surveillance for colonization of carbapenem-resistant gramnegative bacteria important in adult bone marrow transplantation units? Hayati Demiraslan	Estudio prospectivo de factores de riesgo	Prospectivo
25	Roman E., Et al. (2017)	Computer application for early identification and control of first cases of carbapenemase - producing Enterobacteriaceae in Seville – Andalusia	No cumple criterios de inclusión	Resumen de congreso
26	Doll M., Et al. (2017)	Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at a low prevalence tertiary care center: Patient-level risk factors and implications for an infection prevention strategy	No cumple con criterios de inclusión	Revisión retrospectiva
27	Fedorowsky R., Et al. (2015)	Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriers in acute care hospitals and post-acute-care facilities: The effect of organizational culture on staff attitudes, knowledge, practices, and infection acquisition rates	No cumple con criterios de inclusión	Estudio de corte transversal
28	Gagliotti, C., Et al. (2014)	Risk factors for colonization with carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in hospital: A matched case-control study	No cumple con criterios de inclusión	Estudio de casos y controles
29	Grundmann H., Et al. (2017)	Occurrence of carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Escherichia coli</i> in the European survey of carbapenemase-producing	Estudio prospectivo que no cumple criterios de inclusión	Prospectivo

		Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study		
30	Hussein, K., Et al. (2017)	The association between infection control interventions and CRE incidence in an endemic hospital.	Tiene criterios de exclusión Población pediátrica	Estudio antes y después
31	Jamal, A. J., Et al. (2019)	Infection prevention and control practices related to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) in acute-care hospitals in Ontario, Canada.	No cumple criterios de inclusión	Estudio de corte transversal
32	Kanamori H., Et al. (2016)	Patient Room Decontamination against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Using a Fixed Cycle-Time Ultraviolet-C Device and Two Different Radiation Designs	Comunicado corto No cumple criterios de inclusión	Comunicado corto
33	Kim NH., Et al. (2014)	Successful containment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae by strict contact precautions without active surveillance	Estudio de cohorte con medidas resultado no acordes Descripción por casos por 100,000 días de hospitalización	Prospectivo
34	Lee BY., Et al. (2016)	The Potential Trajectory of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, an Emerging Threat to Health-Care Facilities, and the Impact of the Centers for Disease Control and Prevention Toolkit	Modelo predictivo	Modelo predictivo

35	Legeay C., Et al. (2019)	Control strategy for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in nursing homes: Perspectives inspired from three outbreaks	No cumple criterios de inclusión	Estudio retrospectivo
36	Legeay C., Et al (2018)	Is cohorting the only solution to control carbapenemase producing Enterobacteriaceae outbreaks? A single centre experience	No cumple criterios de inclusión	Prospectivo
37	Qiqiang Liang., Et al (2019)	Preemptive isolation and active surveillance in the prevention and control of nosocomial infection reduce the incidence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	Carta al editor	Cartas al editor
38	Lin MY., Et al (2014)	The Effectiveness of Routine Daily Chlorhexidine Gluconate Bathing in Reducing Klebsiella pneumoniae Carbapenemase–Producing Enterobacteriaceae Skin Burden among Long-Term Acute Care Hospital Patients	Estudio antes y después concentración de EPC en la piel de cuidadores No cumple criterios de inclusión	Estudio antes y después
39	Gohil SK., Et al. (2017)	Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Orange County, California, and support for early regional strategies to limit spread	Estudio de corte transversal No cumple criterios de inclusión	Estudio de corte transversal
40	F Gronthou d., Et al. (2016)	Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Bacteremia in Patients Colonized With CRE	Resumen No cumple criterios de inclusión	Resumen de congreso

41	EC Phipps., Et al. (2016)	Two Years of Population-Based Surveillance for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Bernalillo County, New Mexico, 2014–2015	Resumen No cumple criterios de inclusión	Resumen de congreso
42	RT Odom., Et al. (2016)	A Comprehensive, Intensive Patient Surveillance Program for Carbapenemase-Producing Bacteria at the National Institutes of Health Clinical Center	Resumen de poster congreso No cumple criterios de inclusión	Resumen de congreso
43	Okamoto K., Et al (2017)	Modifiable Risk Factors for the Spread of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Among Long-Term Acute-Care Hospital Patients	Estudio de casos y controles de factores de riesgo No cumple criterios de inclusión	Estudio de casos y controles
44	Park J.W., Et al. (2017)	Successful control of carbapenemase producing Enterobacteriaceae outbreak in two different hospitals	Resumen de congreso No cumple criterios de inclusión	Resumen de congreso
45	Pucci A., Et al. (2019)	Education and Consistent Infection Prevention Practices Prevail: An Outbreak of CRE in a Long-Term Acute Care Hospital	Resumen de congreso No cumple criterios de inclusión	Resumen de congreso
46	Rojo V., Et al (2018)	Factores de riesgo para neumonía asociada al ventilador por Klebsiella productora de carbapenemasas	Retrospectivo para factores de riesgo No cumple criterios de inclusión	Retrospectivo
47	G Regev Yochay.,	Sink traps as the source of transmission of OXA-48–producing	Serie de casos	Serie de casos

	Et al (2018)	<i>Serratia marcescens</i> in an intensive care unit	No cumple criterios de inclusión	
48	Maseda E., Et al (2017)	Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: A retrospective study	Descripción epidemiológica No cumple criterios de inclusión	Retrospectivo
49	Salamon MP., Et al (2019)	Carbapenemase-producing Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) investigation and containment in an acute-care inpatient physical rehabilitation hospital mandates a multi-faceted approach	No cumple criterios de inclusión	Resumen de congreso
50	Shimaski T., Et al (2018)	Active screening and interfacility communication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in a tertiary-care hospital.	Estudio retrospectivo No cumple criterios de inclusión	Retrospectivo
51	Soria-Segarra C (2019)	Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in intensive care units in Ecuador: Results from a multicenter study Carmen	Estudio descriptivo de prevalencia No cumple con criterios de inclusión	Estudio descriptivo
52	Toth DJA (2017)	The potential for interventions in a long-term acute care hospital to reduce transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in affiliated healthcare facilities	Modelo simulación predictivo	Modelo predictivo
53	Trepanier P., Et al (2017)	Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the UK: a national study (EuSCAPE-UK) on prevalence, incidence,	Estudio tipo encuesta para prevalencia.	Estudio de corte transversal

		laboratory detection methods and infection control measures	No cumple criterios de inclusión.	
54	Hernández-Gómez, C., Et al. (2014)	Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia	Estudio descriptivo de perfiles moleculares No cumple criterios de inclusión	Estudio descriptivo
55	Pirš M., Et al (2019)	Successful control of the first OXA-48 and/or NDM carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> outbreak in Slovenia 2014–2016	Estudio de descripción microbiológica	Estudio descriptivo
56	Jiménez A., Et al (2017)	Outbreak of <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase–Producing <i>Citrobacter freundii</i> at a Tertiary Acute Care Facility in Miami, Florida	Reportes de caso, caracterización molecular.	Reporte de caso
57	Gaibani P., Et al (2014)	Successful containment and infection control of a Carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> outbreak in an Italian hospital	Serie de casos, caracterización molecular	Serie de casos
58	Alrabaa SF., Et al (2013)	Early identification and control of carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> , originating from contaminated endoscopic equipment	Reportes de caso	Reporte de caso
59	Robustillo Rodela A (2012)	Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Spain, September 2009 to February 2010: control measures	Reportes de caso	Reporte de caso
60	Dautzenberg MJ (2014)	Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the	Ambispectivo	Estudio ambispectivo

		Netherlands, 2009 to 2011	Medidas no cuantificadas	
61	Barratt R., Et al. (2017)	A challenging outbreak of New Delhi metallo-b-lactamase-5 producing <i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> in a New Zealand Tertiary Hospital: A case report	Reporte de casos No cumple criterios de inclusión	Reporte de caso
62	Robustill o-Rodela A (2017)	Successful control of 2 simultaneous outbreaks of OXA-48 carbapenemase- producing <i>Enterobacteriaceae</i> and multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> in an intensive care unit	Descriptivo de medidas medioambientales	Estudio descriptivo
63	A Poulou, Et al (2012)	Imported <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase-Producing K. <i>pneumoniae</i> Clones in a Greek Hospital: Impact of Infection Control Measures for Restraining Their Dissemination	Baja calidad metodológica	Observacional cusi- experimental

D. Anexo: Propuesta circular

CIRCULAR No 2019

Bogotá, D.C.,

PARA: GOBERNADORES, ALCALDES, SECRETARIOS DE SALUD DEPARTAMENTALES, DISTRITALES Y MUNICIPALES, DIRECTORES DE SALUD DEPARTAMENTAL, COORDINADORES DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA, COORDINADORES DE LABORATORIO DE SALUD PÚBLICA DISTRITALES Y DEPARTAMENTALES, EMPRESAS ADMINISTRADORAS DE PLANES DE BENEFICIOS, ENTIDADES RESPONSABLES DE RÉGIMENES ESPECIALES Y DE EXCEPCIÓN E INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD.

DE: MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

ASUNTO: Lineamientos de prevención y control, para contener la diseminación de Enterobacterias con mecanismos de resistencia a carbapenémicos.

- **INTRODUCCIÓN:**

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud -OMS-, la resistencia a los antimicrobianos se define como la habilidad de los microbios a resistir al efecto del medicamento, y como consecuencia el germen no muere o no se afectan sus procesos de reproducción; este fenómeno se considera como una problemática de salud pública a nivel mundial que lleva a estancias hospitalarias prolongadas, incremento en costos de la atención en salud, disminución en calidad de vida, aumento de tasas de morbilidad-mortalidad; Esta situación no es ajena en el continente Americano ni a la realidad que afrontan los servicios de salud de nuestro país.

En Colombia se ha documentado una amplia diseminación a nivel nacional de las enterobacterias y otras gramnegativos no fermentadoras resistentes a los carbapenémicos, como se observa de la tabla 1 descrita en la caracterización fenotípica y genotípica de perfiles de resistencia antimicrobiana de aislamientos bacterianos recuperados en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) septiembre 2012 – diciembre 2014 publicado por el instituto nacional de salud (INS), el principal aislamiento asociado a IAAS, con perfil de resistencia de los 1780 caso con confirmación para mecanismos de resistencia según orden de frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* (n=468), *Enterobacter cloacae* (n=195), *Escherichia coli* (n=110), *Providencia rettgeri* (n=44) y *Serratia marcescens* (n=43) y *Citrobacter freundii* (n=28). El porcentaje de resistencia a carbapenémicos superior al 70%, el cual tiene relación a producción de carbapenemasas y otros mecanismos de resistencia. Adicionalmente que las carbapenemasas tipo KPC fueron las que presentaron mayor prevalencia (n=574), seguidas de metalobetalactamasas NDM (n=57) y de forma importante la presencia de coproducción de carbapenemasas KPC +GES (n=6), KPC + VIM (6) y KPC +NDM (2). Existe un aumento en incidencia lo que evidencia el incremento de este evento a nivel nacional.

Tabla 1: Perfil de resistencia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) septiembre 2012 – diciembre 2014 en a) enterobacterias, b) pseudomonas, c) Acinetobacter.

Tabla 1 a. Mecanismos asociados a resistencia a carbapenémicos - enterobacterias												
Microorganismo	n	S	NS	Carbapenemasas								No carbapenemasas*
				KPC	NDM	VIM	IMP	GES	KPC+GES	KPC+VIM	KPC+NDM	
<i>Citrobacter spp</i>	31	2	29	26	0	0	0	1	0	1	0	1
<i>Enterobacter spp</i>	207	12	195	129	1	5	0	0	6	2	0	52
<i>Escherichia coli</i>	110	49	61	39	3	0	0	0	0	3	0	16
<i>Klebsiella spp</i>	480	40	440	359	12	18	0	0	0	0	3	48
<i>Kluyvera cryocrescens</i>	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i>	3	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pantoea spp</i>	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Providencia rettgeri</i>	44	1	43	0	38	0	1	0	0	0	0	4
<i>Providencia stuartii</i>	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Serratia spp</i>	45	3	42	19	1	0	0	0	0	0	0	22
Total	927	111	816	574	57	23	1	1	6	6	3	145

Microorganismo	n	S	NS	Carbapenemasas								No carbapenemasas*
				VIM	KPC	NDM	GES	KPC Y VIM	KPC Y GES	VIM Y GES	Y	
<i>Pseudomonas spp</i>	614	47	567	229	114	1	1	27	2	2		191

Microorganismo	n	S	NS	Carbapenemasas								
				OXA-23	NDM	KPC	VIM	KPC Y OXA-23	NDM Y OXA-23	VIM Y OXA-23	OXA-24 Y OXA-143	
<i>Acinetobacter spp</i>	101	4	97	87	3	2	1	1	1	1	1	1

N: número de aislamientos; S: sensible a carbapenémicos; R: resistente a carbapenémicos

*Aislamientos en los cuales la resistencia a carbapenémicos no se asoció con la producción de carbapenemasa.

Fuentes: Adaptado de Ovalle, M. V., Saavedra, S. Y., González, M. N., Hidalgo, A. M., Duarte, C., & Beltrán, M. (2017). Results of the national surveillance of antimicrobial resistance of Enterobacteriaceae and Gram-negative bacilli in health care-associated infections in Colombia, 2012-2014. *Biomédica*, 37(4), 473-485.)

De hecho en comparación al informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en IAAS 2018 del INS, en donde se consolidan los datos de la vigilancia de resistencia antimicrobiana por el laboratorio de septiembre de 2012 a diciembre de 2018 junto, se definió con el análisis de perfiles de resistencia de los microorganismos de importancia hospitalaria así como los fenotipos de resistencia en las infecciones asociadas a dispositivos e infecciones asociadas a procedimientos quirúrgicos durante el año 2018, un incremento de la incidencia asociada a gérmenes gram negativos dentro de los que se encuentran las enterobacterias productoras de carbapenemasas de documenta un aumento de números de caso por años, en general Distribución de los aislamientos recibidos en el programa por entidad territorial septiembre de 2012 – 2018, se dio como se anota en la tabla 2.

Tabla 2: Distribución de los aislamientos recibidos en el programa por entidad territorial septiembre de 2012 – 2017.

Fuentes: Adaptado Instituto Nacional de Salud (INS). Resultados del Programa de Informe de Resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) 2017.

Departamento	Enterobacterias	Pseudomonas Spp	Acinetobacter Spp	Otros no fermentadores	Enterococos spp	Staphylococcus spp
Amazonas	1	0	0	0	0	0
Antioquia	593	523	94	21	26	5
Arauca	0	0	0	0	1	0
Atlántico	75	53	20	11	6	13
Bogotá D.C.	136	257	13	83	3	3
Bolívar	25	10	3	2	1	0
Boyacá	40	63	5	0	7	2
Caldas	39	25	1	1	2	2
Caquetá	4	0	1	0	0	2
Casanare	15	6	2	0	2	1
Cauca	52	60	8	2	17	0
Cesar	19	2	1	0	0	1
Córdoba	11	11	7	0	0	0
Cundinamarca	62	60	0	2	13	3
Huila	46	57	13	0	7	0
Magdalena	0	1	0	1	0	0
Meta	44	47	8	2	1	0
Nariño	60	52	8	0	7	0
Norte de Santander	66	89	27	5	1	1
Quindío	14	12	6	0	1	3
Risaralda	57	95	11	1	5	1
Santander	530	246	50	28	50	30
Sucre	5	7	1	0	0	0

Tolima	10	4	0	1	0	0
Valle del Cauca	245	438	53	54	36	9
Total	2149	2118	332	214	186	76

Nota: Se excluyen contaminados o aquellos que presentaron discrepancia entre la identificación remitida y la encontrada en INS

En general de estos 4599 aislamientos, 4813 fueron bacilos gram negativos, de los cuales 3923 fueron enviados a confirmación de carbapenemasas, siendo confirmadas en 3042 aislamientos

Tabla 4 Aislamientos enviados para confirmación de carbapenemasas por microorganismos.

Fuente: Adoptado de Instituto Nacional de Salud (INS). Resultados del Programa de Informe de Resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la atención en Salud (IAAS) 2017.

Microorganismos	Total	Resistentes a carbapenémicos			Sensibles
		n	Carbapenemasa	No carbapenemasa	
Enterobacterias	1741	1562	1375	187	179
<i>Pseudomonas</i> spp.	1885	1806	1387	419	79
<i>Acinetobacter</i> spp.	297	288	280	8	9
Total	3923	3656	3042	614	267

Lo que se define en orden de prevalencias: enterobacterias KPC seguidas de NDM; en pseudomona spp, las carbapenemasas VIM y KPC en relación 2:1 y en Acinetobacter spp., fueron OXA – 23. Del total para carbapenemasas (n=3042) el 8,2% (n= 249). Corresponden a aislamientos con co – producción de carbapenemasas.

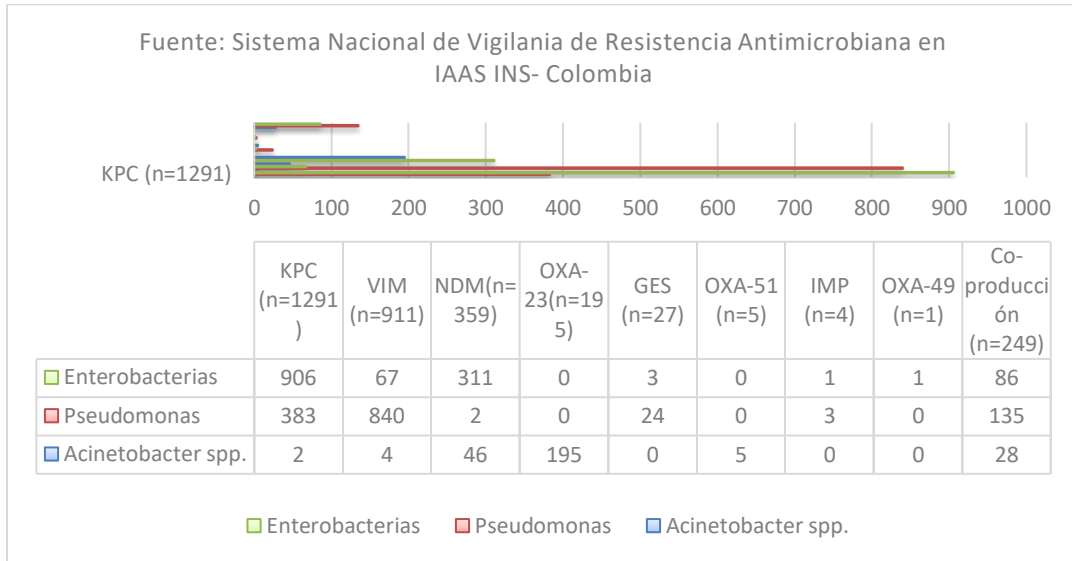


Figura 1: Distribución de carbapenemasa por microorganismo.

Fuente: Adoptado de Instituto Nacional de Salud (INS). Resultados del Programa de Informe de Resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la atención en Salud (IAAS) 2017.

De lo anterior también obteniendo que la distribución geográfica en general para las carbapenemasas, tiene mayor diseminación KPC y VIM, distribuida en 21 entidades territoriales, seguida por NDM y OXA -23 identificados en 16 y 15 entidades respectivamente.

Parte de la problemática de antibiótico resistencia surge como consecuencia del uso no dirigido de la antibioticoterapia, favoreciendo la selección de gérmenes resistentes; la implementación y seguimiento a las recomendaciones del programa de vigilancia por el laboratorio de resistencia a los antimicrobianos aporta al conocimiento de incidencias, pero adicionalmente en un futuro después de adoptar estas medidas permitirá la medición del impacto de las medidas adoptadas establecidas en la guía de contención de productoras de carbapenemasas y el control de brotes con características similares.

El tratamiento de estas infecciones deber ser revisado y avalado por infectología o por un profesional entrenado en el manejo de las mismas, dependiendo de la disponibilidad del recurso. Se debe propender por el seguimiento a los programas de uso apropiado de

antibióticos, en donde según el tipo de infección siempre se ajustarán dosis tratamiento y vías de administración para prevenir los potenciales de resistencia y promoviendo óptimos resultados encaminados a los resultados de los pacientes.

