

# Factores de riesgo predictores de mortalidad por infección enterobacterias productoras de carbapenemasas

Jorge Vélez<sup>1</sup>, Gregory Celis<sup>2</sup>, Pablo Velez<sup>3</sup>, Mario Arboleda<sup>4</sup>, Williams Mena<sup>4</sup>, Hendri Atiencia<sup>5</sup>, Daysi Morales<sup>6</sup>.

1 Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

2 Unidad de Terapia Intensiva, Práctica Privada, Quito, Ecuador.

3 Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Pablo Arturo Suarez, Quito, Ecuador.

4 Unidad de Terapia Intensiva, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

5 Servicio de Infectología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

6 Servicio de Cirugía, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1):60-68

## Resumen

**Introducción:** la resistencia a los antibióticos betalactámicos de última generación, principalmente por enterobacterias, constituye en la actualidad un problema importante de salud pública a nivel hospitalario. Desde hace una década se ha convertido en un desafío la capacidad médica para el control de estas infecciones

**Material y métodos:** se diseñó un estudio retrospectivo de casos y controles de base hospitalaria, en el hospital de especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito- Ecuador. Se seleccionaron 102 pacientes infectados con enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), que cumplieron con los criterios de inclusión, diagnosticados microbiológicamente por métodos fenotípicos como portadores de infecciones por EPC. El período de estudio fue de un año. Las variables identificadas fueron: datos demográficos de los pacientes admitidos al estudio, el tiempo de estancia hospitalaria, gravedad clínica de la infección medida cuantitativamente por Apache II, comorbilidades, antibióticos previos y aspectos microbiológicos de las bacterias aisladas y estos factores se relacionaron analíticamente como factores predictores de mortalidad, adicionalmente se analizó el impacto en la mortalidad del tratamiento antibiótico recibido.

**Resultados:** los principales resultados considerados como factores de riesgo predictores de mortalidad en infecciones por EPC fueron: género femenino ( $p < 0,036$ ; OR 0,646), días de hospitalización, ingreso a UCI ( $p < 0,025$ ; OR 1,387), sitio de infección: neumonía ( $p < 0,035$ ). Más de 2 bacterias cultivadas en la misma muestra ( $p < 0,003$ ; OR de 2,18), presencia de sepsis y choque séptico ( $p < 0,001$ ), enfermedad infecciosa clínica grave (neumonía, SIRs, choque séptico, e ingreso a UCI), Apache II  $> 0 = a$  24 puntos ( $p < 0,02$ ; OR de 3,75). Los factores referidos tuvieron una relación estadísticamente significativa con el aumento de mortalidad atribuida a infección por EPC: otros factores como la administración de antibióticos previos al desarrollo de la infección, uso previo de quinolonas cefalosporinas o carbapenémicos, en este estudio se asociaron a mayor mortalidad pero sin significancia estadística; igual la presencia de comorbilidades, con o sin inmunodepresión no mostraron influencia estadística importante en la mortalidad final.

**Conclusión:** este estudio confirma la elevada resistencia de las EPC a las cefalosporinas quinolonas y carbapenémicos. Hacen falta más estudios prospectivos sobre este tema que permitan fortalecer nuestras recomendaciones.

**Palabras clave:** Infección, enterobacterias gram negativos, multirresistencias, carbapenémicos, carbapenemasas, enterobacterias productoras de carbapenemasas, concentración inhibitoria mínima.

**Correspondencia:** Jorge Vélez, MD • jowvelmd.2011@gmail.com

Recibido: 07/02/14 • Aceptado: 15/06/14

## Mortality predictive risk factors by enterobacteria infection producers of carbapenemas

### Abstract

**Introduction:** Resistance to beta-lactam antibiotics of last generation, mainly enterobacteria, is today a major public health problem in hospitals. For a decade has become a challenge to the medical capacity to control these infections.