La capacidad de adaptación y velocidad de transformación de los microorganismos a nuevas moléculas terapéuticas, hace que la lucha frente a la multirresistencia no solamente deba abordarse desde la perspectiva de la búsqueda de nuevas moléculas, sino también de un enfoque que permita establecer una atención especial, instauración de políticas de salud pública para evitar la diseminación de bacterias con diferentes mecanismos de resistencia, las medidas hacia la contención de carbapenemasas se plantean en medida de los riesgos descritos con el impacto esperado sobre las tasas de mortalidad así como la disminución en transmisión y el seguimiento a planes de educación para el conocimiento de este tipo de microorganismos, seguimiento a las estrategias de manejo encaminadas al ahorro de antimicrobianos según la localización de la infección.

Definiciones de caso

De acuerdo a la alerta emitida por el INS mediante circular N 1000- 0057 del 14 de agosto 2012 donde se hace un llamado a la prevención, vigilancia, y control de las infecciones y oportuna notificación de acuerdo a lo establecido en el decreto 3518 y 2323 de 2006 y en reglamento internacional, 2005; se han adoptaron las definiciones de caso, modificadas por CLSI-del inglés The Clinical & Laboratory Standards Institute- 2019:

1. Caso sospechoso

Paciente con infección o colonización, al cual se le aísla una enterobacteria de cualquier muestra clínica, cuyo perfil exprese resiste al menos a una cefalosporina de tercera generación y susceptibilidad intermedio o resistente al menos aun carbapenémico (Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem) de acuerdo a los puntos de corte de CLSI vigente 2019.

Tabla 5. Puntos de corte de CLSI para resistencia a carbapenémicos

Antibiótico/concentración	Difusión en agar con disco (mm)			Concentración inhibitoria mínima (MIC) (ug/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Doripenem 10 ug	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4
Ertapenem 10 ug	≥22	19-21	≤18	≤0,5	1	≥2
Imipenem 10 ug	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4
Meropenem 10 ug	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4

2. Caso probable:

Caso sospecho que adicionalmente presenta un resultado positivo en las pruebas fenotípicas confirmándose la producción de enzimas tipo metalobetalactamasas

3. Caso confirmado

Caso probable con genotípica por técnica de biología molecular

En consecuencia, el documento plantea los lineamientos según se organizan en la **figura 1:**

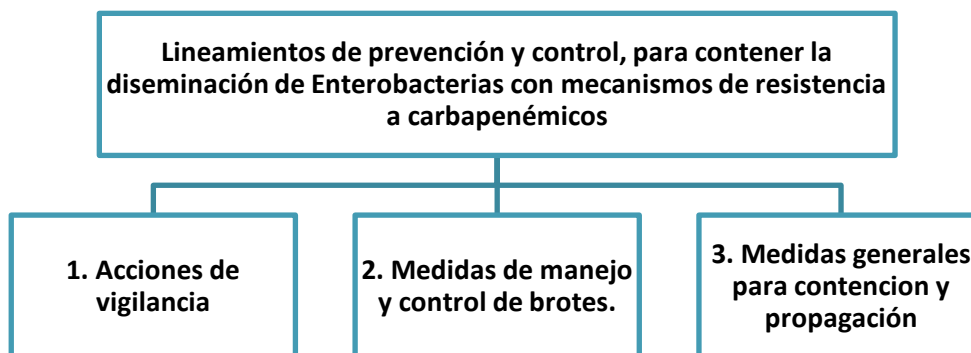


Figura 1: Estructura de lineamientos de prevención y control para contención de diseminación de Enterobacterias con mecanismos de resistencia a carbapenémicos

1. Acciones de vigilancia

El hallazgo de cepas productoras de carbapenemasas en Colombia en aislamientos clínicos conlleva un riesgo de brotes, endemidad en los patrones de infecciones y aparición de nuevos gérmenes productores de carbapenemasas; por lo tanto, el país debe considerar las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas, entre las que se encuentran la OMS y el Centro Europeo de Prevención y Control de enfermedades (ECDC por sus siglas en inglés) frente a la prevención y contención de la diseminación de enterobacterias con mecanismos de resistencia para carbapenémicos. Por ello es importante que se fortalezcan mecanismos de vigilancia, y el seguimiento a las recomendaciones. De acuerdo con lo anterior, se imparten las siguientes instrucciones.

1.1 Acciones para las Unidades primarias generadoras de datos - UPGD:

1.1.1 En vigilancia en salud pública: Sin perjuicio de lo que en la actualidad se encuentra definido en los protocolos de vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud – Infecciones Asociadas a Dispositivos Médicos(IAAS-IAD), Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos- RAM- en el ámbito hospitalario y consumo de antibióticos intrahospitalario y en lo establecido en la circular 045 de 2012 frente al reporte de brotes y a circular N 1000- 0057 del 14 de agosto 2012 donde se hace un llamado a la prevención, vigilancia, y control de las infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, se hace necesario fortalecer las acciones para la detección oportuna de cepas de enterobacterias que presenten mecanismos de resistencia a carbapenémicos

- a. Detectar y notificar inmediatamente los casos que presenten mecanismos de resistencia a carbapenémicos al comité de infecciones (dentro de las primeras 24 horas), para implementar las medidas preventivas y de control y las indicaciones a los trabajadores de la salud. La vigilancia de este evento funciona de manera continua, con una recolección mensual de las bases de datos proporcionadas por los laboratorios de microbiología de cada UPGD que serán remitidas a su respectiva entidad territorial y posteriormente al INS.
- b. En caso de sospechar un brote (ocurrencia de mayor número de casos a la esperada en un tiempo o la aparición de un nuevo caso por enterobacterias productoras de carbapenemasas o un nuevo perfil para la institución) se debe crear un equipo científico interdisciplinario, definir roles y solicitar soporte técnico externo de ser necesario para realizar el trabajo de campo, determinar si realmente

corresponde a un brote, implementar medidas de control y prevención, realizar estudio epidemiológico y notificar mediante un informe técnico-científico final dentro de la institución y enviado a la secretaria distrital o departamental y al instituto nacional de salud a través del correo iaas.ins@gmail.com. (FOR-R02.0000-059 V01 25-11-2015 pro infecciones asociadas a la atención en salud INS) y con copia a equiporespuetains@gmail.com.

- c. Mantener la implementación de las estrategias de vigilancia en salud pública de la IAAS y de la resistencia bacteriana, con el fin de optimizar la detección de casos de enterobacterias susceptibles de vigilancia *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, y los microorganismos prevalentes en la institución de acuerdo a su epidemiología local, teniendo en cuenta la normativa para identificación de perfiles de resistencia según el tipo de microorganismo según el INS.
- d. En caso de ser productor de carbapenemasa el profesional responsable del laboratorio de microbiología de la UPGD o el equipo de prevención, vigilancia y control de infecciones, realizara el registro de datos en las bases de datos y notificarlo mensualmente mediante el uso del Software Whonet La UPGD remitirán las muestras con cambios en patrones para el análisis en INS.
- e. Realizar la investigación de los casos y la aplicación de las medidas de control durante la estancia hospitalaria del paciente con enterobacterias que presenten mecanismo de resistencia a carbapenémicos según las recomendaciones de la circular, para esto se requiere fortalecer las acciones de vigilancia activa principalmente en aquellos servicios que manejen pacientes con mayor riesgo de infecciones por este tipo de microorganismos.
- f. Participar en las unidades de análisis convocadas por las autoridades locales, departamentales y/o nacionales de salud y aportar la información requerida para la caracterización de los casos, o para complementar los estudios de campo requeridos por las autoridades locales o departamentales.
- g. No enviar los aislamientos con resistencia intrínseca a carbapenémicos: *Stenotrophomonas maltophilia*.
- h. Fortalecer las acciones educativas al personal de salud, personal administrativo, personal de servicios generales, pacientes, visitantes y demás personas, con el fin

de mejorar la práctica de medidas preventivas, como la higiene de manos y demás precauciones estándar.

- i. Realizar tratamiento antimicrobiano adecuado y oportuno, el cual debe ser prescrito por el personal médico disponible que cuente con el mayor entrenamiento en el manejo de enfermedades infecciosas.

1.1.2 Responsabilidad de acciones de vigilancia

Responsabilidades de departamentos, distritos, municipios, empresas administradoras de planes de beneficios en el régimen subsidiado, contributivo y planes de atención complementaria e instituciones prestadoras de Servicios de Salud: Tendrán que ser responsables económicamente por los gastos que se deriven de medidas de aislamiento de contacto, preventivo y oportuno, que contribuya al control de la diseminación de este tipo de resistencia. Para esto se requerirá cultivo inicial de donde se aisló la cepa, fecha, germen aislado, fecha, diferenciación entre cultivo y colonización, cultivos de seguimiento en caso de presentarse necesidad durante una misma hospitalización definiendo estado correspondiente a infección o colonización. Tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- a. Para los colonizados o infectados, mantener aislamiento por 12 meses.
- b. Siempre que reingrese un paciente con alerta por enterobacterias productoras de carbapenemasas vigente, realizar hisopado rectal y muestras clínicas de sitios instrumentados, colocar en aislamiento de contacto.
- c. Si en el hospital funciona una cohorte de contactos de enterobacterias productoras de carbapenemasas derivar allí.
- d. Pacientes que cumplan criterios de riesgo para infección o colonización por gérmenes resistentes, asociados o no carbapenemasas, institucionalizados en cuidado agudo o crónico con endemidad conocida, transferidos de prisiones, estancias hospitalarias menores a 6 meses, dependencia funcional especialmente aquellos con incontinencia fecal, provenientes de países con alta endemidad se determina la necesidad de detección de tamización inicial al ingreso a unidades de cuidado agudo, así como para pacientes hospitalizados en ciertas unidades de alto

riesgo (por ejemplo, unidad de cuidados intensivos, unidades hematoncológicas, cuidados en unidades renales, unidades quirúrgicas con alta incidencia).

1.1.3 Responsabilidad en acciones de Promoción y Prevención.

- a. Establecer un comité de infecciones, liderado por el director de la institución o su delegado y diferentes áreas involucradas.
- b. Diseñar un plan de contención ante la diseminación de la bacteria con asesoramiento del comité de infecciones el cual se debe publicar, difundir y supervisar. Se pueden utilizar las recomendaciones aportadas por este documento.
- c. Realizar las revisiones y ajustes necesarios de acuerdo con la evolución de la situación epidemiológica de la institución.
- d. Gestionar el recurso humano y materiales extraordinarios, para el cumplimiento del plan.
- e. Designar los responsables de coordinar todas las medidas de control de infecciones, necesarias para evitar la diseminación.
- f. En instituciones de gran tamaño, puede ser necesario designar temporalmente más personal u horas extras de enfermeras supervisoras, para mejorar la supervisión de las prácticas de control de infecciones en todos los turnos y servicios.
- g. Fortalecer los protocolos de notificación entre laboratorio y los profesionales de control de infecciones sobre los potenciales pacientes con bacterias productoras de carbapenemasas.
- h. Mantener una base de datos única y actualizada.
- i. Designar los interlocutores oficiales para gestionar las comunicaciones intra y extrainstitucionales

1.1.4 En prestación de servicios.

- a. Una vez se detecte la presencia de bacterias con mecanismos de resistencia carbapenemasas en el ámbito hospitalario, se debe aislar y aplicar las medidas que defina el comité de infecciones.
- b. Aplicar las precauciones estándar y adicionales pertinentes para prevenir el contagio por “contacto” durante el proceso de atención de los pacientes.
- c. Formular e implementar planes de contingencia para la atención oportuna y adecuada de los casos, garantizando una adecuada infraestructura, disponibilidad de insumos, equipos médicos y suficiencia de talento humano.
- d. Garantizar el cumplimiento de los estándares y criterios mínimos de habilitación establecidos por la normatividad vigente, realizando autoevaluación anual de dicho cumplimiento.
- e. Actualizar los conocimientos teóricos y prácticos de los trabajadores de la salud sobre las características clínicas y microbiológicas, el tratamiento oportuno, la realización de las pruebas diagnósticas necesarias y el uso racional de los antimicrobianos.
- f. Fortalecer la implementación del protocolo de uso racional de antibióticos, en el marco de la buena práctica obligatoria, en el sistema único de habilitación para la seguridad del paciente “prevenir, reducir y controlar las infecciones asociadas a la atención en salud”, acogiendo las recomendaciones de la OMS y ECDC.
- g. Fortalecer la calidad de la atención mediante la provisión de materiales didácticos de consulta rápida que se puedan emplear en urgencias, unidades de cuidados

intensivos o áreas de atención, para los profesionales de la salud y familiares, que contribuya en el uso racional de antimicrobianos. La herramienta derivada de esta guía puede ser de utilidad para las medidas no farmacológicas, pero de ninguna manera reemplaza el criterio clínico del experto.

- h. Garantizar los esquemas de antibióticos completos y adecuados, según las indicaciones de los estudios primarios según la localización de la infección (no hay en Colombia guía de práctica clínica para manejo de infecciones para por bacterias productoras de carbapenemasas)
- i. Comunicar oportunamente al laboratorio sobre el envío de la muestra y realizar el seguimiento a los resultados y la identificación de la cepa resistente, para garantizar el ajuste del tratamiento antimicrobiano de manera oportuna.
- j. Asegurar la información oportuna a los pacientes y sus familiares, con el fin de contribuir en la identificación de contactos en el entorno familiar, promoviendo medidas de prevención en transmisión por contacto.
- k. Realizar auditorías internas de cumplimiento de los protocolos en la atención de pacientes con patologías cuyo agente etiológico, puedan ser bacterias gram negativas, enfatizando en la oportunidad del diagnóstico, el tratamiento antimicrobiano y la implementación de medidas de prevención y control.
- l. Realizar el análisis de causa en caso de tratarse de IAAS y documentar, implementar y evaluar acciones de mejoramiento para las causas identificadas como prioritarias en el análisis de los eventos.
- m. Participar en las unidades de análisis convocadas por las autoridades locales, departamentales y/o nacionales de salud y aportar la información requerida para la caracterización de los casos, o que pueda complementar los estudios de campo requeridos por las autoridades locales o departamentales.

- n. Intensificar medidas de bioseguridad y garantizar los suministros requeridos para disminuir el riesgo de transmisión, garantizando los insumos para el lavado de manos, guantes y batas desechables.

- ñ. Incentivar el uso de alcohol glicerinado

Los médicos tratantes deberán enunciar la presencia de resistencia a carbapenémicos como un antecedente en la historia clínica y deberán informar y orientar con claridad al paciente acerca de esta situación, dando relevancia a la necesidad de que informe cada vez que consulte a una institución de salud, con el fin de que se implementen las medidas de manejo, control de riesgo de diseminación, mantenimiento de aislamiento por 12 meses desde el momento de su diagnóstico y tamización de colonización de manera oportuna para todos los casos.

1.1.5 En vigilancia en salud pública:

- a. Fortalecer la capacidad de los laboratorios de salud pública para la detección e identificación de patógenos con estos mecanismos de resistencia.

- b. Fortalecer los flujos de información y notificación de las cepas que se identifiquen con estos mecanismos de resistencia en su jurisdicción.

- c. Liderar las unidades de análisis requeridas tanto en morbilidad como en mortalidad para el abordaje de los casos relacionados con microorganismos con estos mecanismos de resistencia y aportar información para las medidas que se deben implementar. La entidad territorial que reciba casos confirmados por laboratorio de la presencia de carbapenemasas, debe realizar seguimiento y notificar al Equipo de Respuesta Inmediata (ERI) del INS al correo: a eri@ins.gov.co y al Centro Nacional de Enlace (CNE) del Ministerio de Salud y Protección Social al correo: cne@minsalud.gov.co, sin perjuicio del trámite del flujo normal de la notificación.

- d. Los laboratorios de Salud Pública Departamentales y del Distrito Capital deben enviar todas las cepas en las cuales se aislen Enterobacterias con resistencia a carbapenémicos según los criterios adoptados por el instituto nacional de salud

para el laboratorio de referencia nacional del INS, según los criterios mencionados para las UPGD.

- e. Fortalecer las acciones de vigilancia en salud con el fin de mantener el flujo de información, el manejo oportuno de brotes y la toma de muestras, para optimizar la detección de casos de enterobacterias que presenten mecanismos de resistencia a carbapenémicos

1.1.6 En prestación de servicios

- a. Verificar con los procesos de habilitación la existencia de los comités de vigilancia y elementos claves para la prevención y control de infecciones relacionados con infraestructura y procesos de bioseguridad conforme a la normatividad vigente.
- b. Trabajar en conjunto con epidemiología y el laboratorio de salud pública para analizar los casos, la situación de la presencia de estas cepas y en la definición de medidas de vigilancia, prevención y control.

1.2 Acciones del Ministerio de Salud y Protección Social -MSPS-

- a. El MSPS a través de sus diferentes dependencias gestionará las acciones frente a los planes de gestión de riesgo que se deriven de las unidades análisis.
- b. Emitir recomendaciones y demás directrices a los sectores de acuerdo a los hallazgos.

1.3 Acciones del INS

- a. Los aislamientos de *Enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, y *Acinetobacter* con resistencias a carbapenémicos provenientes de las

muestras de humanos remitidos por los laboratorios de salud pública departamental -LSPD- al Laboratorio Nacional de Referencia -LNR- del INS, serán analizados para detectar la presencia de diferentes genes que codifican para carbapenemasas que cumplan criterio de brote. Los resultados positivos deberán ser compartidos con el Grupo de Vigilancia en Salud Pública de la Dirección de Epidemiología y Demografía del MSPS.

- b. Los resultados serán enviados a los LSPD quienes remitirán los resultados a las UPGDs y al área de vigilancia en salud pública de la entidad territorial.
- c. Realizar la asistencia técnica a las entidades territoriales en caso que se requiera apoyo en la investigación de campo, así como los análisis en los casos de broto y/o muerte, en los cuales se aislaron Enterobacterias multirresistencia con sospecha de carbapenemasas.
- d. Enviar al CNE del MSPS los informes de avance y resultados de laboratorio frente a la investigación de los casos que hayan sido notificados.
- e. Coordinar acciones conjuntas entre subdirección red nacional de laboratorios y la subdirección de vigilancia y control en salud pública para la emisión de recomendaciones a nivel nacional.
- f. Divulgar la información obtenida y realizar recomendaciones para alertar a los trabajadores de la salud y tomadores de decisiones, en todos los niveles de atención.
- g. Capacitar a los profesionales de laboratorio de salud pública del Departamento/Distrito en las pruebas para la detección de este mecanismo de resistencia, de acuerdo al Manual de procedimientos para la determinación de susceptibilidad antibiótica en patógenos de importancia hospitalaria establecido por el Grupo de Microbiología -Subdirección Nacional de Laboratorios.
- h. Apoyar el proceso de distribución de los discos de ácido etilendiaminotetraacético – EDTA- a los LDSP de acuerdo a la demanda de la región.
- i. Realizar la confirmación fenotípica y genotípica de los aislamientos detectados como probables o confirmados de acuerdo a las definiciones operativas.

- j. Apoyar a los laboratorios de Salud Pública y las UPGD en la investigación de laboratorio de brotes, en caso de que estos lo requieran.
- k. Garantizar la entrega oportuna de los resultados a los LSPD, en un tiempo no mayor a 30 días a partir de la recepción de la muestra en el INS, priorizando aquellos aislamientos remitidos en caso de brote.

1.4 Acciones de las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios y entidades responsables de Regímenes Especiales y de Excepción.

- a. Fortalecer el contacto permanente con los prestadores, para garantizar de manera oportuna el proceso de referencia y contrarreferencia de su población asegurada.
- b. Verificar en las Instituciones Prestadoras de Servicios (IPS) que hacen parte de la Red, la adopción de un programa de uso prudente de antimicrobianos basados en la epidemiología local o propia, con el fin de implementar las medidas de prevención y control, de acuerdo al concepto del comité de infecciones.
- c. Garantizar que los prestadores cuenten con la disponibilidad de esquemas de antibióticos completos y adecuados según las indicaciones del experto encargado del tratamiento del individuo con infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas.
- d. Realizar acciones de coordinación y articulación con las entidades territoriales para el diseño e implementación de estrategias de promoción de la salud, prevención de los riesgos y educación para el uso adecuado de antimicrobianos en la comunidad; así mismo participar en las unidades de análisis de las IPS en relación con los casos detectados con este mecanismo de resistencia.
- e. La viabilidad de las recomendaciones depende de las estrategias de administración de recursos de la institución y los costos adicionales derivados por este tipo de estrategias deben ser asumidos por las entidades prestadoras de salud a la cual este afiliado el paciente.

2. Acciones de manejo y control de brotes.

- a. Deben realizarse de acuerdo con la Circular N°0045 del 2012 del MSPS en donde se establece que: “Todos los actores del SGSSS, ante la sospecha de posibles casos de brote asociados a estos eventos y posibles casos de infección por microorganismos inusuales y/o con perfiles de resistencia inusual con repercusiones en Salud Pública (Anexo 2 del Reglamento Sanitario Internacional-2005), deberán desarrollar actividades de prevención y control para contención de estos eventos y deberán notificar de manera inmediata al nivel inmediatamente superior, de acuerdo al flujo de información establecido en el Decreto 3518 de 2006.”, con el seguimiento a las modificaciones realizadas por los lineamientos nacionales 2019 vigilancia y control en salud pública. Estrategia basada en casos predefinidos y el seguimiento a las indicaciones de los documentos “Pruebas fenotípicas de tamizaje para la detección de carbapenemasas en bacilos gram negativos MEN-R01.5330-028 del 21-12-2018 del INS” y “PCR convencional para genes codificantes de carbapenemasas. MEN-R01.5330-022”

- b. La autoridad competente gestionará las acciones requeridas para el manejo y control de situaciones de alertas que se presente con la detección de enterobacterias que presenten mecanismos de resistencia a carbapenemasas

3. Acciones generales para el control y propagación de infecciones.

3.1 Medidas Generales:

3.1.1 Higiene de las manos:

Implementar las mejores prácticas de higiene de manos de acuerdo con las directrices de la OMS sobre higiene de manos en la atención de salud.

- a. Monitorear la adherencia a la higiene de manos y retroalimentar al personal, mediante tasas de cumplimiento por cargo y por turno.

- b. Asegurar el acceso a los elementos para la higiene de manos en los puntos de uso y salida del servicio.

- c. Disponer de personal de vigilancia que exija higiene de manos a todas las personas y todas las veces, que salgan del área donde se hospitalicen casos o contactos con enterobacterias productoras de KPC.

3.2. Aislamiento de Contacto del paciente infectado o colonizado:

Los pacientes colonizados o infectados con bacterias productoras de carbapenemasas (CRE) deben estar físicamente separados de los pacientes no colonizados o no infectados utilizando 1) aislamiento de una sola habitación con su propio baño; o 2) cohorte de pacientes con el mismo patógeno resistente el área de cuidado se extiende a un área incluyendo baños.

- a. La preferencia es que los pacientes colonizados / infectados se manejen en habitaciones individuales siempre que sea posible. La cohorte se reserva para situaciones en las que no hay habitaciones individuales suficientes o donde la cohorte de pacientes colonizados o infectados con el mismo patógeno es un uso más eficiente de las habitaciones y los recursos del hospital. El aislamiento del paciente siempre debe aplicarse en una situación de brote. El aislamiento en habitaciones individuales puede no ser posible en situaciones endémicas, particularmente en entornos de bajos ingresos donde los recursos y las instalaciones son limitados.
- b. Establecer medidas preventivas para limitar los daños potenciales y consecuencias negativas no intencionadas (por ejemplo, aislamiento social y consecuencias psicológicas, como depresión o ansiedad), para esto cada institución asegura el seguimiento por el personal de psicología vs psiquiatría según el impacto para el paciente.
- c. Instalación y mantenimiento de las precauciones de contacto: cuando se reciba la alerta del laboratorio institucional sobre la sospecha de un paciente colonizado o infectado por bacterias productoras de carbapenemasas. (tabla 1).
- d. Aplicar precauciones de contacto al paciente y a quienes compartan su habitación. (tabla1).
- e. Advertir al personal de los riesgos de transmisión a otros pacientes.
- f. Supervisar el cumplimiento de las medidas.

- g. Si se confirma el aislamiento como bacteria productora de carbapenemasas, organizar una cohorte en la cual se asistirá al paciente y sus contactos y se verificará el cumplimiento de las recomendaciones.
- h. En caso de UCI establecer un sector para la cohorte, con disponibilidad de puesto de enfermería (limpia y sucia) dedicado a la misma y al cual no ingresen nuevos pacientes, salvo que sean contactos o estén colonizados o infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas.
- i. Cuando el número de pacientes contacto, colonizados o infectados internados en la UCI se reduzca, restringir estos pacientes a un área cerrada con enfermería propia, para poder rehabilitar el resto de la UCI a nuevos ingresos.
- j. Indicar precauciones de contacto a los pacientes “contacto” conocidos de un colonizado o infectado por Enterobacterias productoras de carbapenemasas.
- k. Aplicar aislamiento de contacto preventivo, en pacientes provenientes de hospitales y/o servicios con transmisión sostenida de bacterias productoras de carbapenemasas en los últimos 12 meses.
- l. Mantener las precauciones de contacto hasta el egreso hospitalario.
- m. Utilizar material dedicado en cada unidad de paciente (Ej. esfigmomanómetro, estetoscopio, chata, palangana, orinal, termómetro).
- n. Disponer en la entrada de las habitaciones de batas desechables, guantes, alcohol glicerinado, recipiente grande para descarte del equipo de protección personal.

3.3 Entrenamiento y supervisión

- a. Realizar charlas a todo el personal de la institución, sobre prevención y control de bacterias productoras de carbapenemasas e informar de la situación ni bien se conozca el primer caso. Mantener al personal informado del estado de situación del problema.

- b. Educar al personal de salud sobre las precauciones de contacto, incluyendo colocación y retiro del EPP (equipo de protección personal) y desinfección de artículos o equipos, antes de retirarlos de la habitación.
- c. Monitorear la adherencia a las precauciones de contacto, estratificar por cargo y por turno y devolver periódicamente la información a los involucrados.

3.4 Laboratorio

- a. Revisar y fortalecer el diagnóstico de bacterias productoras de carbapenemasas y la búsqueda de portadores, de acuerdo con las técnicas de cultivo definidas por el Laboratorio Nacional de Referencia, en este caso las establecidas por el Instituto Nacional de Salud. Mantener contacto diario con el Comité de Infecciones.
- b. En caso de ser el primer aislamiento en la institución o en un nuevo servicio, informar inmediatamente al comité de infecciones de la sospecha de bacteria productora de carbapenemasas, para el aislamiento preventivo del paciente.
- c. En caso de sospecha de una bacteria productora de carbapenemasas en cultivo de vigilancia en un paciente “contacto” en la cohorte de carbapenemasas, se puede esperar para comunicar el hallazgo hasta confirmarlo.
- d. Las UPGD que participen activamente en vigilancia deben conocer los criterios establecidos en las circulares del INS 0043 y 0021 para la remisión de las muestras microbiológicas para estudio. El INS adopta las normas CLSI vigente (M100-S29 del 2019) y los documentos Pruebas fenotípicas de tamizaje para la detección de carbapenemasas en bacilos gran negativos MEN-R01.5330-028 del 21-12-2018 del INS y PCR convencional para genes codificantes de carbapenemasas. MEN-R01.5330-022.

3.5 Cohorte de pacientes y personal.

- a. Cumplir estrictamente las precauciones de contacto o máximas precauciones, con los pacientes hospitalizados en la cohorte de bacterias productoras de carbapenemasas.

- b. Si el número de habitaciones individuales es limitado, reservarlas para pacientes con alto riesgo de transmisión (Por ejemplo: incontinencia, colostomía, etc.)
- c. Dedicar personal exclusivo para la asistencia de los pacientes colonizados o infectados por bacterias productoras de carbapenemasas y dedicar diferente personal, también exclusivo, para los pacientes “contacto” hospitalizados en la cohorte.
- d. Designar para la asistencia en estos servicios, al personal más capacitado y motivado.
- e. Destinar una habitación de la cohorte, para cambio de vestimenta y descanso del personal de enfermería, quien no debe utilizar el vestuario ni el área de descanso del resto del personal del hospital.
- f. Promover y favorecer que los funcionarios se duchen antes de retirarse de la guardia.
- g. Impedir que el personal de la cohorte realice una guardia doble en otra área distinta de la misma.
- h. Utilizar dispositivos invasivos solo cuando es muy necesario.
- i. Incentivar y controlar el retiro precoz de dispositivos innecesarios.
- j. Bañar diariamente a los pacientes colonizados, infectados o contactos con bacterias productoras de carbapenemasas con Clorhexidina al 2%.

3.6 Uso racional de antibióticos.

- a. Tratar sólo los episodios de infecciones, no tratar colonización, ni contaminación de dispositivos.
- b. Ante la duda entre infección o colonización, se recomienda favorecer la toma de decisión en conjunto con infectología o el médico del comité de infecciones hospitalarias considerado experto en el área que puede ser el intensivista, médico internista según el nivel de atención del paciente.

- c. Búsqueda activa de colonización o infección se debe realizar la vigilancia de la infección con cultivos de seguimiento en pacientes que cumplan con la definición de infección por este tipo de bacterias.
- d. Búsqueda activa de colonización o infección Realizar los cultivos de vigilancia para la colonización asintomática en pacientes con antecedente de infección o colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas, contactos de pacientes colonizados o infectados y pacientes con antecedentes de hospitalización reciente en entornos endémicos, guiados por la epidemiología local y la evaluación de riesgos.
- e. Dar seguimiento a las recomendaciones documentadas en los lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de antimicrobianos en el escenario hospitalario y ambulatorio del ministerio de salud y protección social y la asociación colombiana de infectología.

3.7 Equipos de vigilancia y control epidemiológico institucional

- a. Una vez detectado el primer caso infección o colonización por bacterias productoras de carbapenemasas en el hospital, revisar los aislamientos clínicos de los últimos 6 meses para buscar algún posible aislamiento de este tipo de bacterias no detectado oportunamente.
- b. No realizar hisopado rectal para búsqueda de este tipo de bacterias en trabajadores de la salud.
- c. Buscar semanalmente colonización, mediante hisopado rectal de pacientes “contacto” de colonizados o infectados, mientras haya casos positivos internados en la cohorte o en las unidades de alto riesgo según el escenario.
- d. Cuando se dé el caso de que en la cohorte internados haya sólo pacientes contacto y todos ellos tengan al menos 3 hisopados rectales negativos y no se hayan registrado nuevos casos de bacterias productoras de carbapenemasas en el último mes, se puede discontinuar la búsqueda activa, pero se mantienen las medidas de aislamiento de contacto hasta el egreso.

- e. Si en la cohorte continúa hospitalizado algún paciente colonizado o infectado, se debe continuar la búsqueda activa por hisopado rectal.
- f. Una vez confirmada la colonización de un paciente, no es necesario continuar haciendo hisopados rectales al mismo.
- g. Si se confirma un paciente con muestra clínica positiva a una bacteria productora de carbapenemasas, no se le debe realizar búsqueda de colonización por la misma.
- h. Realizar muestras clínicas de sitios instrumentados y/o heridas, en todos los pacientes que:
 - Provengan del extranjero y hayan estado hospitalizados por >48 horas en los últimos 12 meses o tenidos contactos frecuentes con el sistema de salud (Ej. Diálisis)
 - Provenientes de hospitales y/o servicios con transmisión sostenida de bacterias productoras de carbapenemasas, en los últimos 12 meses.
 - Reingresen al hospital y sean un colonizado, infectado o “contacto” conocido por enterobacterias productoras de carbapenemasas en los últimos 12 meses, quimioterapia en los últimos 12 meses en sitios de alta incidencia, uso previo de antibióticos carbapenémicos, quinolonas, cefepime, glucopéptidos, metronidazol, linezolid y colistina en sitios de alta incidencia.
 - Si en un hospital se detectan pacientes colonizados o infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas, cuando no se aíslan originalmente en el programa de prevención y control de la infección, realizar de todos modos, estudios de prevalencia semanal, en pacientes internados en dichas unidades. Si todos los pacientes de programa de prevención y control de la infección tienen 3 hisopados rectales negativos para enterobacterias productoras de carbapenemasas y no se han registrado nuevos casos en el último mes en el hospital, se puede discontinuar la búsqueda activa en dicho servicio.

3.8 Transferencia de pacientes.

- a. Advertir a los servicios de destino cuando se transfieran pacientes “contacto”, colonizados o infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas y además registrarlo en la historia clínica. Es recomendable además advertir por el método que se tenga adoptado en la institución para la comunicación interna y documentar el envío con copia de confirmación en historia clínica.

- b. Se recomienda a los servicios de apoyo (quirófano, tomógrafo, radiología, resonancia magnética, etc.) coordinar estos pacientes en horarios donde se pueda realizar una higiene ambiental supervisada, al retiro del paciente. Se cumplirán las precauciones de contacto durante todo el tiempo de permanencia.

3.9 Educación e información a la familia.

- a. Restringir las visitas.
- b. Entrenar a los acompañantes de pacientes contacto, colonizados o infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas, que deben utilizar bata para entrar a la habitación y la deben descartar en la puerta de la habitación.
- c. Entrenar y promover en el lavado de manos.
- d. Educar acerca del uso del equipo de protección personal y la importancia de la adherencia a las medidas.
- e. Entregar información a pacientes y familiares sobre enterobacterias productoras de carbapenemasas y las medidas de prevención.
- f. No permitir la permanencia en el hospital de acompañantes que no adhieran a las medidas de prevención recomendadas.
- g. Entrenar y promover en el uso de alcohol glicerinado

3.10 Higiene ambiental

- a. Garantizar el cumplimiento de los protocolos de limpieza ambiental del área circundante inmediata (es decir, la "zona del paciente") de los pacientes colonizados o infectados con bacterias productoras de carbapenemasas.
- b. Usar un agente de limpieza desinfectante considerado óptimo para el protocolo de limpieza ambiental del área circundante inmediata de los pacientes colonizados / infectados con CRE, no existe la recomendación de un agente, dado que este aún no se ha definido.

- c. Se establecerán programas educativos apropiados para el personal de limpieza del hospital, dado que son cruciales para lograr una buena limpieza ambiental.
- d. Se establecerán políticas institucionales, educación estructurada y monitoreo del cumplimiento de los protocolos de limpieza.
- e. Se garantizará condiciones de saneamiento y agua potable suficiente que es esencial para apoyar la limpieza básica.
- f. Se realizarán cambios al entorno del paciente que consiste en la instauración de artículos hospitalarios (por ejemplo, muebles) hechos de material fácilmente limpiable y deben mantenerse sin daños que puedan impedir una limpieza adecuada.
- g. Es necesario que las instituciones proporcionen los recursos físicos y educativos necesarios para cumplir con esta recomendación a pesar de los gastos en los que se puede incurrir.
- h. Designar un responsable de educación y supervisión de las prácticas de higiene ambiental, quien además es responsable de la redacción de todos los protocolos de limpieza.
- i. Entrenar al personal en limpieza y desinfección ambiental.

3.11 Cultivos de vigilancia del medio ambiente para la colonización / contaminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas

Se realizarán cultivos de vigilancia del medio ambiente para enterobacterias productoras de carbapenemasas en las condiciones epidemiológicas que indiquen brotes y en caso de transferencia de pacientes de instituciones sean donde se documentarán brotes, o pacientes con factores de riesgo según consideración de médico tratante. La contaminación ambiental con este tipo de microorganismos se asocia con aumento de las tasas de colonización de pacientes e infección, en particular, para *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

Implementación

Como parte de las recomendaciones de la OMS y ECDC, este documento pretende ser el instrumento inicial para la implementación de la estrategia para contención de infección por bacterias productoras de carbapenemasas, que pueda ser de adaptado y se pueda dar un óptimo seguimiento a los casos identificados dentro los procesos del ministerio de salud Colombiano dentro del programa de IAAS y que pueda ser adaptado a nivel institucional, regional y nacional; este proyecto se encuentra dentro del plan de acción mundial de resistencia a los antimicrobianos adoptado por todos los Estados Miembros en la Asamblea Mundial de la Salud en 2017. En seguimiento a las recomendaciones internacionales, se incluyen dentro del proceso al ministerio nacional de Colombia como generador principal de las recomendaciones, y valorado por un servicio de infectología experto en el tema pertenecientes a la Asociación Colombiana de Infectología -ACIN - y los expertos del INS de Colombia para abordar las brechas de investigación y proyectar el documento hasta los diversos entornos de atención de pacientes incluyendo los de recursos limitados.

PUBLÍQUESE, COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE

MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 1: Medidas de Control:

Precauciones Estándar:
<p>Objetivo Prevenir la transmisión de la mayoría de los agentes patógenos, durante la atención en salud, independiente de si se conoce o se trata de pacientes infecciosos, sintomáticos o portadores de los agentes.</p>
Medidas

- Higiene de Manos.
- Uso de alcohol glicerinado siempre y cuando las manos no estén visiblemente sucias.
- Uso de guantes en caso de manipular sangre o fluidos corporales.
- Uso de bata si hay riesgo de salpicaduras de sangre o fluidos corporales.
- . Manejo de equipos, desechos y ropa de pacientes (limpieza, desinfección y esterilización).

Para el control de los microorganismos con este mecanismo de resistencia, además de las Precauciones Estándar, se deben aplicar las medidas de aislamiento de Contacto:

Aislamiento por Contacto:

Objetivo: Prevenir la transmisión de agentes patógenos que se diseminan por contacto directo entre el foco de infección y el receptor o indirectamente por medio de objetos contaminados.

Medidas: -

- Ubicación de las personas a quienes se ha aislado esta cepa en habitación individual o en cohortes según condiciones del brote y la institución
- Uso de guantes: los trabajadores de la salud deben usar guantes cuando entran en la habitación, deben ser cambiados tras la atención del paciente y siempre que se manipule material contaminado.
- Bata: se debe utilizar cuando se está en contacto cercano con el paciente o con el medio ambiente cercano al paciente, también cuando existe riesgo de contacto con material potencialmente infectado (paciente incontinente; con diarrea; colostomía; ileostomía o secreciones de herida que no sean contenidas por la curación). Deberá retirarse la bata dentro de la habitación de aislamiento, evitando contaminar su ropa antes de abandonar el cuarto.
- Elementos de control del paciente no críticos (fonendoscopios, termómetros, etc.) no deben ser usados por otros pacientes; en caso de necesidad de compartirlos, deberán ser lavados y desinfectados previamente.
- Evite el contacto innecesario con las superficies cercanas al paciente.

Higiene de manos:

1. Antes de tener contacto directo con el paciente.
2. Después del contacto con sangre o fluidos corporales.
3. Después del contacto con la piel del paciente.
4. Durante la atención al paciente, si las manos van de un sitio contaminado a un sitio limpio.
5. Luego del contacto con objetos contaminados.

Realizar el lavado de manos con agua y jabón antibacterial cuando las manos estén visiblemente sucias.