**Methods:** A retrospective case-control study of hospital-based specialty hospital Eugenio Espejo city of Quito Ecuador was designed. 102 patients infected with carbapenemas producing Enterobacteriaceae (EPC), which met the inclusion criteria, microbiologically diagnosed by phenotypic methods as carriers of infections EPC were selected. The study period lasted between January 2014 to January 2015. The identified variables were: demographic data of patients admitted to the study, the length of hospital stay, clinical severity of infection quantitatively measured by APACHE II, co-morbidities, previous antibiotics and microbiological aspects of the isolated bacteria and all of these factors are related analytically as predictors of mortality, in addition, the impact on mortality of antibiotic treatment received was analyzed.

**Results:** The main results considered as predictive risk factors for mortality in EPC infections, were: Gender Female  $p$  0.036; OR 0.646 (95% CI 0.410 to 1.020), days of hospitalization, admission to ICU,  $p$  0.025; OR 1.387 (95% CI 1.072 to 1.795), site of infection (pneumonia) ( $p$  0.035). Over 2 bacteria grown on the same sample,  $p$  0.003; OR of 2.18 (95% CI 1.324 to 3.613), evidence of sepsis and septic shock:  $p$  (0.001), severe clinical infectious disease (pneumonia, SIRS, septic shock, and admission to ICU),  $p$  0.001; OR of 3.281 (95% CI 1.803 to 5.972). APACHE II  $\geq$  or = to 24 points,  $p$  (0.02), OR of 3.75 with 95% CI (1.06-13.26). Those factors had a statistically significant association with mortality attributed to infection EPC: Other factors such as administration prior to development of infection antibiotics, previous use of quinolones, cephalosporins or carbapenems in this study were associated with increased mortality but without significance statistics; As comorbidities, with or without immunosuppression showed no statistically significant influence on the final mortality.

**Conclusion:** risk factors were identified predictors of mortality in infections resistant to carbapenems, which are important prognostic factors for timely decision making in the management of these patients and eventually enable channeling therapeutic treatment efforts and costs in a way enterobacteria rational. In this study the high resistance of the EPC to quinolones and cephalosporins, carbapenems is confirmed. We need more prospective studies on this subject that will strengthen our recommendations.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

**Keywords:** Infection; gramnegative; enterobacteria, multidrugresistance, carbapenems, carbapenemas producing enterobacteriaceae, minimum inhibitory concentration.

### Introducción:

La resistencia bacteriana se define como la refractariedad total o parcial de los microorganismos al efecto antibiótico<sup>1</sup>.

El desarrollo de los antibióticos y vacunas en el siglo pasado condujo al control de muchas enfermedades infecciosas con una evidente disminución de la mortalidad y un incremento indiscutible en la expectativa de vida de la población<sup>2</sup>. Sin embargo en la era antibiótica la resistencia bacteriana es un fenómeno creciente

y en la actualidad se ha encontrado que la frecuencia de microorganismos patógenos resistentes a los antibióticos es cada vez mayor y supera poco a poco el desarrollo de nuevos productos antimicrobianos.

Más allá de ser un problema individual, este tema involucra una problemática mundial cuyo impacto es nosocomial y está presente en hospitales de alta complejidad que atienden a pacientes en estado crítico, inmunodeprimidos, con dispositivos invasivos, en unidades de cuidados intensivos, por lo que bajo tales condiciones se generan infecciones oportunistas

multiresistentes, que conjuntamente con el uso inadecuado de antibióticos y la aplicación ineficiente de medidas de prevención y control de la infección, establecen el ambiente ideal para el desarrollo de estas graves complicaciones infecciosas.

El trabajo que presentamos enfoca la infección por gérmenes productores de betalactamasas contra los antibióticos carbapenémicos. Estas carbapenemasas son producidas por gérmenes gram negativos hospitalarios que transfieren esta resistencia genéticamente y por mecanismos moleculares, a otros grupos de antibióticos activos, generándose una resistencia masiva (MDR) con escasas posibilidades de tratamiento<sup>3</sup>.