Traslado del paciente:

- Avise al servicio de destino sobre el diagnóstico del paciente.
- Evite traslados innecesarios y optimizar los que se requieran

E. Anexo: Lineamiento táctico y operativo de la estrategia de contención de enterobacterias productoras de carbapenemasas



**LINEAMIENTO TÉCNICO Y OPERATIVO DE LA ESTRATEGIA DE CONTENCIÓN DE
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS.**

Bogotá, 2019



MINSALUD

JUAN PABLO URIBE RESTREPO
Ministro de Salud y Protección Social

IVAN DARIO GOMEZ ORTIZ
**Viceministro de Salud Pública y Prestación
de Servicios (E)**

DIANA ISABEL CÁRDENAS GAMBOA
Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

AIDA MILENA GUTIÉRREZ ALVAREZ
Director de Promoción y Prevención

CLAUDIA MILENA CUELLAR
Subdirector de Enfermedades Transmisibles

JULIAN TRUJILLO TRUJILLO
**Coordinador Grupo Emergentes Reemergentes y
Desatendidas**

ELABORACIÓN

Dirección de promoción y prevención

Sandra Milena Corredor Suárez

Universidad Nacional de Colombia

Julia Recalde Reyes

COLABORADORES

Ministerio de Salud y Protección Social

Dirección de Promoción y prevención

Fredy Lizarazo

Departamento Promoción y Prevención Ministerio de salud

Instituto Nacional de Salud

María Victoria Ovalle

Referente de Microbiología

PARTICIPANTES

Luis Carlos Agudelo, Internista, Infectólogo

Sandra Valderrama, Internista, Infectóloga

María Virginia Villegas, Internista, Infectóloga

Adriana Jiménez Rojas, Médica, Microbióloga, Epidemióloga, Magister en control de infecciones

INFECTÓLOGOS ACIN PARA REVISIÓN DEL DOCUMENTO

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS

GLOSARIO

1. Introducción y problemática
 - 1.1. Epidemiología
 - 1.2. Mortalidad
 - 1.3. Definiciones de caso
 - 1.3.1 Caso sospechoso
 - 1.3.2 Caso probable
 - 1.3.3 Caso confirmado
 - 1.4 Diagnóstico epidemiológico y determinantes en infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas
 - 1.4.1 Enfoque diagnóstico
 - 1.4.2 Infección vs colonización
 - 1.4.3 Carbapenémicos
 - 1.4.4 Mecanismos de resistencia
 - 1.4.5 Clasificación molecular de enzimas carbapenemasas
 - 1.4.6 Detección de laboratorio de microorganismos resistentes a carbapenémicos
 - 1.5 Criterios para el envío de aislamientos bacterianos clínicos recuperados en Infecciones Asociadas a la atención en Salud (IAAS) para confirmación de mecanismos de resistencia
 - 1.6 Brotes
 - 1.7 Factores de riesgo

2. Medidas de prevención y control de enterobacterias productoras de carbapenemasas

2.1 Tipo de aislamiento

2.2 Tamización de pacientes en alto riesgo de colonización o infección por bacterias productoras de carbapenemasas

3. Marco normativo

4. Puntos de incertidumbre y propuestas de manejo:

LISTA DE TABLAS:

- Tabla 1. Resistencia antibacteriana en países de Latinoamérica
- Tabla 2: Perfil de resistencia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) septiembre 2012 – diciembre 2014 en a) enterobacterias, b) pseudomonas, c) Acinetobacter.
- Tabla 3: v Distribución de los aislamientos recibidos en el programa por entidad territorial septiembre de 2012 – 2017. Adoptado de referencia (Instituto Nacional de Salud (INS). Resultados del Programa de Informe de Resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la atención en Salud (IAAS) 2017)
- Tabla 4 Aislamientos enviados para confirmación de carbapenemasas por microorganismos. Adoptado de referencia (Instituto Nacional de Salud (INS). Resultados del Programa de Informe de Resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la atención en Salud (IAAS) 2017)
- Tabla 5. Puntos de corte de CLSI 2019 para resistencia a carbapenémicos
- Tabla 6. Fenotipos de Resistencia productoras de carbapenemasas
- Tabla 7: medidas de prevención y control de enterobacterias productoras de carbapenemasas
- Tabla 8: Tiempo de viabilidad bacilos gram negativos
- Tabla 9. Normatividad vigente
- Tabla 10. Puntos de incertidumbre y propuestas de manejo

LISTA DE FIGURAS:

- Figura 1: Distribución de carbapenemasa por microorganismo. Tomada de (Instituto Nacional de Salud (INS). Resultados del Programa de Informe de Resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la atención en Salud (IAAS) 2017)
- Figura 2. Esquema básico del algoritmo de diagnóstico y tratamiento. Adoptado de los lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de antimicrobianos en el escenario hospitalario y ambulatorio
- Figura 3. Mecanismos de Resistencia a carbapenémicos. Fuente: Autor: Julia Recalde Reyes. Adaptado y modificado de referencia (Michael R. Mulvey, PhD, and Andrew E. Simor MD CMAJ 2009;180:408-415). Realizado usando Biorender ®
- Figura 4. Flujograma para confirmación de carbapenemasas. Tomado de referencia (https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Directrices_Env%C3%ADo%20Mxs_RA_en_IAAS_2019.pdf),
- Figura 5. Flujograma para confirmación de carbapenemasas. Tomado de referencia (https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Directrices_Env%C3%ADo%20Mxs_RA_en_IAAS_2019.pdf),
- Figura 6. Estructura de lineamiento de prevención, control para diseminación de enterobacterias resistentes a carbapenémicos

BIBLIOGRAFIA

SIGLAS

ACIN:	Asociación Colombiana de infectología
CDC:	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CRE:	Enterobacteriaceae resistente a carbapenémicos
EAPB:	Empresa Administradora de Planes de Beneficio
ECDC:	Centro Europeo de Prevención y Control de enfermedades
EDTA:	Ácido etilendiaminotetraacético
IAAS:	Infecciones asociadas con la atención en salud
INS:	Instituto Nacional de Salud
LNR:	Laboratorio Nacional de Referencia
LDSP:	Laboratorio Departamental de Salud Pública
MSPS:	Ministerio de Salud y Protección Social.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PCI:	Prevención de infección
UCI:	Unidad de cuidado intensivo

GLOSARIO

Aislamiento del paciente: Los pacientes deben permanecer en habitaciones unipersonales cuando estén disponibles, en casos en donde los pacientes están infectados o colonizados por un germen con iguales características de resistencia estos pueden permanecer en la misma sala (cohortes).

Brote: es el aumento inusual en el número de casos o dos o más casos relacionados epidemiológicamente, de aparición súbita y diseminación localizada en un espacio específico.

Cohorte: la práctica de agrupar a los pacientes que están colonizados o infectados con el mismo organismo para limitar su atención a un área y evitar el contacto con otros pacientes susceptibles. Las cohortes se crean según el diagnóstico clínico, la confirmación microbiológica con la epidemiología disponible y el modo de transmisión del agente infeccioso. La cohorte se define de acuerdo con la Guía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos para las precauciones de aislamiento: prevención de la transmisión de agentes infecciosos en entornos de atención médica de 2007.

Comité de Vigilancia Epidemiológica: espacio de análisis que busca generar insumos para la toma de decisiones concretas, que lleven a acciones tendientes a controlar situaciones que ponen en riesgo la salud de la población en las diferentes escalas del territorio.

Comité de Vigilancia Epidemiológica: espacio de análisis que busca generar insumos para la toma de decisiones concretas, que lleven a acciones tendientes a controlar situaciones que ponen en riesgo la salud de la población en las diferentes escalas del territorio.

Higiene con alcohol: Uso de agentes preparado a base de alcohol diseñados para la aplicación en manos con el objetivo de inactivar y/o suprimir el crecimiento de microorganismos.

Infección asociada a la asistencia sanitaria (también referida como nosocomial o adquirido en el hospital): Infección que ocurre en un paciente durante el proceso de atención en un hospital o en una institución proveedora de salud, que no estaba presente o incubando en el momento de admisión, estas también pueden aparecer en el momento del egreso hospitalario.

Pacientes contacto: son aquellos que compartieron habitación o personal de enfermería con un colonizado o infectado por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, en UCI se consideran todos los pacientes del sector.

Pacientes colonizados: son aquellos que tienen una muestra clínica o hisopado rectal positivo para enterobacterias resistentes a carbapenémicos, pero no cumplen con ningún criterio de infección del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud.

Precauciones de contacto: Medidas que se emplean para prevenir la transmisión de agentes infecciosos, a través de contacto directo o indirecto con el paciente o el medio ambiente del paciente. Estas medidas incluyen la ubicación adecuada del paciente; uso de elementos de bioseguridad adecuados que incluyen guantes y batas; limitar el transporte y movimiento de pacientes; uso de dispositivos y elementos por paciente; priorizar la limpieza y desinfección de las habitaciones de pacientes. Medidas de precaución de contacto están definidas de acuerdo a las guías de aislamiento de precaución de CDC: previniendo la transmisión de agentes infecciosos en los ambientes hospitalarios 2007.

Resistencia a carbapenémicos (incluyendo productores de carbapenemasa): Gérmenes resistentes a carbapenémicos entre los que se encuentran *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, pueden ser debidos a numerosos mecanismos. Algunos pueden ser innatamente resistentes a carbapenémicos, mientras que otros continen elementos genéticos móviles (plásmidos transposones) los cuales resultan en la producción de enzimas carbapenemasas.

Vigilancia de resistencia antimicrobiana de aislamientos invasivos: Mayor sistema de seguimiento de resistencia microbiana enfocada en datos de aislamientos invasores. De acuerdo a European antimicrobial resistance surveillance network y el USA national healthcare safety network; Los especímenes elegibles incluyen hemocultivos y muestras de LCR.

Zona del paciente: Contiene al paciente y su entorno inmediato. Este típicamente incluye todas las superficies inanimadas tocadas por el individuo directa o indirectamente dentro

de las que se encuentran cama, barandas de seguridad, mesa de noche, ropa de cama, equipos de infusión, recipientes urinarios, cuarto de baño y equipos médicos. También se deben incluir las superficies frecuentemente tocadas por el personal de salud encargado del cuidado del paciente como monitores, perillas y botones de diferentes equipos.

1. INTRODUCCIÓN Y PROBLEMA

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud “OMS”, la resistencia a los antimicrobianos se define como la habilidad de los microbios a resistir al efecto del medicamento, y como consecuencia el germen no muere o no se afectan sus procesos de reproducción (1); este fenómeno se considera como una problemática de salud pública a nivel mundial el cual lleva a estancias hospitalarias prolongadas, incremento en costos de la atención en salud, disminución en calidad de vida, aumento de tasas de morbilidad-mortalidad (2) (3) (4); realidad que no es ajena en el continente americano ni a la realidad que afrontan los servicios de salud de nuestro país, ver tabla 1.

Tabla 1. Resistencia antibacteriana en países de Latinoamérica

Artículo	Autores	Reporte / Hallazgo	País	Año
Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad de las bacteriemias intrahospitalarias por bacilos gramnegativos (Lizaso D, Aguilera C K, Correa M, Yantorno ML, Cuitiño M, Pérez L, et al. Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad de las bacteriemias intrahospitalarias por bacilos gramnegativos. (5)	Lizaso D, Aguilera K, Correa M, Yantorno ML, Cuitiño M, Pérez L,	Se realizó un estudio descriptivo/prospectivo de corte transversal con 84 casos de bacteriemias causadas por Bacilos gramnegativos; encontrando un 48% de mortalidad, especialmente en individuos hospitalizados en Unidad de cuidados intensivos cuyas infecciones fueron ocasionadas por bacilos gramnegativos no fermentadores.	Chile	2008

<p><i>Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016.</i> (6).</p>	<p>Ana Mercedes Rada, Christian Hernández-Gómez, Eliana Restrepo, María Virginia Villegas</p>	<p>Revisión sistemática de la literatura publicados entre 2001 y 2016, se documenta para Colombia carbapenemasas que poseen serina clase A, dentro de las que se documentan enzimas NMC, KPC y GES: serina clase B el cual incluye las enzimas IMP, VIM, NDM. Por último, carbapenemasas de clase D (oxacilinasas), que incluyen la enzima OXA.</p>	<p>Colombia</p>	<p>2019</p>
<p>Variabilidad genética de <i>Klebsiella pneumoniae</i> con carbapenemasa tipo KPC proveniente de diferentes estados de Venezuela.(7)</p>	<p>Nirvia Margot Cuaical-Ramos Marynes Montiel y Daniel Marcano Zamora</p>	<p>Estudio de descriptivo observacional de aislamientos de 11 centros sanitarios en Venezuela entre enero de 2008 hasta diciembre de 2012, se evidenció por medio de técnicas moleculares, alta circulación intra e interhospitalaria de cepas de <i>K. pneumoniae</i> productoras de KPC genéticamente relacionadas; con distribución en diversos estados de Venezuela, indicando como factores de riesgo inadecuado uso de antibióticos, falta de sistemas de alerta entre laboratorios y alta manipulación de fómites</p>	<p>Venezuela</p>	<p>2019</p>

		contaminados. Sugiere la vigilancia epidemiológica de estas cepas y actividades de vigilancia para prevenir la diseminación de estas cepas.		
Isolation of <i>bla</i> _{NDM} -producing Enterobacteriaceae in a public hospital in Salvador, Bahia, Brazil. (8)	Maria Goreth Barberino, Silvia de Araujo Cruvinel, Célio Faria, Marco Aurélio Salvino, Marcio de Oliveira Silva.	Se reporta los primeros aislados de <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Citrobacter freundii</i> como cepas productoras de metalobetalactamasas Nueva Delhi; los aislados fueron reportados en hospitales del norte y noreste de este país; se realizaron pruebas fenotípicas y genotípicas indicando la importancia de la confirmación molecular de los genes productores de dichas enzimas. Los autores indican alta preocupación por la facilidad de dispersión de cepas productoras de carbapenemasas y su alta relación con tasas de mortalidad.	Brasil	2018
Genetic Diversity of KPC-Producing <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Serratia marcescens</i> , and <i>Citrobacter freundii</i>	De Belder Denise, Lucero Celeste, Rapoport Melina,	Se realizaron análisis de muestras provenientes de 48 hospitales en 9 ciudades de Argentina. En el estudio se encontraron diferentes especies de bacterias gramnegativas (<i>E. coli</i> , <i>K.</i>	Argentina	2017

Isolates from Argentina (9)	Rosato Adriana, Faccone Diego, Petroni Alejandro, Pasteran Fernando, Albornoz Ezequiel, Corso Alejandra, Gomez Sonia A.	<i>oxytoca</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>C. freundii</i>). Dentro de los mecanismos de diseminación de cepas con resistencia se destaca la facilidad de transmisión de plásmidos por lo que se recomienda realizar estudios posteriores que permitan aclarar aspectos de relevancia sobre la circulación de estos elementos móviles de resistencia bacteriana.		
Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017(10)	Rosa Sacsquispe- Contreras, Henri Bailón- Calderón.	Se describe la presencia de resistencia a carbapenémicos tipo KPC y metalobetalactamasas en aislamientos de 12 hospitales, con muestras remitidas al Laboratorio de Referencia Nacional de Infecciones Intrahospitalarias del Instituto Nacional de Salud de Perú entre los años 2013 a 2017, siendo este último en donde se identificaron la mayoría de los casos. Se documentaron 83 cepas con carbapenemasas: 26 (31,3 %) portando el gen	Perú	2018

		blaKPC, 56 (67,5 %) el gen blaNDM y una (1,2 %) cepa con el gen blaIMP.		
--	--	-------------------------------------------------------------------------	--	--

1.1 Epidemiología

Las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas, especialmente *Klebsiella pneumoniae*, actualmente son un problema de salud pública mundial(11). Para Colombia desde 2005 se describen casos asociados a infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC), los dos siendo casos adquiridos en el contexto de cuidado a la salud, el primero una neumonía con bacteriemia el cual fue fatal y el segundo una infección de vías urinarias el cual resolvió después de terapia con carbapenémicos(12). Inicialmente los brotes de infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) se localizaron en Estados Unidos, sin embargo el comportamiento epidemiológico en el momento para Colombia es endémico (12). Se documentan altas tasas de mortalidad hasta del 41% en pacientes con este tipo de infecciones, (13) siendo para Colombia estas son ligeramente mayores que las identificadas a nivel mundial (14).

En nuestro país, desde el informe de perfil de resistencia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) septiembre 2012 – diciembre 2014 publicado por el instituto nacional de salud, se documentó una amplia diseminación a nivel nacional de las enterobacterias y otras gram negativas no fermentadoras resistentes a los carbapenémicos (**Tabla 2**). En la caracterización fenotípica y genotípica de perfiles de resistencia antimicrobiana de aislamientos bacterianos recuperados en Infecciones se documentaron 1780 caso con confirmación para mecanismos de resistencia. Según orden de frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* (n=468), *Enterobacter cloacae* (n=195), *Escherichia coli* (n=110), *Providencia rettgeri* (n=44) y *Serratia marcescens* (n=43) y *Citrobacter freundii* (n=28). El porcentaje de resistencia a carbapenémicos superior al 70%, el cual tiene relación a producción de carbapenemasas, el porcentaje restante a otros mecanismos de resistencia. Adicionalmente que las carbapenemasas tipo KPC fueron las que presentaron mayor prevalencia (n=574), seguidas de metalobetalactamasas NDM (n=57) y de forma importante la presencia de coproducción de carbapenemasas KPC +GES (n=6), KPC + VIM (6) y KPC +NDM (2). Demostrando no solo que es un evento endémico para nuestra población sino la creciente tendencia en incidencia a nivel nacional.

Tabla 2: Perfil de resistencia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) septiembre 2012 – diciembre 2014 en a) enterobacterias, b) pseudomonas, c) Acinetobacter.

Tabla 2 a. Mecanismos asociados a resistencia a carbapenémicos - enterobacterias												
Microorganismo	n	S	NS	Carbapenemasas								No carbapenemasas*
				KPC	NDM	VIM	IMP	GES	KPC+GES	KPC+VIM	KPC+NDM	
<i>Citrobacter spp</i>	31	2	29	26	0	0	0	1	0	1	0	1
<i>Enterobacter spp</i>	207	12	195	129	1	5	0	0	6	2	0	52
<i>Escherichia coli</i>	110	49	61	39	3	0	0	0	0	3	0	16
<i>Klebsiella spp</i>	480	40	440	359	12	18	0	0	0	0	3	48
<i>Kluyvera cryocrescens</i>	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i>	3	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pantoea spp</i>	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Providencia rettgeri</i>	44	1	43	0	38	0	1	0	0	0	0	4
<i>Providencia stuartii</i>	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Serratia spp</i>	45	3	42	19	1	0	0	0	0	0	0	22
Total	927	111	816	574	57	23	1	1	6	6	3	145

Tabla 2 b Mecanismos asociados a resistencia a carbapenémicos												
Microorganismo	n	S	NS	Carbapenemasas							No carbapenemasas*	
				VIM	KPC	NDM	GES	KPC Y VIM	KPC Y GES	VIM Y GES		
<i>Pseudomonas spp</i>	614	47	567	229	114	1	1	27	2	2	191	

Microorganismo	n	S	NS	Carbapenemasas							
				OXA-23	NDM	KPC	VIM	KPC Y OXA-23	NDM OXA-23	YVIM OXA 23	Y OXA-24 OXA -143
<i>Acinetobacter</i> spp	101	4	97	87	3	2	1	1	1	1	1

n: número de aislamientos; S: sensible a carbapenémicos; R: resistente a carbapenémicos

*Aislamientos en los cuales la resistencia a carbapenémicos no se asoció con la producción de carbapenemasa(15)

De hecho en comparación al informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) 2018 del INS, en donde se consolidan los datos de la vigilancia de resistencia antimicrobiana por el laboratorio de septiembre de 2012 a diciembre de 2018 junto, se definió con el análisis de perfiles de resistencia de los microorganismos de importancia hospitalaria así como los fenotipos de resistencia en las infecciones asociadas a dispositivos e infecciones asociadas a procedimientos quirúrgicos durante el año 2018, un incremento de la incidencia asociada a gérmenes gran negativos dentro de los que se encuentran las enterobacterias productoras de carbapenemasas, documenta un aumento de números de caso por años, en general Distribución de los aislamientos recibidos en el programa por entidad territorial septiembre de 2012 – 2018, se dio como se anota en la **tabla 3**:

Tabla 3: v Distribución de los aislamientos recibidos en el programa por entidad territorial septiembre de 2012 – 2017. Adoptado de referencia (16)

Departamento	Enterobacterias	Pseudomona Spp	Acinetobacter Spp	Otros no fermentadores	Enterococos spp	Staphylococcus spp
Amazonas	1	0	0	0	0	0
Antioquia	593	523	94	21	26	5
Arauca	0	0	0	0	1	0
Atlántico	75	53	20	11	6	13
Bogotá D.C.	136	257	13	83	3	3
Bolívar	25	10	3	2	1	0
Boyacá	40	63	5	0	7	2
Caldas	39	25	1	1	2	2
Caquetá	4	0	1	0	0	2
Casanare	15	6	2	0	2	1
Cauca	52	60	8	2	17	0
Cesar	19	2	1	0	0	1
Córdoba	11	11	7	0	0	0
Cundinamarca	62	60	0	2	13	3
Huila	46	57	13	0	7	0

Magdalena	0	1	0	1	0	0
Meta	44	47	8	2	1	0
Nariño	60	52	8	0	7	0
Norte de Santander	66	89	27	5	1	1
Quindío	14	12	6	0	1	3
Risaralda	57	95	11	1	5	1
Santander	530	246	50	28	50	30
Sucre	5	7	1	0	0	0
Tolima	10	4	0	1	0	0
Valle del Cauca	245	438	53	54	36	9
Total	2149	2118	332	214	186	76

Nota: Se excluyen contaminados o aquellos que presentaron discrepancia entre la identificación remitida y la encontrada en INS

En general de estos 4813 aislamientos, 4599 fueron bacilos gram negativos pertenecientes a las enterobacterias, de los cuales 3923 fueron enviados a confirmación de carbapenemasas, siendo confirmadas en 3042 aislamientos.

Tabla 4 Aislamientos enviados para confirmación de carbapenemasas por microorganismos. Adoptado de referencia (16)

Microorganismos	Total	Resistentes a carbapenémicos		Sensibles	
		n	Carbapenemasa		No carbapenemasa
Enterobacterias	1741	1562	1375	187	179
<i>Pseudomonas</i> spp.	1885	1806	1387	419	79
<i>Acinetobacter</i> spp.	297	288	280	8	9
Total	3923	3656	3042	614	267

El informe de forma adicional informa el orden de prevalencias en productores de carbapenemasas: enterobacterias KPC seguidas de NDM; en *Pseudomonas* spp, las carbapenemasas VIM y KPC en relación 2:1 y en *Acinetobacter* spp., fueron OXA – 23. Del total para carbapenemasas (n=3042) el 8,2% (n= 249). Corresponden a aislamientos con co – producción de carbapenemasas. En relación a las tasas diferenciales de notificación con reportes bajos en algunas locaciones, se considera podrían estar asociadas con deficiente notificación, diligenciamiento inadecuado de registros, recolección de muestras y seguimiento a pacientes en riesgo. Por este motivo se considera

pertinente recomendar e implementar planes de vigilancia, notificación y registro por parte de las unidades primarias generadoras de datos con el fin de priorizar las estrategias de contención en los pacientes que se consideren en riesgo y en áreas de alta incidencia.

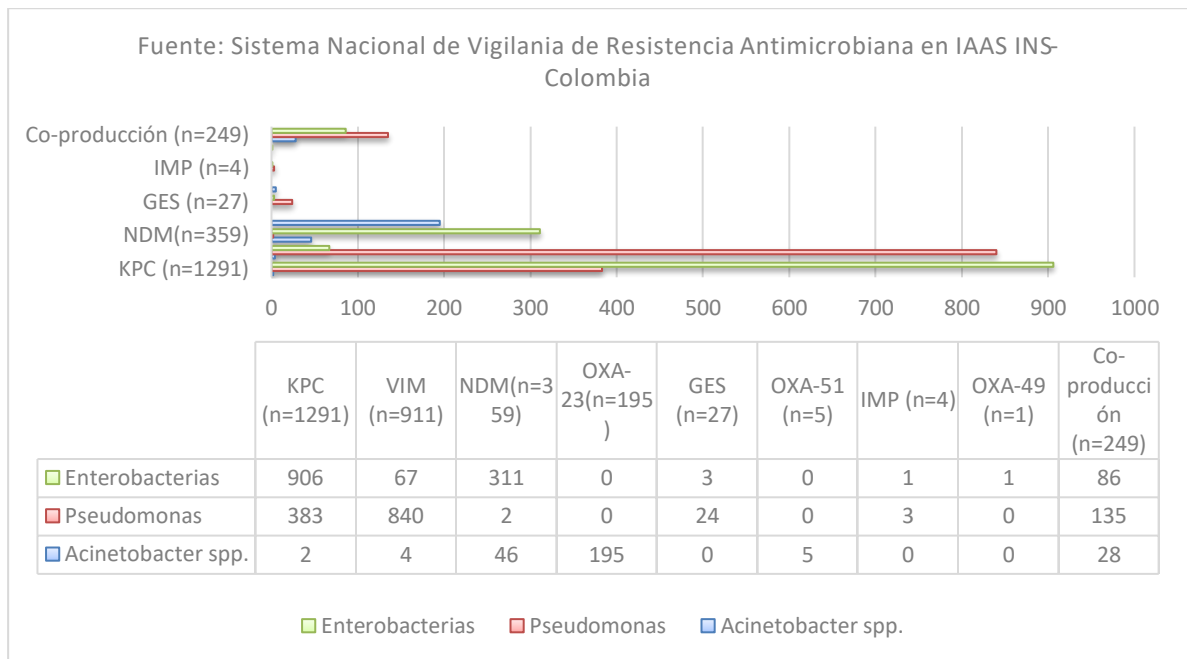


Figura 1: Distribución de carbapenemasa por microorganismo. Adoptada de referencia (16).

Estudios revelan mayor riesgo mortalidad derivado de una infección asociada a gérmenes productores de carbapenemasas, si bien la mortalidad atribuible directamente a la infección puede ser un factor dado que estas infecciones se presentan en general en pacientes críticamente enfermos, se ha documentado que el riesgo supera el riesgo de aquellos infectados por cepas de bacterias sensibles (17). De esto deriva además gran impacto asociado a los costos que generan para el sistema de salud en las diferentes regiones, estos derivados de forma directa en manejos antibióticos de amplio espectro, costos de laboratorio en cribado y diagnóstico, medidas de prevención de contacto por día/paciente, medidas de descontaminación para el paciente y para las habitaciones, horas

de personal adicional, cierre de habitaciones para asegurar aislamientos y cierre de salas quirúrgicas derivados de suspensión de procedimientos quirúrgicos (18).

Teniendo en cuenta el impacto de la problemática de la antibiotorresistencia, el seguimiento a medidas de contención de propagación de bacterias productoras de carbapenemasas son requeridas para disminuir la propagación de la mismas, los costos derivados de su manejo y definir finalmente si estos tienen éxito en disminución de incidencias, colonizados e impacto en mortalidad, según la estructura desarrollada para el contexto local (19).

El tratamiento de estas infecciones es complejo y no es el objetivo de este documento, se recomienda que tengan seguimiento a los programas de uso apropiado de antibióticos, en donde según el tipo de infección siempre se ajustarán dosis tratamiento y vías de administración para prevenir los potenciales de resistencia y promoviendo óptimos resultados encaminados a los resultados de los pacientes, estos deben ser revisados y avalados por infectología, o por el especialista con entrenamiento en manejo de infecciones (20).

1.2 Mortalidad

Un reciente estudio mostró que aquellos portadores que desarrollan la infección tienen mayor mortalidad durante la hospitalización, especialmente aquellos que prestan diferente genotipo a la inicial. El riesgo de mortalidad inicial es de 4 veces mayor y aumenta hasta 6 veces en pacientes mayores de 65 años, infección severa desde el día 1, genotipo aislado bla_{KPC}. (21). Experiencias locales ya habían mostrado que factores de riesgo como inmunosupresión, cirugía gastrointestinal, tratamiento previo con antibióticos, estancia en UCI, son factores importantes para desarrollo de infecciones asociadas a bacterias con resistencia a carbapenémicos, específicamente para productoras de KPC, anotando además que para esta población se vio mayor con el desarrollo de bacteriemia (14).

1.3 Definiciones de caso

De acuerdo a la alerta emitida por el INS mediante circular N 1000- 0057 del 14 de agosto 2012 donde se hace un llamado a la prevención, vigilancia, y control de las infecciones y oportuna notificación de acuerdo a lo establecido en el decreto 3518 y 2323 de 2006 y en reglamento internacional, 2005; se han adoptaron las definiciones de caso, modificadas por CLSI 2019

1.3.1 Caso sospechoso

Paciente con infección o colonización, al cual se le aísla una enterobacteria de cualquier muestra clínica, cuyo perfil exprese resiste al menos a una cefalosporina de tercera generación y susceptibilidad intermedio o resistente al menos aun carbapenémico (Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem) de acuerdo a los puntos de corte de CLSI vigente 2019

Tabla 5. Puntos de corte de CLSI 2019 para resistencia a carbapenémicos

Antibiótico/concentración	Difusión en agar con disco (mm)			Concentración inhibitoria mínima (MIC) (ug/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Doripenem 10 ug	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4
Ertapenem 10 ug	≥22	19-21	≤18	≤0,5	1	≥2
Imipenem 10 ug	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4
Meropenem 10 ug	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4

3.7.1 Caso probable:

Caso sospecho que adicionalmente presenta un resultado positivo en las pruebas fenotípicas confirmándose la producción de enzimas.

3.7.2 Caso confirmado

Caso probable con genotípica por técnica de biología molecular

1.4 Diagnóstico epidemiológico y determinantes en infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas

1.4.1 Enfoque diagnóstico

Las Enterobacterias con patógenos comunes, facultativamente anaerobias, no formadoras de esporas, en forma de bastón dentro de la clase Gammaproteobacteria. Muchos miembros del orden "Enterobacteriales" han sido implicados como patógenos en humanos y animales, como características importantes estas tienen como reservorio natural el intestinal de animales y humanos, excepto por *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*, sobreviven por largos periodos de tiempo sobre superficies inertes con requerimientos mínimos (22). Estas se han asociado a una variedad de condiciones, colonizaciones, infecciones leves a severas, dentro del espectro de infecciones incluyendo bacteriemia, neumonía adquirida en comunidad, neumonía adquirida en el hospital, neumonía asociada al ventilador, infección de vías urinarias complicada e infecciones intraabdominales complicadas. El problema con respecto a estas infecciones es que es cada vez más frecuente la asociación a infecciones por *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasa de espectro extendido – BLEE, llevando a un mayor uso de carbapenémicos, incidiendo así en un problema más serio con el incremento de poblaciones de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas. (23)

1.4.2 Infección vs colonización

Para algunos autores, la colonización significa infección y es la primera etapa de infección microbiana mediante el establecimiento del patógeno en el portal de entrada apropiado. Para otros autores, la colonización y la infección siguen siendo dos procesos diferentes. Todos los organismos multicelulares están colonizados en algún grado por organismos extrínsecos, y la gran mayoría de estos existen en una relación mutualista o proporcional con el huésped. La diferencia entre una infección y colonización a menudo es solo una cuestión de circunstancias. Los organismos no patógenos pueden volverse patógenos en condiciones específicas, e incluso el organismo más virulento requiere ciertas circunstancias para causar una infección (24).

De acuerdo a lo anterior la colonización se define es la presencia de bacterias en la superficie del cuerpo (como en la piel, la boca, los intestinos o las vías respiratorias) sin causar respuesta inmune o características clínicas de enfermedad en el individuo, adicionalmente se ha considerado que están asociados a microorganismos que no son parte de la flora bacteriana normal pero que no producen daño local, en general su progresión se ve hacia la resolución, cronificación y en algunos casos hacia a infección (24), el desenlace al que se deriva y los factores determinantes en los diferentes resultados no están descritos en la literatura universal, se plantea que son propios de las poblaciones y por tanto se requieren estudios con nuestra población.

Por otra parte, la infección es la invasión de los tejidos corporales de un organismo huésped por organismos que causan enfermedades, estos pueden ser bacterias, hongos, parásito, virus y que desencadenan una respuesta del hospedero a la infección, esta última es la que generalmente se expresa clínicamente. (25)

Los lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de antimicrobianos en el escenario hospitalario y ambulatorio dentro de la implementación del programa el desarrollo plantea el algoritmo diagnóstico y terapéutico; para el objetivo de esta guía nos centraremos en sus recomendaciones hacia el punto inicial. El objetivo de este es prevenir el uso inadecuado de antimicrobianos y llevar a la disminución de resistencia bacteriana. Se resalta adicionalmente que se requieren elementos necesarios para tenerse en cuenta durante el desarrollo de esta actividad que son: el conocimiento de las patologías infecciosas más frecuentes en la institución, las guías de práctica clínica según corresponda el caso, el conocimiento de la epidemiología local sobre la resistencia bacteriana y los medicamentos disponibles en la institución (26).

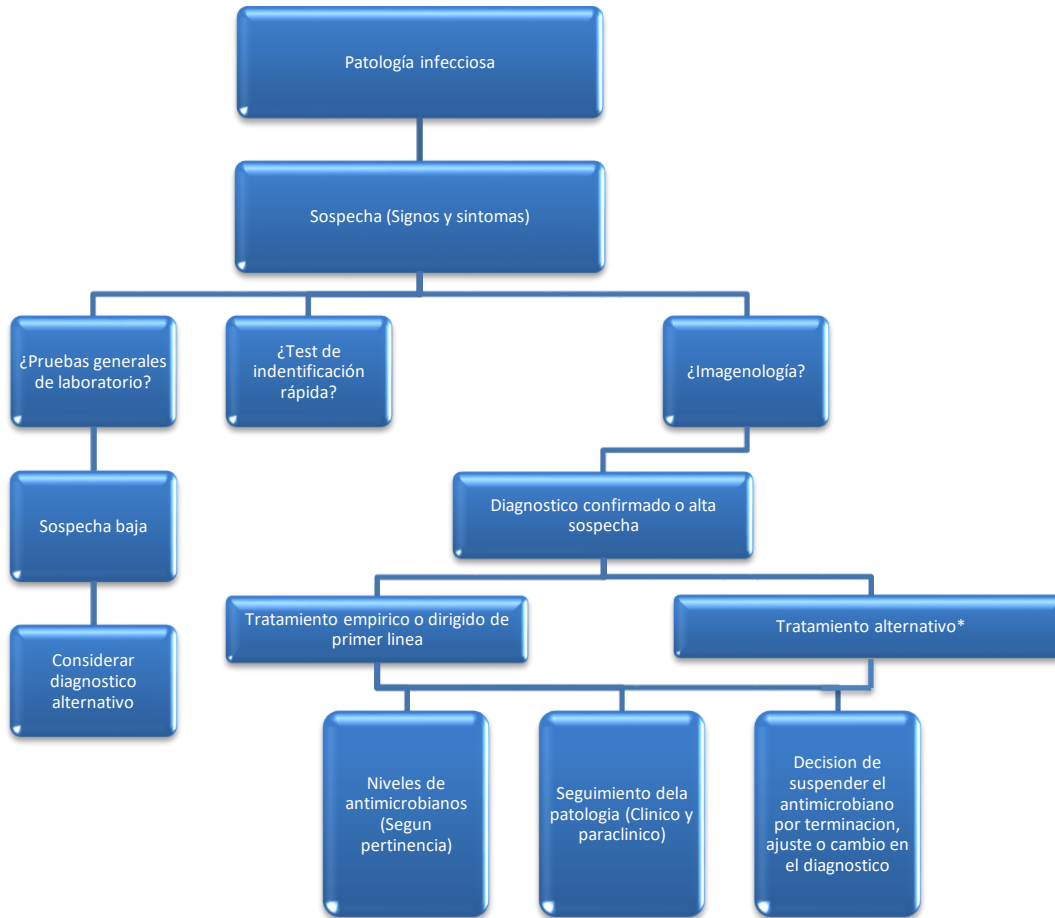


Figura 2. Esquema básico del algoritmo de diagnóstico y tratamiento.

*Si hay contraindicaciones o no esta disponible el tratamiento de primera línea

Adoptado de los lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de antimicrobianos en el escenario hospitalario y ambulatorio

1.4.3 Carbapenemicos

Los carbapenémicos son potentes miembros de la familia betalactámicos que proveen eficacia en infecciones severas causadas por bacterias productoras de betalactamasa, estructuralmente están relacionados a las penicilinas (27). Su acción está dada por penetración a la pared celular bacteriana y unión a proteínas unidoras de penicilinas (PBP), también conocidas como transpeptidasas que se encargan del ensamblado del peptidoglucano, estructura esencial en pared celular de las bacterias(28). La inhibición de los carbapenemicos a las PBP es principalmente a los subtipos 1a, 1b, 2 y 3, inactivando la transpeptidación de pared bacteriana, su efecto inhibitor se comporta debilitando la

estructura del glicano que finalmente con efecto autolítico conduciendo a la muerte de la bacteria por pérdida de resistencia a la presión osmótica de la pared. (29)

En general los carbapenémicos, ertapenem, meropenem, imipenem, doripenem, tienen una serie de características que los hacen diferentes entre ellos; una de las más importantes es la actividad contra las especies de *Pseudomonas*, siendo Ertapenem quien tiene baja actividad contra la misma. Otra característica es la baja capacidad de ser absorbidos por vía oral por lo que solo se tienen usos parenterales para Ertapenem, Imipenem, Meropenem (30). En cuanto a sus reacciones adversas, en general estos tienen solo efectos de baja trascendencia a nivel hepático, ocasionalmente causando ictericia, pero la frecuencia de este evento es baja. Su principal eliminación es por vía renal, por la enzima dehidropeptidasa – 1, especialmente Imipenem al cual se le adiciona en las presentaciones su inhibidor, cilastatina. La capacidad de unión de las moléculas es diferente en medida de la cantidad y del subtipo de PBP que expresen (31).

1.4.4 Mecanismos de resistencia

Mecanismos de resistencia acumulativos que destruyen betalactamasas con espectros para carbapenémicos son conocidos como carbapenemasas(32). Dentro de los mecanismos de resistencia se conocen los denominados *intrínsecos*, también denominados naturales, estos son propia de cada familia, especie o grupo bacteriano, característicamente por secuencias codificantes de su genoma (33). La resistencia *adquirida* es variable, y es adquirida por una cepa bacteriana dentro de los que se encuentran inactivación enzimática, mutación de objetivo terapéutico y bombas de eflujo, también es cierto que estos mecanismos de resistencia pueden estar de forma conjunta(32). Muchos de los mecanismos de resistencia en Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas son adquiridas y son mediadas por plásmidos (34). Los cuales provienen de otros gérmenes y dan lugar a combinación de mecanismos por ejemplo asociación de producción de betalactamasas con alteración de permeabilidad(35); de lo anterior deriva el aumento de riesgo a resistencias cruzadas, las medidas de contención para resistencia minimizan estos riesgos.

Existen otros mecanismos importantes que confieren resistencia a los carbapenémicos, que no son dirigidos a este tipo de moléculas, sino que la sinergia de mecanismos que cumplen con la inhibición de carbapenemasas, como son la producción de enzimas tipo AMPc/BLEE sumado a sobreexpresión de bombas de eflujo o disminución de porinas. La clave en la interpretación del antibiograma podría ser Ertapenem, puesto que suele ser el más afectado, y por tanto ser resistente, mientras que el resto de carbapenémicos continúa siendo sensible. Mecanismos como bombas de eflujo afectan mayormente a meropenem en comparación con Imipenem (36)(34). La sobreexpresión de bombas de eflujo y pérdida

de sensibilidad de porinas como OprD es el mecanismo de resistencia principal de bacterias como *Pseudomonas*, especialmente a imipenem.

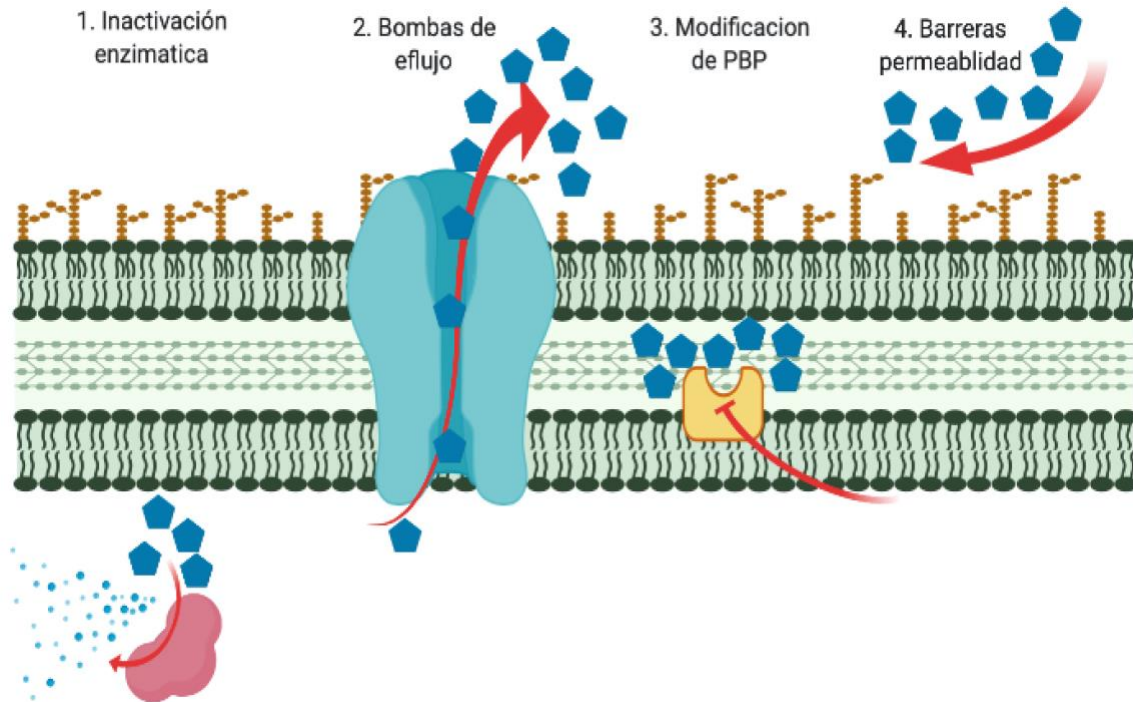


Figura3. Mecanismos de Resistencia a carbapenémicos

Fuente: Autor: Julia Recalde Reyes. Adaptado referencia (37)
Realizado usando Biorender ®

1.4.5 Clasificación molecular de enzimas carbapenemasas

Estas enzimas, al igual que las otras β -lactamasas, están clasificadas en base a sus propiedades funcionales y moleculares. Así, de acuerdo al esquema de clasificación propuesto por Bush y colaboradores las carbapenemasas se encuentran en los grupos 2df, 2f y 3 y, en la clasificación de Ambler, estas enzimas quedan incluidas en las clases A, B y D. Las enzimas clases A y D incluyen a β -lactamasas que poseen un residuo de serina en su sitio activo, correspondiendo a serin-betalactamasas, mientras que las enzimas de clase B tienen uno o dos iones zinc como cofactor enzimático, denominándose metalobetalactamasas(38).