A nivel mundial se describe en la literatura un alto índice de mortalidad hospitalaria asociada a estas infecciones multiresistentes<sup>4</sup>.

La presente investigación se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito y buscó determinar factores de riesgo relacionados a adquirir la infección e incrementar la mortalidad, en pacientes infectados con EPC

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio:

Se realizó un estudio no experimental, observacional, retrospectivo de casos y controles, de base hospitalaria. Se revisaron las historias clínicas de 102 pacientes diagnosticados con infección por EPC mediante cultivos microbiológicos, comprendidas entre el 1 de enero del 2014 y el 1 de enero del 2015.

Las variables estadísticas empleadas fueron, datos demográficos, como edad y género, estancia hospitalaria, comorbilidades, sitio de infección, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, presencia de sepsis y/o choque séptico, uso de antibióticos previos, características microbiológicas de las bacterias aisladas, gravedad clínica de la infección medida por score APACHE II. Se excluyeron a pacientes menores de 18 años y pacientes que presentaban infecciones recidivantes con el mismo germen.

### Definiciones:

Se define como estancia hospitalaria al número de días de permanencia en el hospital luego del diagnóstico microbiológico de la infección, Comorbilidad como enfermedades concomitantes, diabetes, cáncer, trauma cráneo encefálico, enfermedad cerebro vascular, inmunodepresión, etc. que acompañan al proceso infeccioso. Sitio de la infección como el órgano afectado por el proceso infeccioso. Procedencia como el servicio clínico o quirúrgico donde se adquirió la infección, uso de antibióticos previos como la administración de antibióticos dentro de los últimos tres meses por un periodo no menor de 7 días. Características microbiológicas se refiere al tipo de bacteria, CIM (concentración inhibitoria mínima) del germen y al número de bacterias aisladas en la misma muestra. Tratamiento antibiótico se refiere a la prescripción de antibióticos luego de la obtención del antibiograma, como mono, doble o triple terapia. Gravedad clínica como compromiso sistémico del paciente valorado por escalas clínicas como el APACHE II, o el desarrollo de sepsis, choque séptico

Para el análisis estadístico, las variables estudiadas se sometieron a estadística analítica, prueba de Ji<sup>2</sup> (chi cuadrado) y el test exacto de Fisher. La Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% fueron calculadas para cada asociación manejada con Twotailed test, la significancia estadística, se consideró según los estándares internacionales (un valor de  $P < 0.05$ ). Se utilizaron tablas actuariales y/o Kaplan- Meier para determinar relaciones no paramétricas. Análisis multivariado fue aplicado para identificar los factores de riesgo predictores de mortalidad. Estos análisis estadísticos se procesaron con el paquete estadístico SPSS (IBM SPSS Statistics Trial Software) y el programa de estadística R.

## Resultados

El estudio analizó a 102 pacientes, 57 hombres que representa el 55,9% y 45 mujeres representando el 44,1% de la población estudiada. (Tabla 1).

El grupo etario predominantemente afectado por la infección se ubicó en el rango de los 20 a 55 años; Hubo 32 fallecidos (13 hombres y 19 mujeres).

**Tabla 1. Género**

	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
HOMBRE	57	55,9	55,9	55,9
MUJER	45	44,1	44,1	100,0
Total	102	100	100	

Fuente y elaboración: autores

**Tabla 2. Estimación del riesgo relacionado con el género y la mortalidad en los pacientes infectados por EPC.**

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Para la cohorte = HOMBRE	,646	,410	1,020
Para la cohorte = MUJER	1,599	1,052	2,429
N de casos válidos	102		

Fuente y elaboración: autores

**Tabla 3: Frecuencia de pacientes en UCI.**

		Frecuencia	%	%Válido	%acumulado
Válidos	INGRESO A UCI	67	65,7	65,7	65,7
	NO INGRESO A UCI	35	34,3	34,3	100,0
	Total	102	100	100	