Carbapenemasas Clase A: Numerosas clases de estas enzimas ha sido identificada. Algunas son codificadas de forma cromosómica: NmcA, SME, IMI-1, SFC-1. Otras plasmídicas: KPC (KPC-2 a KPC-13), IMI (IMI-1 a IMI-13), derivados de GES (GES-1 a

GES 20). Todos activamente hidrolizan carbapenémicos y su actividad es inhibida por el ácido borónico y, al menos parcialmente, por el ácido clavulánico y el tazobactam(39)(34). En cuanto al perfil de hidrólisis encontramos diferencias: Las enzimas KPC hidrolizan todos los betalactámicos de uso clínico expresando y los microorganismos portadores de estas enzimas pueden presentar susceptibilidad reducida o resistencia a carbapenémicos. Mientras que los microorganismos portadores de carbapenemasas SME e IMI-1 /NMC presentan resistencia a carbapenémicos y sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación. De estos el más prevalente es KPC, con descripción de brotes en todos los continentes(33).

Carbapenemasas Clase B: Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar carbapenemasas, pero son susceptibles a ser inhibidas por ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) un quelante de Zn^{2+} y otros cationes divalentes. Estas enzimas exhiben un amplio espectro de actividad hidrolítica, que incluye todas las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, conservando solo el monobactámico aztreonam. Su actividad no es inhibida por los inhibidores de lactamasas disponibles en el mercado (ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam). La más común las de la familia metalobetalactamasas, que incluyen New Delhi (IMP), Metalobetalactamasas Verona codificada de integrón (VIM), German imipenemasa (GIM) y Seúl Imipenemasa (SIM). Esta información genética que codifica para estas enzimas está en una variedad de integrantes que posteriormente se incorporan a cassette genéticos. Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar todos los betalactámicos de uso clínico excepto el aztreonam.(33)

Carbapenemasas Clase D: Estas enzimas serin betalactamasa son pobremente inhibidas por EDTA o ácido clavulánico. Estas carbapenemasas son enzimas tipo OXA y tienen una actividad leve contra carbapenémicos, Tienen un perfil de hidrólisis peculiar, ahorrando ceftazidima, hidrolizando cefotaxima a un nivel muy bajo y siendo resistentes a la inhibición por el ácido clavulánico-tazobactam. Los aislamientos clínicos rara vez muestran el fenotipo de resistencia que es atribuible solo a la expresión de carbapenémicos, porque a menudo tienen otras b-lactamasas corresistentes como las b-lactamasas de espectro extendido (BLEE), lo que lleva a un perfil de resistencia compuesto más amplio. Son encontrados en microorganismos no fermentadores principalmente como *Acinetobacter baumannii*. carbapenemasas tipo serina. Se agrupan en tres grupos filogenéticos; el primero incluye las enzimas OXA-23, OXA-24/40, OXA-51, OXA-58, OXA-143 y OXA-235 la gran mayoría identificadas en *Acinetobacter baumannii* y otros *Acinetobacter* spp. El segundo grupo es el de OXA-48 y sus variantes relacionadas, OXA-54, OXA-162, OXA-163, OXA-181 OXA-199, OXA- 204, OXA-232, OXA-244, OXA-245, OXA-247, OXA-370, OXA-405 y OXA-438. El tercer grupo formado por OXA-372

considerada un nuevo linaje detectada en *Citrobacter freundii*. Este grupo de enzimas no tiene un inhibidor específico para su identificación en pruebas fenotípicas (40)(33).

1.4.6 Detección de laboratorio de microorganismos resistentes a carbapenémicos

La presencia de una carbapenemasa puede ser detectada mediante diferentes métodos en el laboratorio clínico dentro de los cuales se encuentran sistemas automatizados o discos de difusión, concentración inhibitoria mínima, agar selectivo, prueba de Hodge modificada, pruebas de sinergia (por ejemplo, pruebas E o pruebas de doble disco), espectrometría, secuenciación del genoma completo y métodos moleculares. La mayoría de los genes que controlan la producción de carbapenemasas son transferibles por plásmidos. La identificación de estas enzimas depende de los métodos usados por los laboratorios, dado que las técnicas de diagnóstico no son estandarizadas y por tanto pueden ser poco fiables en la identificación de estas enzimas. Por otro lado, los inhibidores de la betalactamasas de espectro extendido, como el ácido clavulánico, el tazobactam y el sulbactam cuando se usan en combinación con un agente carbapenémico, tampoco son confiables para detectar fenotípicamente la producción de carbapenemasas en aislamientos bacterianos(41).

Método basado en fenotipo

Son test iniciales para predecir la presencia de enzimas tipo carbapenemasa, dentro de estas están disco de difusión y sistemas automatizados. Antes de definir los test de susceptibilidad a usar, se requiere la identificación de la especie, lo cual en general demora cerca de dos días. Estos métodos tiene problemas para diferenciar si la resistencia es natural o adquirida(42).

En general el instituto nacional de salud de Colombia dentro del proceso redes en salud pública tiene establecido los lineamientos para realizar este tipo de pruebas fenotípicas, según las pruebas de difusión en disco establecidas por Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). El mismo se toma como única referencia para el procesamiento de aislamientos de bacilos gram negativos, que requieran confirmación de mecanismos de resistencia asociados a carbapenémicos. La categoría de sensibilidad se interpreta acuerdo a su inhibición por un agente antimicrobiano con una concentración mínima inhibitoria que se aproxima usualmente a la alcanzable en sangre y tejidos, para el cual su velocidad de respuesta puede ser más lenta que la de los aislamientos definitivos. Se definen las categorías: sensible (S), intermedia (I) y resistente (R). La categoría sensible (S) implica un aislamiento microbiano que es inhibido, cuando se utiliza un agente antimicrobiano en concentración correspondiente a la dosis recomendada para el tratamiento de la infección de acuerdo a su localización. Categoría sensibilidad intermedia

(I), implica que el aislamiento microbiano es inhibido por un agente antimicrobiano con una concentración mínima inhibitoria que se aproxima usualmente a la alcanzable en sangre y tejidos, para el cual su velocidad de respuesta puede ser más lenta que la de los aislamientos susceptibles. Por último, categoría resistente (R), implica que el aislamiento microbiano no es inhibido por un agente antimicrobiano cuando se utilizan esquemas de dosificación habituales o cuando el diámetro de la zona de inhibición esta en el rango de probables efectos inhibitorios específicos (por ejemplo, β -lactamasas) y la eficacia clínica del agente antimicrobiano no ha sido demostrada.

Teniendo en cuenta la descripción de las enzimas tipo carbapenemasa, descrita previamente, se ha determinado fenotipos de resistencia, resultantes de la expresión de las principales carbapenemasas por enterobacterias con o sin asociación a BLEE, siendo esta una herramienta clínica que pueda ayudar a definir el tipo de enzima presente, los fenotipos que no son comunes deberían ser llevados a valoración genotípica(43)(44).

Tabla 6. Fenotipos de Resistencia productoras de carbapenemasas. Adoptado de referencia (43)

	AMX	AMC	TZP	CTX	CAZ	IMP	ETP	MER	ATM
KPC	R	S/I	R	R	R	S/I/R	I/R	S/I/R	R
KPC + BLEE	R	I/R	R	R	R	I/R	I/R	I/R	R
IMP/VIM/NDM	R	R	I/R	R	R	S/I/R	I/R	S/I/R	S
IMP/VIM/NDM + BLEE	R	R	I/R	R	R	I/R	R	S/I/R	R
OXA-48/OXA-181	R	R	S/I/R	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S
OXA-48-OXA-181 + BLEE	R	R	I/R	R	R	I/R	I/R	I/R	R

AMX, amoxicilina; AMC, amoxicilina – ácido clavulánico; TZP, piperacilina-tazobactam; CTX, cefotaxima; CAZ ,ceftazidima; IMP, imipenem; ETP, ertapenem; MER, meropenem; ATM aztreonam.

Método basado en genotipo:

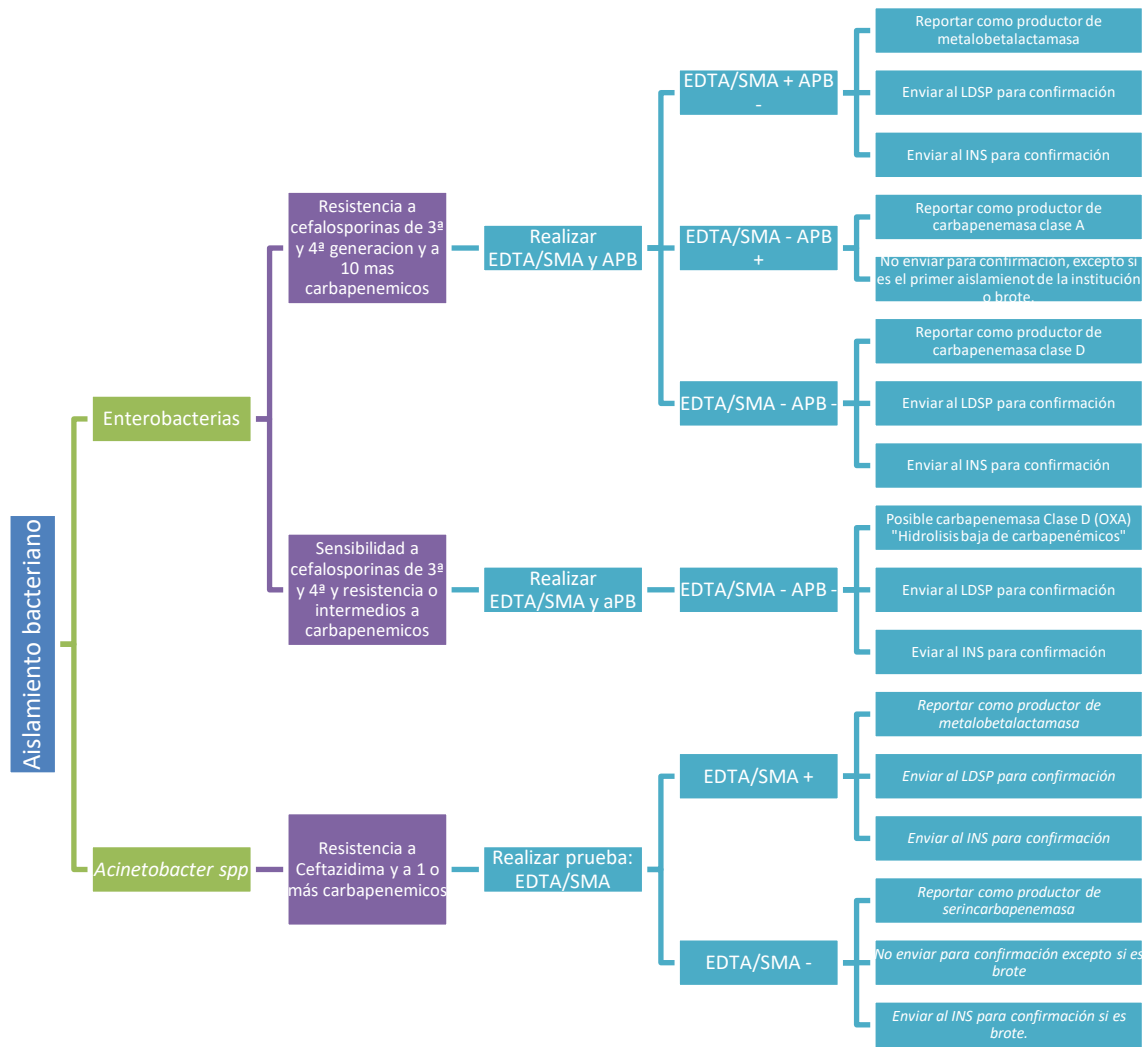
Los métodos fenotípicos tienen limitaciones importantes, tanto con respecto a la sensibilidad como a la especificidad. Por ejemplo, se informan resultados falsos negativos

comúnmente para las metalobetalactamasas, como NDM_{bla}, así como resultados falsos positivos en aislamientos con fenotipos compuestos de resistencia a los antimicrobianos, tales como AmpC y / o enzimas de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con una mutación de porina. De forma adicional un método fenotípico no informa el determinante genético que confiere resistencia a carbapenemasa(45).

Existen diferentes métodos moleculares para la caracterización de los aislamientos, dentro de los que se incluyen PCR (reacción en cadena de polimerasa) RAPD (randomly amplified polymorphic DNA), PFGE (electroforesis en gel de campo pulsado) y AFLP (amplified fragment length polymorphism) (45)(46), estos métodos son utilizados en laboratorio a nivel de principalmente de investigación, no están extendidos de forma generalizada, sus ventajas son la alta discriminación en aislamientos, estos se realizaran según la disponibilidad del método o en estudios por parte de INS.

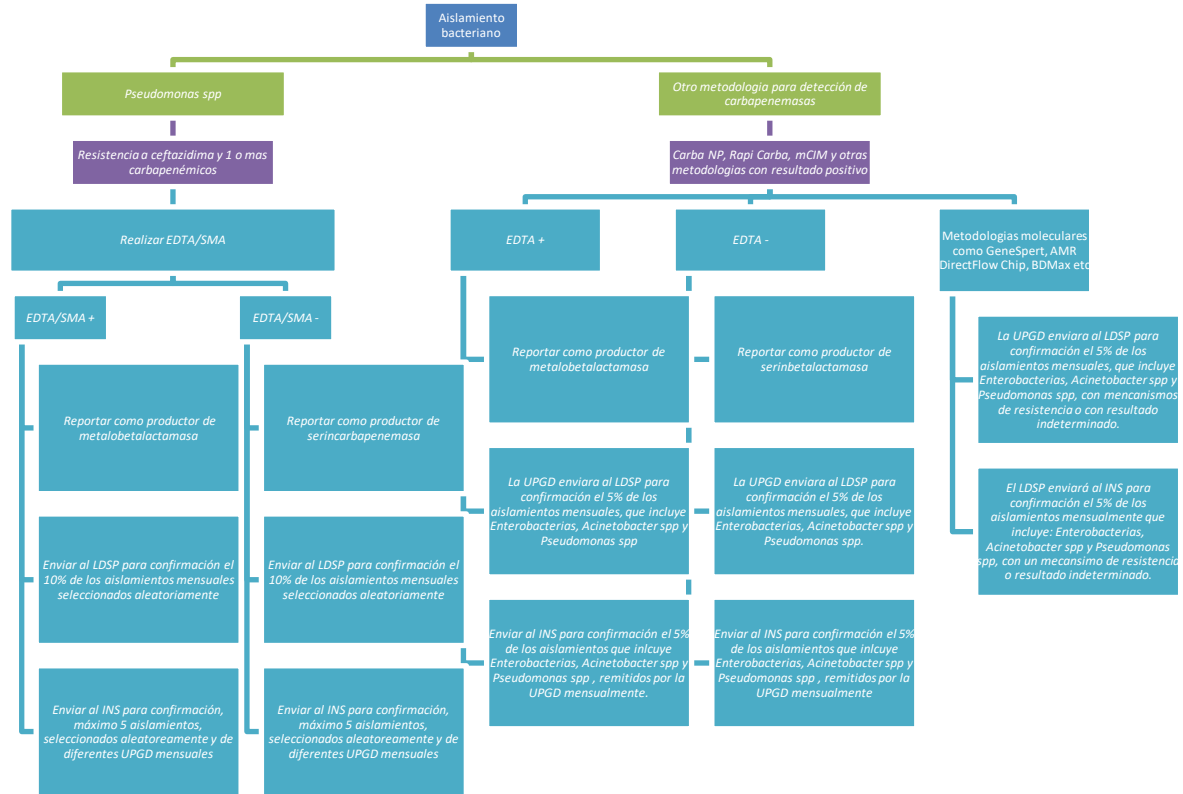
En seguimiento a estas necesidades, el INS ha determinado la realización de las pruebas fenotípicas de tamizaje para la detección de carbapenemasas en bacilos gram negativos, para lo cual se definieron los lineamientos por su protocolo MEN-R01.5330-028, para revisar el mismo se puede seguir el siguiente link: <https://www.ins.gov.co/conocenos/sig/SIG/MEN-R01%205330-028.pdf>. Adicionalmente el protocolo para definir el tipo específico de carbapenemasas por su protocolo MEN-R01.5330-022, por el cual se establecen los lineamientos para realizar la detección genotípica de genes codificantes para carbapenemasas a través de PCR, el cual se puede consultar en el siguiente link: <https://www.ins.gov.co/conocenos/sig/SIG/MEN-R01.5330-022.pdf>.

Por ultimo lo durante el 2019, se establecen los criterios para el envío de aislamientos bacterianos clínicos recuperados en Infecciones Asociadas a la atención en Salud (IAAS) para confirmación de mecanismos de resistencia el cual se puede consultar en https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Directrices_Env%C3%ADo%20Mxs_RA_en_IAAS_2019.pdf , dentro de los cuales se establecen los flujogramas que se realizaran para la confirmación de carbapenemasa según las normas vigentes de CLSI, como se anota a continuación:



EDTA/SMA: Ácido etilendiaminotetraacético/Mercaptoacetato de sodio APB: Ácido fenil borónico LDSP: Laboratorio Departamental de Salud Pública. INS: Instituto Nacional de Salud.

Figura 4. Flujograma para confirmación de carbapenemasas. Tomado de referencia (https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Directrices_Env%C3%ADo%20Mxs_RA_en_IAAS_2019.pdf.)



EDTA/SMA: ácido etilendiamino tetraacético de sodio APB: ácido fenil borónico, LDSP: Laboratorio Departamental de Salud Pública, _UPGD: Unidad primaria generadora de datos, INS: Instituto Nacional de Salud.

Nota: Los aislamientos remitidos con metodología de Carta NP, Rapi Carba, mCIM, GenXpert u otras metodologías deberán ser confirmados con prueba de tamizame por el LDSP y remitidos al INS quien solo realizará la determinación molecular del gen que confiere la resistencia. Si la UPGD tiene la metodología de Carta NP, Rapi Carta ó mCIM y no cuenta con EDTA deberá enviar al LDSP el 5% de los aislamientos con resultado positivo para estas pruebas, quien realizará el tamizame y remitirá al INS de acuerdo a los criterios de envío.

Figura 5. Flujograma para confirmación de carbapenemasas. Tomado de referencia (https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Directrices_Env%C3%ADo%20Mxs_RA_en_IAAS_2019.pdf)

1.5 Criterios para el envío de aislamientos bacterianos clínicos recuperados en Infecciones Asociadas a la atención en Salud (IAAS) para confirmación de mecanismos de resistencia

Se adoptan los criterios para envío de aislamientos bacterianos clínicos recuperados en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) para confirmación de mecanismos de resistencia dentro del programa de resistencia antimicrobiana en IAAS deberán ser enviados al Grupo de Microbiología del INS, establecidos dicho documento de la dirección redes en salud pública de la subdirección laboratorio nacional de referencia (LNR) del grupo de microbiología de 2019 del IAAS

Parámetros generales de envío de aislamientos en el programa de resistencia antimicrobiana en IAAS:

- Ficha completamente diligenciada con los resultados de las pruebas de tamizaje y reporte de identificación y antibiograma de la institución
- Solo se debe enviar un aislamiento por paciente teniendo en cuenta que el diagnóstico sea coherente con el tipo de muestra.
- Se recibirán muestras con fecha de toma de muestra no mayor a dos meses de la fecha en que realice el envío de los aislamientos el LDSP.
- De acuerdo a la circular 1646 de 2018, los aislamientos deben contar con las pruebas de tamizaje realizadas por el LDSP, que deberá ser consignado en la casilla correspondiente de la ficha de envío.
- Los aislamientos remitidos con la metodología de Carba NP, GenXpert u otras metodologías deberán ser confirmados con pruebas de tamizaje por el LDSP y remitidos al INS, quien solo realizará la determinación molecular del gen que confiere la resistencia y tendrá en cuenta la identificación realizada por la UPGD, por tanto, el Grupo de microbiología del INS no realizará identificación de género y especie.
- Si la UPGD tiene la metodología de Carba NP, Rapi Carba o mCIM y no cuenta con EDTA deberá enviar al LDSP el 5% de los aislamientos con resultado positivo para estas pruebas

y el LSPD se encargará de realizar las pruebas de tamizaje y remitir al INS de acuerdo a los criterios de envío.

1.6 Brotes

- Todos los brotes deben ser remitidos al INS para estudios de clonalidad, de acuerdo al flujo de información establecido protocolo “Brote de infecciones asociadas a la atención en salud” disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Directrices_Env%C3%ADo%20Mxs_RA_en_IAAS_2019.pdf.
- Se debe tener en cuenta que LDSP y Secretaría Departamental/Distrital tendrán que verificar la concordancia de los aislamientos que van a ser remitidos al INS con el fin de garantizar el análisis de los aislamientos que realmente corresponden al brote.
- Solo se debe enviar un aislamiento por paciente (ejemplo: si el paciente tiene 3 hemocultivos con el mismo patógeno solo se deberá enviar 1)
- Todo brote debe ser remitido para estudios de clonalidad y debe ser notificado a su respectivo LDSP y a vigilancia epidemiológica del departamento quienes se encargarán de notificar al INS (Grupo de Microbiología y Grupo IAAS)

1.7 Factores de riesgo

Estudios internacionales han determinado que existen factores de riesgo para adquirir infecciones asociadas a gérmenes productores de carbapenemasas entre los que se encuentran: inmunosupresión, edad avanzada, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica, exposición previa a antimicrobianos, trasplante de órganos o células madre, necesidad de terapia de remplazo renal y estadía prolongada en el hospital (47)(48). Sin embargo, estos factores de riesgo deben ser individualizados a la población estudiada, estos estudios están pendientes en nuestra población.

4. Medidas de prevención y control de enterobacterias productoras de carbapenemasas

Como lo menciona la Organización Mundial de la Salud (OMS), las infecciones asociadas al cuidado a la salud, son eventos adversos comunes en la atención de salud, llevando a aumento en la carga endémica de las enfermedades y siendo un problema de impacto en salud pública dada la mortalidad, morbilidad, deterioro en la calidad de vida y aumento de costos para los sistemas de salud. Este tipo de estrategias pretenden crear conciencia sobre prevención cuyo fin es la reducción de la propagación, prevención de infecciones a proveedores de salud como a pacientes de las instituciones, todas estas medidas están proyectadas para ser medibles y determinar la funcionalidad de la estrategia.

El seguimiento de las rutas epidemiológicas a estos microorganismos, en nuestro país ha permitido definir el aumento de incidencias, y el comportamiento endémico de este tipo de infecciones. Estudios realizados en otros países como Israel, en donde la endemia fue anterior a la nuestra, con alto número mortalidad y aumento en los costos en atención en los servicios de salud, también demostrado que la instauración de programas de prevención para la reducción de la transmisión, la vigilancia activa, cohortización de pacientes, de personal, y medidas de desinfección ambiental, disminuyó la incidencia de pacientes infectados y colonizados, con la reducción de todas las medidas de impacto asociadas a esta entidad(49).

El Plan Nacional de Respuesta a la Resistencia a los Antimicrobianos, que realiza Colombia, está enmarcado en el Plan de Acción Mundial sobre Resistencia a los Antimicrobianos (50), propuesto por la OMS, este plan persigue el objetivo general, declarado en el Plan de Acción Mundial, de *“velar porque, mientras sea posible, continúe la capacidad de tratar y prevenir enfermedades infecciosas con medicamentos eficaces y seguros que sean de calidad garantizada, se utilicen de forma responsable y sean accesibles a todas las personas que los necesiten”*. En este sentido, el plan de Colombia ha planteado objetivos estratégicos, el documento técnico de contención de carbapenemasas cumple e intenta general impacto en los 3 primeros: 1. Mejorar el conocimiento de la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectivas, y la concienciación al respecto. 2. Reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación. 3. Reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de la infección.

Dentro del desarrollo de estrategias y guías sobre los componentes centrales de los programas de control y prevención de infección (PCI) de la OMS los expertos recomendaron que se dé prioridad a las bacterias gramnegativas resistentes al carbapenémicos, un problema de preocupación emergente, que plantea una importante amenaza para la salud pública, especialmente para países de ingresos bajos a medios. La OMS dispone de recomendaciones basadas en mejores prácticas y procedimientos de PCI para prevenir y controlar las bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos, también establece que cada país debería realizar sus recomendaciones dentro del conocimiento de su epidemiología y sus sistemas de salud. Este esfuerzo pretende pautar el enfoque de medidas, aptas y aplicables para nuestro sistema de salud, para obtener impacto en la disminución de la incidencia; estas derivadas de la instauración de medidas usadas previamente, y por tanto establecidas en guías de contención de productoras de carbapenemasas en brotes con características similares(20)(3).

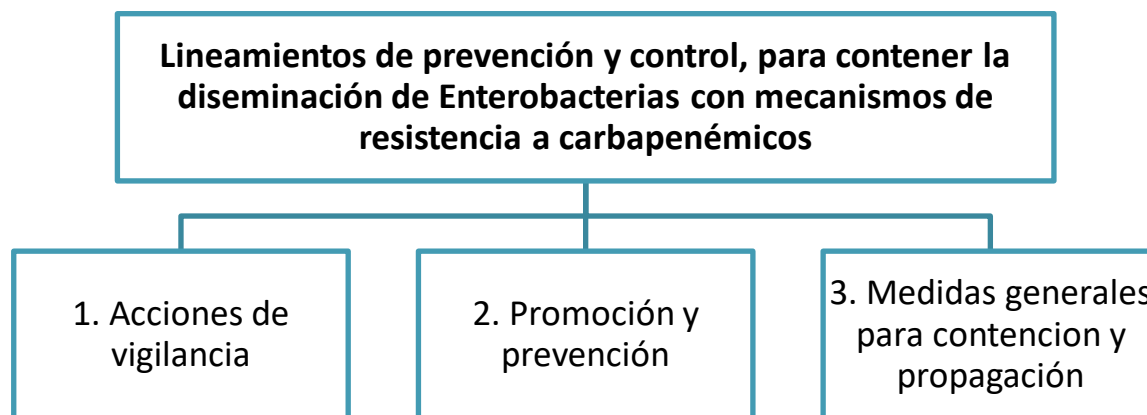


Figura 6. Estructura de lineamientos de prevención, control para diseminación de enterobacterias resistentes a carbapenémicos

El planteamiento de este documento reconoce la normativa previamente instaurada y ya aplicada en el territorio nacional para las acciones de vigilancia epidemiológica, de donde surgen los datos de incidencia actual, así como las estrategias mencionadas previamente en donde se plantean la necesidad de seguimiento a estrategias de promoción y prevención y se centra en las medidas generales para la contención y propagación.

Es necesario aclarar que la mayor parte de recomendaciones, que se han descrito y documentado en las guías de la OMS, dependen de recomendación de expertos y por tanto no existe mucha información sobre la evidencia en relación a la implementación de las mismas, por tanto se realizó una revisión sistemática de la literatura para permitir discernir cuál de las estrategias son las que mejor calidad tienen, la superioridad con respecto al cuidado estándar y por tanto susceptibles de adopción, muchas de estas derivadas de las medidas que se han definido de mayor impacto en estos contextos y probadas a nivel mundial, no derivadas de ensayos clínicos aleatorizados. Para la estructura del sistema colombiano se han organizado así:

a. Acciones para las UPGD encaminadas a la vigilancia en salud pública en el ámbito hospitalario con el fin de identificación temprana y su remisión para estudio a INS con el fin de realizar identificación de perfiles de resistencia, identificación temprano de casos o brotes para establecer medidas tempranas de manejo, establecer las responsabilidades de control, prevención de diseminación, vigilancia, promoción y prevención, características de prestación de servicio de las acciones de ministerio de salud y protección social, del instituto nacional de salud, de las empresas administrador de planes de beneficios y entendidos responsables de regímenes especiales y de excepción

b. Acciones de manejo de brotes, en el cual se estable la de desarrollo de actividades de prevención de eventos con notificación inmediata a nivel superior teniendo en cuenta la Circular N°0045 del 2012 del MSPS.

c. En donde se anotan las indicaciones generales, de entrenamiento y supervisión a personal, de cohortización de pacientes y personal, de seguimiento a las políticas de uso racional de antibióticos, del traslado de pacientes, de la educación en información a la familia, de las indicaciones de vigilancia y control epidemiológico institucional, de la higiene ambiental, de la necesidad de cultivos de vigilancia del ambiente.

Dado que, en la revisión sistemática de la literatura y metaanálisis realizada por el ministerio de salud y protección social, se encontró evidencia similar a las encontradas por el comité de resistencia bacteriana de la asociación colombiana de infectología para las medidas de prevención y control de enterobacterias productoras de carbapenemasas, estas se adoptan para este documento, ver tabla 7:

Tabla 7: Medidas de prevención y control de enterobacterias productoras de carbapenemasas. Adoptada de referencia (51)

Recomendación	OMS	ECDC	Fuerza de recomendación/nivel de evidencia
Implementación de una estrategia multimodal que incluya diferentes componentes: higiene de manos, vigilancia, precauciones de contacto, medidas de aislamiento, limpieza y desinfección ambiental	x		Fuerte/bajo-muy bajo
Higiene de manos	x	x	Fuerte/muy bajo (OMS) ++ (ECDC)
Vigilancia de infecciones por EPC Búsqueda de portadores de EPC	x	x x	Fuerte/muy bajo (OMS) ++ (ECDC)
Precaución de contacto: uso de elementos de protección personal, limitar el traslado de pacientes, elementos médicos de uso exclusivo, priorizar limpieza y desinfección	x	x	Fuerte/bajo- muy bajo (OMS) ++ (ECDC)
Hospitalización en habitación individual o cohortizar pacientes	x	x	Fuerte/bajo- muy bajo (OMS) ++ (ECDC)
Aislamiento preventivo de los pacientes en riesgo, previo a los resultados de microbiología		x	++ (ECDC)
Cumplimiento a los protocolos de limpieza y desinfección de la habitación. No se aconseja ningún producto de limpieza en el momento, la mayoría de estudios usan hipoclorito de sodio a 1000 ppm	x x	x	Fuerte/ muy bajo (OMS) ++ (ECDC)

Toma de cultivos ambientales durante los brotes	x		Condicional/muy bajo (OMS)
Monitorear la implementación de la estrategia multimodal y retroalimentar a trabajadores de la salud y directivas	x		Fuerte/bajo- muy bajo (OMS)
Implementar un programa de uso apropiado de antibióticos		x	++ (ECDC)
Roles en personal de enfermería asignados en áreas especiales para pacientes infectados/colonizados por EPC		x	++
Medidas de comunicación y tiempos para traslado y pacientes al interior o entre centros de atención. Incluye registro en historia clínica		x	++
Baño de pacientes con antisépticos		x	

++Evidencia proveniente de estudios observacionales

Dentro de las medidas esenciales de las “Precauciones estándar”, para este caso, se incluyen:

1. Higiene de manos.
2. Uso de guantes.
3. Uso de elementos de protección personal (EPP).
4. Prevención de exposiciones por accidentes con instrumentos corto punzantes.
5. Cuidados para el manejo del ambiente y de la ropa, los desechos, soluciones y equipos.
6. Limpieza y desinfección de dispositivos y equipos biomédicos.

Para revisar las especificaciones de las recomendaciones mencionadas se puede ingresar al link:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/manual-prevencion-iaas.pdf>.

Las medidas adicionales o denominadas “Precauciones especiales”, para este caso, se incluyen:

1. Tiempo de aislamiento.
2. Lugar de aislamiento, individual vs cohortización.
3. Precauciones de traslado dentro de la institución.
4. Cultivos de superficies.
5. Baño de pacientes con antisépticos

4.1 Tipo de aislamiento

El ministerio de salud a través del manual de medidas básicas para el control de infecciones, establece los conceptos en cuanto a la cadena de transmisión para la ocurrencia de enfermedades infecciosas, dentro sus definiciones en aplicación para las bacterias productoras de carbapenemasas se reconoce que estas son capaces de sobrevivir en superficies en tiempos variables pero prolongados, y define la vía de transmisión es generalmente por contacto, tanto directo por la salida del reservorio al huésped susceptible, como indirecto a través de intermediarios inanimados. Para este tipo de infecciones aplican precauciones estándar; así denominas a aquella serie de medidas que se deben aplicar en el entorno independiente al diagnóstico del o el tipo de germen con resistencia identificada.

La necesidad de aislamientos prolongados, supone otro problema para el paciente, su entorno y los costos para el sistema de salud en medida del impacto psicológico y la carga social. En general en las enterobacterias están en relación al tiempo de sobrevivencia en superficies, ambiente u objetos inanimados (mesas, cortinas, unidad de pacientes), la capacidad de conservar su virulencia tras la exposición y contaminación ambiental, la colonización asintomática que pueden producir en los pacientes, la capacidad de contaminar las manos del personal de salud de manera transitoria tanto a través del contacto de ellos con el paciente o con el entorno (superficies, equipos, instrumentos) contaminado, al igual que entre paciente y paciente, el número bajo de microorganismos necesarios para producir infección (baja dosis infectante)

Tabla 8: Tiempo de viabilidad bacilos gram negativos

Tipo de Bacteria	Tiempo viable en medio ambiente
<i>Acinetobacter</i>	3 días a 5 meses
<i>Escherichia coli</i>	1.5 horas a 16 meses
<i>Klebsiella spp.</i>	2 horas a más de 30 meses

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 horas a 16 meses; en superficies secas: 5 semanas
-------------------------------	-----------------------------------------------------

En general para las sospechas de infecciones, confirmaciones o pacientes colonizados por enterobacterias productoras de carbapenemasas, se instalarán las precauciones estándar y las adicionales mencionadas previamente

1. Una vez se tenga la sospecha de infección o colonización, por parte del laboratorio de microbiología.
2. Establecer aislamiento de contacto en consideración de la vía de transmisión de estos microorganismos.
3. Si se demuestra estar colonizado por el aislamiento de contacto será llevado a hasta 12 meses.
4. Se requiere de hisopados rectales de seguimiento para definir si el paciente continúa colonizado, en general semanalmente por 3 semanas, de ser negativo se podrá retirar el aislamiento en paciente conocido con infección previa por bacterias productoras de carbapenemasas por recomendación del grupo de infecciones institucionales o el Infectólogo.
5. Se aplicarán medidas de disminución de carga bacteriana, con uso de clorhexidina
6. Se realizarán medias de cohortización para pacientes y por personal apropiado para manejo de pacientes con este tipo de microorganismos.
7. Se realizará el seguimiento a las recomendaciones de limpieza ambiental una vez el paciente salga de hospitalización.
8. Se educará a los cuidadores principales de la necesidad de seguimiento de las recomendaciones de aislamiento.

Adicionalmente están establecidas medidas de contención de IAAS en condiciones endémicas para microorganismos multirresistentes

1. Adherencia a medidas de higiene en manos, uso de insumos, supervisión y retroalimentación de estas estrategias.
2. Uso de artículos individuales en pacientes infectados o colonizados (tensiómetros, fonendos, glucómetros, oxímetros de pulso, termómetros). Asegurar la desinfección de los equipos después de ser usados en caso de no asegurar uso individual.
3. Asegurar las medidas de traslado para pacientes infectados o colonizados.

4. Educación para el personal de salud y familiares de personas infectadas o colonizadas.
5. Desarrollar y cumplir estrategias ante reingreso de pacientes con condiciones de colonización o infección tratada previamente.

4.2 Tamización de pacientes en alto riesgo de colonización o infección por bacterias productoras de carbapenemasas

Una serie de estudios han definido aquellos pacientes quienes deben considerarse en alto riesgo de transporte de CRE en su tracto digestivo. Una vez establecido que están colonizados se debería realizar la implementación de precauciones preventivas de contacto y aislamiento preventivo. Los hospitales también podrían considerar el aislamiento preventivo y la detección del transporte CRE del tracto digestivo para pacientes que pueden haber viajado recientemente a países / regiones conocidos por una alta prevalencia de CRE, especialmente aquellos que tuvieran contacto con los sistemas de salud (19)(52)(53). Por ahora no existen estudios realizados en la población colombiana para definir si estos factores de riesgo aplican para nuestra población, hasta que los mismos no sean realizados y tengan impacto epidemiológico se extrapolan de los estudios internacionales, estos son:

1. Hospitalización con infección o colonización en los últimos 12 meses.
2. Diálisis en los últimos 12 meses en unidades de alta incidencia.
3. Quimioterapia en los últimos 12 meses en unidades de alta incidencia.
4. Previo tamizaje positivo en los últimos 12 meses en unidades de alta incidencia.
5. Exposición epidemiológica conocida a portadores de CPE (incluyendo contacto con servicios de salud internacionales con alta incidencia).
6. Uso previo de antibióticos carbapenémicos, quinolonas, cefepime, glucopéptidos, metronidazol, linezolid y colistina.
7. Tamizaje en unidades de alta incidencia como UCI.
8. Tamizaje de pacientes remitidos o trasladados a unidades de alta incidencia.

La colonización, de este tipo de bacterias está dada en el tracto digestivo; las mismas se han asociado a infecciones posteriores dentro de las que se documentan neumonía, seguida de infecciones del tracto urinario, infecciones primarias del torrente sanguíneo, infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones del sitio quirúrgico, con tasas aproximadas de infección del cercanas al 17% (54).

Problemáticamente existen estudios en donde se han documentado colonizaciones persistentes hasta después de 2 años, demostrando tasas de aclaramiento espontáneo variables entre los estudios, así como difícil erradicación de la flora intestinal con medicamentos de uso intraluminal, resalta además de forma importante que la mayoría de pacientes tuvieron aclaramiento de la colonización entre 6 meses a 12 meses, de aquí que derive la recomendación de mantener el aislamiento desde 6 a 12 meses. (55) (54). Dada el aumento de incidencia y el incremento de casos reportados y la extensión de los mismos, hasta no definirse con estudios propios de la región, recomendamos mantener los aislamientos durante 12 meses.

Los estudios epidemiológicos en donde se documentó la asociación de brotes a problemas del entorno hospitalario, soportan la necesidad de vigilancia con cultivos de las superficies hospitalarias así como la necesidad de estrategias de limpieza de superficies con altos estándares de calidad, dado que están en asociación a transmisión plasmídica y por tanto se transfiere a diversas especies y cepas clonales de enterobacterias infectantes, convirtiendo el problema en situaciones de riesgo para brotes (56)(57)(58)(59).

Sin embargo es necesario definir las circunstancias bajo las cuales se debe realizar el cribado definir colonización por bacterias productoras de carbapenemasas así como definir los métodos de cribado se deben utilizar, porque múltiples factores como la prevalencia local de CRE, el tipo de hospital, las capacidades del laboratorio y los recursos disponibles necesitan tener en cuenta para identificar el método más apropiado(60). Si bien el método más específico y rápido es PCR en las muestras obtenidas para hisopado rectal se realizarán según la tecnología adoptada por cada institución.