Fuente y elaboración: autores

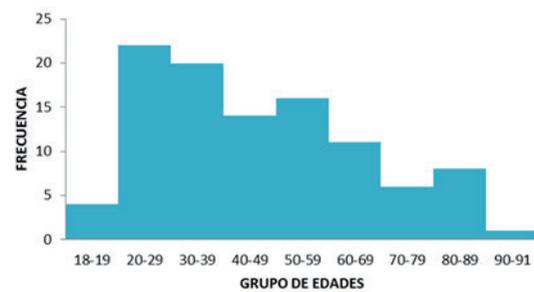
$\chi^2$  de 4,0403, a 1 grado de libertad y significancia de 0,036; OR para las mujeres 1,599 (IC 95% 1,052 a 2,429) por lo que el género si se relaciona con la mortalidad y presenta un riesgo más alto en mujeres que en hombres

Las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en nuestro medio, prolongan importantemente la estancia hospitalaria, (Gráfico 2) hasta más de 150 días, con una media de 30 días, a más días de hospitalización que cursen los pacientes con esta infección se observa mayor mortalidad. (Gráfico 3).

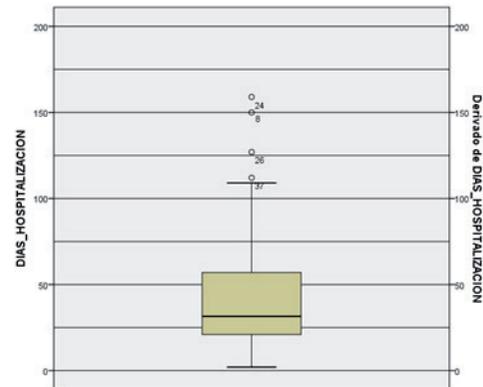
La mediana bordea los 30 días de hospitalización, hay valores extremos para las observaciones 24 y 8 que incluso llegan y superan los 150 días de estancia hospitalaria.

En relación a la procedencia de los casos, se determinó mayor presencia de infección por EPC en los servicios quirúrgicos vs los servicios clínicos. El 65.7 % de estos pacientes ingresaron a UCI, con estancias de 10 a 30 días (Tabla 3)

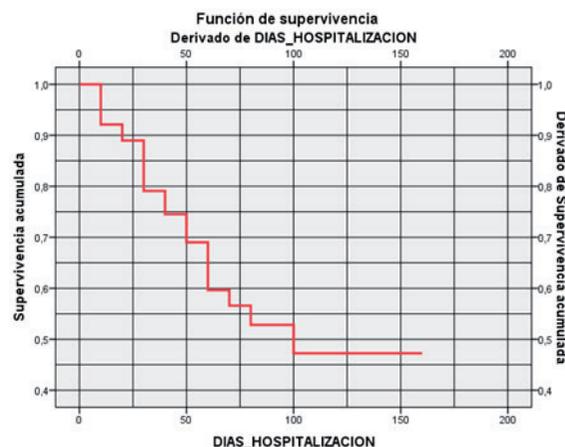
**Gráfico 1. Histograma de población por grupos de edad.**



**Gráfico 2. Diagrama de caja de los días de hospitalización**



**Gráfico 3: Curva actuarial de supervivida**



La curva va en descenso a medida que el tiempo de hospitalización se incrementa, lo que lleva a pensar que a más días en el hospital mayor probabilidad de morir.

El 65.7 % de pacientes presentaron signos severos de infección y fueron tratados en la UCI

El aislamiento bacteriano identificó a *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas,

como la principal cepa bacteriana cultivada, con una presencia absoluta de 98 de 102 aislamientos, el resto correspondió a Escherichia coli<sup>2</sup> Citrobacterfreundii<sup>1</sup> y Proteusmirabilis<sup>1</sup>. Todas las cepas bacterianas aisladas mostraron una CIM para carbapenémicos mayor a 8 mg/dl. 22 pacientes tuvieron 2 o más bacterias aisladas en la misma muestra, 17 de ellos fallecieron (77%). El procesamiento de las muestras se realizó, con una frecuencia equilibrada de cultivos cualitativos y cuantitativos. La cuantificación de  $1 \times 10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC), correspondió a la rutina diagnóstica hospitalaria de infección, cuando se utiliza el parámetro cuantitativo.

El principal sitio asociado con mayor mortalidad fue el pulmón (Neumonía) y si esta infección cursa con choque séptico y amerita el ingreso a la Unidad de Cuidados intensivos, conjuntamente representa, en nuestra investigación, el mayor impacto de riesgo para mortalidad (**Gráfico 4** y **Tabla 4**). Para objetivar cuantitativamente la severidad clínica de la infección utilizamos la escala APACHE II.

**Tabla 4.** Contingencia, prueba de chi cuadrado y riesgo de mortalidad vs alta gravedad (SIRS, neumonía, sepsis, choque séptico).

		MORTALIDAD		Total
		SI	NO	
OTRAS PATOLOGIAS	Recuento	21	38	59
	Frecuencia esperada	18,5	40,5	59,0
	% dentro de MORTALIDAD	65,6%	54,3%	57,8%
PARTES BLANDAS	Recuento	11	32	43
	Frecuencia esperada	13,5	29,5	43,0
	% dentro de MORTALIDAD	34,4%	45,7%	42,2%
Total	Recuento	32	70	102
	Frecuencia esperada	32,0	70,0	102,0
	% dentro de MORTALIDAD	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente y elaboración: autores

$P = 0,001$ ; OR de 3,281 (IC 95% 1,803-5,972), se muestra un valor muy alto de riesgo de morir, sobre 3 veces en relación a tener una alta gravedad vs a no tenerla. Valores de APACHE II = mayores a 24 puntos se asocian con mayormortalidad (**Tabla 5**).

**Tabla 5: Mortalidad asociada con APACHE II**

	Resumen de procesamiento de casos					
	Casos					
	Válido		Perdidos		total	
	N	%	N	%	N	%
APACHE II de ingreso a UCI* mortalidad hospitalaria	47	45,1%	55	53,9%	102	100%

**47 pacientes fallecieron al final del estudio pero aquellos pacientes con un valor de APACHE II de 24 puntos tiene más probabilidades de fallecer por infección ( $P = < 0.02$ ).**

## Discusión

En los últimos 10 años la emergencia de infecciones graves por gérmenes multiresistentes en los servicios hospitalarios, se ha incrementado, esto se relaciona con la posibilidad de mantener viables por más tiempo a enfermos muy complejos, críticos e inmunológicamente comprometidos y por tanto, expuestos a infecciones graves y oportunistas<sup>7-9</sup>.

En todo el mundo se destaca a la infección por gérmenes multiresistentes como un importante problema de salud pública que debe preocupar y exigir políticas de control a las autoridades hospitalarias y locales de salud debido a que la mortalidad, estancia hospitalaria y costos, entre otros, justifica plenamente la búsqueda urgente de medidas efectivas de control<sup>10, 11</sup>.

Este conflicto se convierte en una amenaza cuando consideramos que el recurso antibiótico se desperdicia en malas prescripciones y malos conceptos de tratamiento, constituyéndose este uso irracional de antimicrobianos en el principal factor que precipita la emergencia de gérmenes gram negativos multiresistentes<sup>12, 13</sup>.

El mecanismo de resistencia más importante de las bacterias gram negativas es la producción de betalactamasas<sup>5, 14</sup>. Entre estas se considera que las de mayor impacto son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasas inducibles tipo AmpCy las carbapenemasas<sup>15, 16</sup>.