5. Marco normativo

A continuación, se relaciona el contexto normativo de los programas de vigilancia, promoción, prevención y control de infecciones por gérmenes productores de carbapenemasas complementando el presente lineamiento, derivadas de los lineamientos técnicos y operativos para el Programa de Prevención y Control de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud- IAAS y Uso Racional de los Antimicrobianos-RAM, del cual hace parte este documento

Tabla 9. Normatividad vigente

Normatividad	Acciones
Decreto 3518 de 2006	Por el cual se crea y reglamenta el Sistema de Vigilancia en Salud Pública. Este es compilado en el Decreto 780 del 2016.
Artículos 2, numeral 2, 3 y 4 del Decreto Ley 4107 de 2011, 173, numeral 2, de la Ley 100 de 1993 y artículos 5 y 6 de la Ley 1751 de 2015.	El ejercicio de sus facultades legales del Ministro De Salud Y Protección Social
Ley Estatutaria de Salud en su artículo 5, numeral c) de la Ley 1751 de 2015.	Respecto a las obligaciones del estado en donde señala que el Ministro De Salud Y Protección Social <i>deberá "Formular y adoptar políticas que propendan por la promoción de la salud, prevención y atención de la enfermedad y rehabilitación de sus secuelas, mediante acciones colectivas e individuales"</i>
Decreto 780 de 2016	Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. Título VIII: se establece el sistema de vigilancia en salud pública, Capítulo 1. Establece la creación de Si vigila. Así en el Capítulo 2. Red nacional de laboratorios
Resolución 1341 de 2013	Por medio de la cual se adopta el Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021 Definió dentro del componente de enfermedades emergentes, reemergentes y desatendidas, " <i>Reducir la carga de las Infecciones Asociadas a la Atención en</i>

	<p><i>Salud-IAAS, y contener la Resistencia a los Antimicrobianos-RAM”, y “Vigilar y controlar las enfermedades generadas por patógenos y condiciones nuevas y emergentes.”</i></p> <p>En medida que las IAAS se consideran el evento adverso más frecuente durante la prestación de servicios salud, y cada vez están más asociadas a microorganismos multirresistentes, dentro de las que se encuentra aumento de incidencia en bacterias productoras de carbapenemasas, situación considerada un problema en salud pública que impacta en mortalidad, costos adicionales al sistema de salud, costos económicos para los pacientes y sus familias.</p>
<p>Circular Externa MSPS 0045/2012</p>	<p>Vigilancia IAAS Colombia a través del Instituto Nacional de Salud, dentro de la que se encuentra brotes relacionados con microorganismos multirresistentes y con IAAS</p>
<p>Pruebas fenotípicas de tamizaje para la detección de carbapenemasas en bacilos gran negativos MEN-R01.5330-028 del 21-12-2018 del INS</p>	<p>En donde se definen los lineamientos para realizar las pruebas fenotípicas de sinergia para la detección de carbapenemasas en gram negativos, conservando los lineamientos generales para las técnicas de difusión en disco establecidas en el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) en el documento Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests (M02-A12), tomado como única guía de referencia para el procesamiento de los aislamientos, recibidos a través de los programas de resistencia a los antimicrobiana en infecciones asociados a la atención de Salud (IAAS), EDA/ETA y Bacteriología general en caso que lo requieran, que se desarrollan en el Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud.</p>
<p>PCR convencional para genes codificantes de carbapenemasas. MEN-R01.5330-022</p>	<p>Define los lineamientos para realizar la detección molecular de genes codificantes de carbapenemasas tipo KPC, GES, VIM, IMP, OXA-48, OXA-23-Like, OXA-24-Like, OXA-51-Like, OXA-58-Like, OXA-143-Like, usando iniciadores específicos a través de la técnica Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR de su sigla en inglés) convencional.</p>

Lineamientos nacionales 2019 vigilancia y control en salud pública. Estrategia basada en casos predefinidos	Define las líneas de acción obligatorias para realizar la vigilancia basada en notificación de casos predefinidos y el análisis del riesgo de eventos de interés en salud pública (EISP) en el territorio colombiano en la vigencia 2019. Dentro de las que se especifican las IAAS.
Lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de antimicrobianos en el escenario hospitalario y ambulatorio 2019	En seguimiento al “Plan de acción mundial sobre la resistencia de antimicrobianos 2015-2020” dentro del objetivo de disminución de ocurrencia de infecciones y en seguimiento al “Plan decenal de Salud Pública 2012-2021” en donde se incluye la necesidad de adopción de medidas que disminuya las IAAS, de la resistencia a los antimicrobianos y el consumo de antibióticos en un 90% en los hospitales de mediana y alta complejidad como una de las metas para el 2021
Criterios para el envío de aislamientos bacterianos clínicos recuperados en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) para confirmación de mecanismos de resistencia 2019	Dentro del cual se establecen los criterios de envío de aislamientos bacterianos clínicos recuperados en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) para confirmación de mecanismos de resistencia
Programa de Prevención, Vigilancia y control de infecciones Asociadas a la Atención en Salud – IAAS y resistencia bacteriana	Establece los parámetros para mejorar los indicadores en cuanto a IAAS bajo los principios de universalidad, equidad y eficiencia

6. Puntos de incertidumbre y propuestas de manejo:

A continuación, se exponen punto de incertidumbre en el documento, los cuales se plantean a los revisores para dar claridad en el documento, en caso contrario definir que no hay recomendación al momento.

Tabla 10. Puntos de incertidumbre y propuestas de manejo

Punto de incertidumbre	Propuesta de manejo
En el uso de medidas generales, se plantea el uso de batas desechables, existen instituciones donde se realiza lavado y esterilización de las mismas, no se encontró bibliografía con respecto a esta situación	Por el momento se recomienda que el uso en este tipo de aislamiento sea desechable para uso máximo en un día, después de lo cual se debe seguir con la ruta pautada para su eliminación.
Tiempo de aislamiento: En varias revisiones se encuentra que el tiempo de aislamiento corresponde a recomendación de expertos, en medida del tiempo de supervivencia de gérmenes en las superficies bajo las diferentes condiciones. Se plantean aislamientos entre 6 a 12 meses.	Dado que no se encontraron documentos locales sobre los tiempos de aclaramiento bacteriano, se sugiere en el momento llevar los mismos hasta 12 meses
Las guías mundiales recomiendan el direccionamiento de manejo terapéutico por infectología	La realidad del país implica que no en todos los centros de atención se cuente con este especialista, por lo que por el momento se recomienda “El tratamiento de estas infecciones deber ser revisado y avalado por infectología, o por el especialista con entrenamiento en manejo de infecciones de este tipo en seguimiento a los programas de uso apropiado de antibióticos, en donde según el tipo de infección siempre se ajustaran dosis tratamiento y vías de administración para prevenir los potenciales de resistencia y promoviendo óptimos resultados encaminados a los resultados de los pacientes”. Qué tipo de estrategias adecuan los expertos para mejorar la educación en cuento al manejo de este tipo de infecciones.
De los estudios internacionales como se hace mención en el documento se han extrapolado los factores de riesgo, se deja a consideración del grupo de	Se propone hasta que no se conozca los factores que son importantes para nuestra población adoptar los siguientes factores de riesgo:

<p>expertos adicionar o retirar ítems a los mencionados.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hospitalización con infección o colonización en los últimos 12 meses 2. Diálisis en los últimos 12 meses 3. Quimioterapia en los últimos 12 meses 4. Previo tamizaje positivo en los últimos 12 meses 5. Exposición epidemiológica conocida a portadores de CPE (incluyendo contacto con servicios de salud internacionales con alta incidencia) 6. Uso previo de antibióticos carbapenémicos, quinolonas, cefepime, glucopéptidos, metronidazol, linezolid y colistina 7. Tamizaje en unidades de alta incidencia (oncológicas, UCI, renales) 8. Tamizaje de pacientes remitidos o traslados a unidades de alta incidencia
<p>De los estudios internacionales como se hace mención en el documento se han extrapolado los factores asociado a mortalidad, se deja a consideración del grupo de expertos adicionar o retirar ítems a los mencionados.</p>	<p>Se propone hasta que no se conozca los factores que son importantes para nuestra población adoptar los siguientes factores asociados a mortalidad: “pacientes mayores de 65 años, infección severa desde el día 1, genotipo aislado bla_{KPC}.”</p>
<p>Se deja una propuesta para retiro de aislamiento, se requieren estudios económicos para determinar las medias rentables a adoptar en el País.</p>	<p>Se anotan las recomendaciones de la sociedad de microbiología americana para retiro de aislamientos, se deja a consideración de los expertos la factibilidad y posibilidad de realización de esta medida</p>

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. World Heal Organ. 2014;
2. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. Medicina Intensiva. 2010.
3. Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Cornistein W, et al. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. Rev Panam Salud Publica. 2017;
4. Correa C, Castro E, Salamanca D, Bustacara L, Lemos E. Escherichia Coli productora de Nueva Delhi metalo- β -lactamasa en Colombia: Reporte de caso. Infectio. 2017;
5. Lizaso D, Aguilera C. K, Correa M, Yantorno ML, Cuitiño M, Pérez L, et al. Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad de las bacteriemias intrahospitalarias por bacilos gramnegativos. Rev Chil Infectol. 2008;
6. Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. Biomédica. 2019;
7. Cuaical-Ramos NM, Montiel M, Marcano Zamora D. Variabilidad genética de Klebsiella pneumoniae con carbapenemasa tipo KPC proveniente de diferentes estados de Venezuela. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;
8. Barberino MG, Cruvinel S de A, Faria C, Salvino MA, Silva M de O. Isolation of blaNDM-producing Enterobacteriaceae in a public hospital in Salvador, Bahia, Brazil. Brazilian J Infect Dis. 2018;
9. De Belder D, Lucero C, Rapoport M, Rosato A, Faccone D, Petroni A, et al. Genetic diversity of KPC-producing Escherichia coli, klebsiella oxytoca, serratia marcescens, and citrobacter freundii isolates from Argentina. Microb Drug Resist. 2018;
10. Sacsquispe-Contreras R, Bailón-Calderón H. Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2018;
11. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Virulence. 2017.

12. 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;
13. Ramos-Castañeda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldaña-Campos JC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. *J Infect*. 2018;
14. Montúfar-Andrade FE, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C, Quiroga-Echeverri A, Builes-Montañó CE, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2016;
15. Ovalle MV, Saavedra SY, González MN, Hidalgo AM, Duarte C, Beltrán M. Results of the national surveillance of antimicrobial resistance of Enterobacteriaceae and Gram negative bacilli in health care-associated infections in Colombia, 2012-2014. *Biomédica*. 2017;
16. Yamile S, Rojas S, Rodríguez MK, Valderrama CD, Regina C, Polo L. Informe Vigilancia por Laboratorio Resistencia Antimicrobiana y Whonet IAAS 2017. 2017;1–31.
17. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis*. 2014;
18. Santos WM Dos, Secoli SR. Economic burden of inpatients infected with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;
19. Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: Guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;
20. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Executive summary: Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016.
21. Chen WK, Yang Y, Tan BH. Increased mortality among carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriers who developed clinical isolates of another genotype. *Open Forum Infect Dis*. 2019;
22. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, Gupta RS. Genome-based phylogeny and

- taxonomy of the 'Enterobacteriales': Proposal for enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morgane. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016;
23. Sheu CC, Lin SY, Chang YT, Lee CY, Chen YH, Hsueh PR. Management of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: current evidence and future prospects. *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2018.
 24. Von Graevenitz A. The Role of Opportunistic Bacteria in Human Disease. *Annu Rev Microbiol.* 1977;
 25. Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: Basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection, and disease. *Infection and Immunity.* 2000.
 26. Sandra Milena Corredor Suárez, Carlos Arturo Alvarez JACL, Beltrán SLV, Cely L, Rojas M del P, Jose Alejandro Mojica JA. Lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de antimicrobianos en el escenario hospitalario y ambulatorio. 2019;1:4–59.
 27. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007.
 28. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: From targets to networks. *Nature Reviews Microbiology.* 2010.
 29. Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2002.
 30. Watkins RR, Bonomo RA. Increasing prevalence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and strategies to avert a looming crisis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2013.
 31. Codjoe F, Donkor E. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci.* 2017 Dec 21;6(1):1.
 32. Hawkey PM, Livermore DM. Carbapenem antibiotics for serious infections. *BMJ.* 2012;
 33. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews.* 2007.
 34. Bedenić B, Plečko V, Sardelić S, Uzunović S, Godič Torkar K. Carbapenemases in gram-negative bacteria: Laboratory detection and clinical significance. *BioMed*

- Research International. 2014.
35. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampC-, and carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018.
 36. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature*. 2000.
 37. Mulvey MR, Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: How concerned should we be? *CMAJ*. 2009.
 38. Thomson KS. Extended-spectrum- β -lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010.
 39. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;
 40. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995.
 41. Perez F, Van Duin D. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: A menace to our most vulnerable patients. *Cleve Clin J Med*. 2013;
 42. Váradi L, Luo JL, Hibbs DE, Perry JD, Anderson RJ, Orenga S, et al. Methods for the detection and identification of pathogenic bacteria: Past, present, and future. *Chemical Society Reviews*. 2017.
 43. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012.
 44. Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2013;
 45. McMullen AR, Yarbrough ML, Wallace MA, Shupe A, Burnham CAD. Evaluation of genotypic and phenotypic methods to detect carbapenemase production in gram-negative bacilli. *Clin Chem*. 2017;
 46. Dahab RA, Ibrahim AM, Altayb HN. Phenotypic and genotypic detection of carbapenemase enzymes producing gram-negative bacilli isolated from patients in Khartoum State. *F1000Research*. 2017;
 47. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk Factors

- and Clinical Impact of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;
48. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *South Med J*. 2011;
 49. Hussein K, Rabino G, Eluk O, Warman S, Reisner S, Geffen Y, et al. The association between infection control interventions and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae incidence in an endemic hospital. *J Hosp Infect*. 2017;
 50. Organización Mundial de la Salud. Plan De Acción Mundial Sobre La Resistencia a Los Antimicrobianos. WHO Doc Prod [Internet]. 2016;1:1–30. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf?sequence=1>
 51. Villegas MV. Manual de prevención y control de bacterias multirresistentes. Primera. Jimenez Rojas, Adriana. Villegas MV, editor. Bogotá: Distribuna editorial; 2019. 1–96 p.
 52. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, Mikulska M, Akan H, Yañez San Segundo L, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis*. 2017;
 53. Nour I, Eldeglá HE, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H, Shabaan AE. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2017;
 54. Tischendorf J, De Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2016;
 55. Lübbert C, Lippmann N, Busch T, Kaisers UX, Ducombe T, Eckmanns T, et al. Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany. *Am J Infect Control*. 2014;
 56. Kizny Gordon AE, Mathers AJ, Cheong EYL, Gottlieb T, Kotay S, Walker AS, et al. The Hospital Water Environment as a Reservoir for Carbapenem-Resistant Organisms Causing Hospital-Acquired Infections - A Systematic Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2017.
 57. Tofteland S, Naseer U, Lislevand JH, Sundsfjord A, Samuelsen Ø. A Long-Term

- Low-Frequency Hospital Outbreak of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Involving Intergenous Plasmid Diffusion and a Persisting Environmental Reservoir. *PLoS One*. 2013;
58. Weingarten RA, Johnson RC, Conlan S, Ramsburg AM, Dekker JP, Lau AF, et al. Genomic analysis of hospital plumbing reveals diverse reservoir of bacterial plasmids conferring carbapenem resistance. *MBio*. 2018;
59. Conlan S, Thomas PJ, Deming C, Park M, Lau AF, Dekker JP, et al. Single-molecule sequencing to track plasmid diversity of hospital-associated carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Sci Transl Med*. 2014;
60. Viau R, Frank KM, Jacobs MR, Wilson B, Kaye K, Donskey CJ, et al. Intestinal carriage of Carbapenemase-producing organisms: Current status of surveillance methods. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016.

F.Anexo: Aprobación cambio de director de trabajo de grado por medio de la relatoría número 3 del 19 de marzo de 2019 Universidad Nacional de Colombia

Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Sede Bogotá



Bogotá, 19 de marzo de 2018

Señor
JULIAN TRUJILLO
Coordinador Grupo Enfermedades Emergentes, reemergentes desatendidas
Dirección de Promoción y prevención
Ministerio de Salud y la Protección Social de Colombia

ASUNTO: Cambio de director trabajo de grado

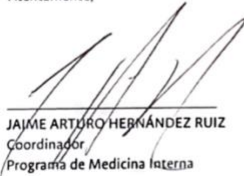
Reciba un cordial saludo:

Atentamente me permito informarle, que en reunión del Comité Asesor del Programa de Medicina Interna el día 18 de marzo de 2019 y mediante relatoría N° 03 el Comité hizo revisión de su notificación, informando del cambio de cargo de la doctora Luisa Moyano, quien se encontraba dirigiendo el trabajo de grado de la residente Julia Recalde en la modalidad de pasantía, en la construcción del "DOCUMENTO TÉCNICO PARA LA CONTENCIÓN DE TRANSMISIÓN DE INFECCIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS". Teniendo en cuenta lo anterior, solicita se gestione el trámite para la asignación como directora del trabajo de grado de la doctora Sandra Milena Corredor, médica especialista en Epidemiología

RECOMENDACIÓN COMITÉ ASESOR: APROBADO

Se continuara el trámite ante el Consejo de Facultad para el cambio de director.

Atentamente,


JAIME ARTURO HERNÁNDEZ RUIZ
Coordinador
Programa de Medicina Interna

V°B° COMITÉ ASESOR MEDICINA INTERNA

Copia: Dra. Julia Recalde Reyes/ Residente III Programa de Medicina Interna.

G. Anexo: Certificado cumplimiento Ministerio de Salud y protección social de Colombia.

Macroproceso: Formación
Proceso: Gestión de la Actividad Académica
Calificación de Prácticas y Pasantías



CALIFICACIÓN DEL PASANTE POR EL RESPONSABLE EN LA EMPRESA Y EN LA UNIVERSIDAD

RESPONSABLE DE LA PASANTÍA EN LA EMPRESA/UNIVERSIDAD: Sandra Milena Corredor y Julian Trujillo

CARGO: Referente de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud - IAAS - y resistencia antimicrobiana -RAM. Ministerio de Salud y Protección Social, Coordinador Grupo enfermedades Emergentes, reemergentes y desatendidas de la dirección promoción y prevención del ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, respectivamente.

NOMBRE DEL ESTUDIANTE: Julia Recalde Reyes CÓDIGO: 1053774014

Nota: Los criterios se califican en una escala de 1 a 5, siendo 5 el nivel de desempeño más alto y 1 el más bajo.

Nº	Criterio	Puntos
1	Capacidad para resolver los problemas y tomar decisiones	5
2	Planeación y cumplimiento de los actividades propuestas durante la realización de la pasantía	5
3	Profesionalismo en el desarrollo de la pasantía	5
4	Liderazgo e iniciativa del estudiante en el desarrollo de la pasantía	5
5	Disposición para pedir ayuda y recibir guía o consejos	5
6	Calidad de los documentos y presentaciones orales realizadas en el desarrollo de la pasantía	5
Calificación global del desempeño del estudiante		5

Ciudad y fecha: Bogotá D.C., 21 de noviembre de 2019.

Macroproceso: Formación
Proceso: Gestión de la Actividad Académica
Calificación de Prácticas y Pasantías



**UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Sandra Milena Corredor'.

Sandra Milena Corredor

Referente de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud - IAAS - y resistencia antimicrobiana -RAM

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Julián Trujillo'.

Julián Trujillo

Coordinador Grupo enfermedades Emergentes, reemergentes y desatendidas.

Dirección promoción y prevención

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia

H. Anexo: Certificado socialización de pasantía Universidad Nacional de Colombia.

Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Sede Bogotá



Bogotá, 3 de diciembre de 2019.

Profesor

JAIME ARTURO HERNÁNDEZ RUÍZ

Coordinador Programa de Posgrado en Medicina Interna.

Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Colombia

Apreciado profesor Hernández,

Atentamente me permito enviar concepto de par evaluador del trabajo de grado modalidad pasantía titulado "**Documento técnico para la contención de transmisión de infecciones asociadas a resistencia a carbapenémicos**" presentado por la estudiante **JULIA ROCIO RECALDE REYES**, residente de tercer año de la especialidad de Medicina Interna de la Universidad Nacional.

El trabajo cumple con los objetivos trazados para ser aceptado como trabajo de grado en la especialidad de Medicina Interna y la calificación es aprobatoria.

Cordialmente,

JORGE ALBERTO CORTES LUNA

Profesor titular

Departamento de Medicina Interna

Bibliografía

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. World Heal Organ. 2014;
2. Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Cornistein W, et al. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;
3. Correa C, Castro E, Salamanca D, Bustacara L, Lemos E. Escherichia Coli productora de Nueva Delhi metalo- β -lactamasa en Colombia: Reporte de caso. *Infectio*. 2017;
4. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;
5. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum- β - lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;
6. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The Impact of Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus Bacteremia on Patient Outcomes: Mortality, Length of Stay, and Hospital Charges . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;
7. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. 2004;
8. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Annals of Intensive Care*. 2015.
9. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMD, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J Biol Sci*. 2015;
10. Codjoe F, Donkor E. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci*. 2017 Dec 21;6(1):1.