La resistencia a los carbapenémicos por carbapenemasas, no solo significa aumento de la mortalidad ante estas graves infecciones, sino que significa además que podemos perder

la batalla microbiológica ante el desarrollo de tal resistencia<sup>11, 17</sup>. Pues ante su presencia prácticamente se pierden las alternativas terapéuticas.

En la literatura médica se describen algunos factores de estirpe clínica y farmacológica que se los reconoce como factores de riesgo pronóstico para esas infecciones y funcionan como predictores de mortalidad, por eso su adecuado manejo e interpretación podría asociarse con disminución de la incidencia de estos gérmenes y reducción de la mortalidad asociada. Destacamos en el siguiente gráfico las conclusiones de un trabajo de investigación internacional sobre este tema.

**Cuadro 1.** Los factores de riesgo para la colonización o infección por enterobacterias productoras de carbapenem (CPE)<sup>(18)</sup>.

(Factor de riesgo)	Comentario
Edad.	Los pacientes mayores
Índice de comorbilidad deCharlson.	Puntuación alta a la admisión
Clasificación McCabe y Jackson	En última instancia fatal de la enfermedad
APACHE II	Alto al inicio de la infección
Pitt score	Puntuación al inicio de la bacteriemia
Estancia en UCI	Admisión a cuidados intensivos
Sitio de la infección en pacientes con bacteriemia y neumonía	Alta mortalidad en tratamiento fallido
Severidad de la infección	Mayor mortalidad en los pacientes con shock séptico al comienzo de la infección.
Resistencia	Aislar EPC
Tipo de carbapenemasas	KPC productoras Klebsiella
Tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado	
Terapia antimicrobiana	
La erradicación microbiana	Bacteriemia a (>7 días)
Control de la fuente	Falta de remoción o limpieza de los

**Infections caused by carbapenemase-producing enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis, Enferm Infec Microbiol Clin. 2014;32 (Supl 4):41-8.**

Tumbarello y colaboradores en Italia destacan que la exposición previa a antibióticos,

especialmente quinolonas, cefalosporinas y carbapenémicos, junto a la condición clínica del paciente (quirúrgico, grave) y condiciones de ubicación o traslado de pacientes constituyen los principales factores de riesgo en su estudio, que predisponen a la emergencia de estas cepas multiresistentes<sup>7, 19-23</sup>.

El trabajo que presentamos nos permite concluir que la infección en nuestro medio, no tiene preferencia de género y que la afectación se ubica en edades intermedias, y es poco frecuente en edades extremas. Afectando a la población de edad económicamente activa.

En esta serie presentada se evidencia que la gravedad clínica que provoca esta infección, es muy trascendente, con periodos largos de internación e ingresos frecuentes a la unidad de cuidados intensivos.

Los factores de riesgo relacionados con mayor mortalidad en la infección por EPC en el hospital de especialidades Eugenio Espejo relacionados con mayor mortalidad y estadísticamente significativos en la infección por EPC se describen a continuación como conclusión de nuestra investigación

El género como factor de riesgo con un valor de  $p$  0,036; OR 0,646 (IC 95% 0,410-1,020), días de hospitalización (tabla actuarial- más días de hospitalización más mortalidad) ingreso a la uci,  $p$  0,025; OR 1,387 (IC 95% 1,072-1,795), tipo de infección: neumonía ( $p$  0.035). Criterios microbiológicos: más de 2 bacterias cultivadas,  $p$  0,003; OR de 2,18 (IC 95% 1,324-3,613), presencia de sepsis – choque séptico:  $p$  (0.001), enfermedad infecciosa clínica grave (neumonía más SIRS mas choque séptico más ingreso a uci,  $p$  0,0001; or de 3,281 (IC 95% 1,803-5,972), . valores de apache II mayor de 24 puntos, OR de 3.75 IC95% (1.06-13.26) con un valor  $p$  = 0.02. La mortalidad no atribuida calculada correspondió al 32%

Destacamos el hecho de que si la infección corresponde a neumonía y cursa con choque séptico que amerita su ingreso a UCI, corresponde a una situación estrictamente ligada a mayor mortalidad con una relación estadísticamente muy significativa. Cuantitativamente esa situación se correlaciona con valores de APACHE mayores a 24.

Podemos apreciar que estas conclusiones estadísticas se correlacionan con los factores de riesgo determinados en otros estudios similares<sup>7, 21-23</sup>.

Concluimos que el identificar factores de riesgo asociados a mortalidad por EPC, es extremadamente importante y debe ser aplicado para el manejo óptimo y oportuno de la terapia anti-infecciosa orientada objetivamente en el pronóstico vital de estos graves pacientes

La mortalidad general de nuestra serie que reportamos corresponde a 46 %. El porcentaje de mortalidad obtenida es comparable al publicado en otras series internacionales con poblaciones de pacientes similares<sup>24</sup>.

Complementamos nuestras conclusiones con datos correspondientes a importantes factores relacionados con el tratamiento y manejo de esta infección que en esta investigación no alcanzaron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad.

El periodo de duración de la antibioticoterapia asociado a mayor sobrevida se estableció entre 10 a 14 días. Otros factores importantes reportados en otros estudios, tales como administración de antibióticos previos al desarrollo de la infección, uso previo de quinolonas o cefalosporinas, en nuestro estudio se asociaron a mayor mortalidad pero sin significación estadística; similarmente la presencia de comorbilidades, el estado de inmunodepresión, sitios de infección como tejidos blandos o infección quirúrgica, no se mostraron estadísticamente significativos.

En relación al tratamiento de acuerdo a las variables de terapia manejadas en nuestro estudio, ni la mono, doble o triple terapia antibiótica, tuvieron valor estadísticamente significativo en la mortalidad. Sin embargo nuestra experiencia es consistente con otros reportes<sup>7</sup>, que encuentran altas tasas de éxito en el tratamiento de pacientes que reciben terapias combinadas y señalan que los regímenes que utilizan una sola droga pueden estar asociados con mayor mortalidad<sup>25, 26</sup>.

En nuestra práctica diaria utilizamos de preferencia regímenes iniciales de antibióticos combinados en doble terapia que incluye colistina y carbapenémicos y dejamos como terapia de rescate al esquema triple de

drogas que a más de las dos referidas incluye tigeciclina o amikacina. Consideramos también que la combinación inicial de antibióticos sin carbapenémicos, se asocia a mayor mortalidad que cuando esta combinación incluye carbapenémicos<sup>(25, 26)</sup>.

Finalmente se ratifica en este estudio, la marcada resistencia que estas bacterias tienen para cefalosporinas y quinolonas.

Recomendamos la realización de trabajos prospectivos que con mayor peso estadístico nos permitan evaluar la importancia clínica de estas conclusiones.

## Recomendaciones

Es importante que los servicios hospitalarios, con alta presencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas, tengan identificado el problema, y se reconozca los principales factores de riesgo, asociados a esa infección, ya que será el camino, para la implementación de esquemas de prevención, aislamiento y tratamiento apropiado.

El laboratorio clínico – microbiológico, tiene trascendental importancia en la identificación y manejo de los brotes de esta infección, pues de un adecuado y certero aislamiento con una determinación precisa de la sensibilidad antibiótica, dependerá el éxito terapéutico<sup>6, 27, 28</sup>.

1. Con este propósito, el laboratorio clínico – microbiológico, debe contar con los procedimientos de punta, dependientes de biología molecular y no solamente contar con criterios fenotípicos y pruebas no moleculares, que actualmente en nuestro país son el denominador común<sup>3, 21</sup>.
2. El manejo de estas graves infecciones, exige el trabajo de un equipo multidisciplinario, con el liderazgo de un servicio de Infectología y/o un comité de infecciones institucional<sup>4</sup>.
3. Se deben realizar más trabajos de investigación sobre el tema, encaminados a determinar, situaciones controversiales de manejo y que al momento cuentan con evidencias de bajo poder estadístico<sup>11</sup>.
4. Esta infección es producto del mal uso y el abuso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro en las unidades de salud, por lo que es urgente la aplicación de políticas técnico – administrativas que nos permitan implementar procedimientos de manejo racional de antibióticos, especialmente en hospitales de alta complejidad<sup>4</sup>.

5. El lavado de manos, manejo de desechos hospitalarios, la aplicación de paquetes (bundless) de prevención de infección nosocomial y la educación del personal médico y paramédico para el cumplimiento óptimo de estos procedimientos, constituye la piedra angular, que corta el origen de esta grave infección nosocomial<sup>4</sup>.

## Conflicto de interés

Ninguno declarado por el autor o autores.

## Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

## Referencias:

1. Guiot HF, van der Meer JW, van Furth R. Selective antimicrobial modulation of human microbial flora: infection prevention in patients with decreased host defense mechanisms by selective elimination of potentially pathogenic bacteria. *Journal of Infectious Diseases*. 1981;143(5):644-54.
2. 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;13(9):785-96.
3. El Salabi A, Walsh TR, Chouchani C. Extended spectrum  $\beta$ -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria. *Critical reviews in microbiology*. 2013;39(2):113-22.
4. Juan Carlos Ansede Cascudo (DGH) Ángel Asensio Vegas JAMD, Cornelia Bischofberger Valdés, Rafael Cantón Moreno, José Campos Marques Plan de Prevención y control frente a la infección por EPC en la Comunidad de Madrid. Versión 1-sept.2013. Available from: <http://www.madrid.org/cs/>
5. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(19):1804-13.
6. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske C, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clinical microbiology and infection*. 2010;16(2):112-22.
7. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *International Journal of Medical Microbiology*. 2010;300(6):371-9.
8. Tzouveleki L, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios P, Daikos G. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clinical microbiology reviews*. 2012;25(4):682-707.
9. Curcio DJ. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. *Revista argentina de microbiología*. 2011;43(3):203-11.
10. Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;36:S8-S14.
11. Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective. *Current opinion in infectious diseases*. 2010;23(6):546-53.
12. Salles M, Zurita J, Mejía C, Villegas

- M. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiology and Infection*. 2013;141(12):2459-72.
13. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Current opinion in infectious diseases*. 2010;23(4):332-9.
  14. Bush K. The ABCD's of  $\beta$ -lactamase nomenclature. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2013;19(4):549-59.
  15. Silva-Sanchez J, Garza-Ramos JU, Reyna-Flores F, Sánchez-Perez A, Rojas-Moreno T, Andrade-Almaraz V, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* causing nosocomial infections in Mexico. A retrospective and multicenter study. *Archives of medical research*. 2011;42(2):156-62.
  16. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2012;73(4):354-60.
  17. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(9):1138-43.
  18. Pardo JRP, Villar SS, Ramos JCR, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32:41-8.
  19. TUMBARELLO M, Repetto E, Trecarichi E, BERNARDINI C, DE PASCALE G, Parisini A, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiology and Infection*. 2011;139(11):1740-9.
  20. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Cifton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(2):498-504.
  21. Upadhyay S, Mishra S, Sen MR, Bhattacharjee A. Role of Carbapenemases in Antibiotic Resistance of Gram Negative Organisms and Their Detection. *RECENT ADVANCES IN MICROBIOLOGY*. 101.
  22. Bertrand X, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected from intensive care units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East, and Africa between 2004 and 2009 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Clinical therapeutics*. 2012;34(1):124-37.
  23. Samuelsen Ø, Toleman MA, Sundsfjord A, Rydberg J, Leegaard TM, Walder M, et al. Molecular epidemiology of metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Norway and Sweden shows import of international clones and local clonal expansion. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(1):346-52.
  24. Lledo W, Hernandez M, Lopez E, Molinari O, Soto R, Hernandez E, et al. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing