



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

INFECCIONES PRODUCIDAS POR ENTEROBACTERIAS

PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JAZMIN VIOLETA GUAÑA OCHOA, FERNANDA

ESTEFANIA MACERO CEVALLOS

DIRECTOR: DR. JUAN DIEGO DOMINGUEZ VILLIZHAÑAY

CUENCA - ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

DEDICATORIA

La culminación de esta etapa está dedicada a mis padres Eulalia Ochoa y Fabián Guaña, pilares fundamentales en mi vida, que estuvieron conmigo en cada momento de mi carrera apoyándome, me han forjado como la persona que soy, muchos de mis logros se los debo a ustedes entre ellos el convertirme en médico.

Nathaly, mi hermana quien a su corta edad me ha dado fuerzas para cada día superarme.

A mis abuelitos José y Sarbelia por su apoyo incondicional y amor, supieron guiarme en todo momento con sus sabias palabras y consejos me han ayudado a forjarme como una mujer de bien. Una mención especial a mis tías Karina y Sarita quienes han aportado un granito de arena en mi formación, me vieron crecer y siempre me brindaron todo su cariño.

Jazmin Guaña Ochoa.

DEDICATORIA

Dedico a Dios por permitirme terminar mi carrera, por darme el valor de continuar cuando ya no tenía fuerzas, por ser un refugio en momentos difíciles.

A mis padres Narcisa Cevallos y Fernando Macero por el apoyo incondicional a lo largo de mi vida, animándome a continuar en momentos de difíciles, por forjar en mí los mejores valores, fomentando la responsabilidad y sueños de superación, por demostrar que el sacrificio siempre lleva recompensas y que está en cada uno el deseo de ser alguien mejor.

A mis hermanas que día tras día han sido mis cómplices, compañeras de aventura, mejores amigas.

A mi abuelita Rosa Méndez por ser un ejemplo de superación en la vida, por demostrar que a pesar de las adversidades si uno quiere puede salir adelante.

Fernanda Macero Cevallos.

RESUMEN

ANTECEDENTES: las Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC) constituyen un grupo importante de patógenos implicados en infecciones sobre todo las nosocomiales, el microorganismo identificado en su mayoría es la *Klebsiella Pneumoniae*, se conoce que afectan principalmente a pacientes con comorbilidades. La antibioticoterapia combinada presenta mayor eficacia.

OBJETIVO GENERAL: realizar una revisión bibliográfica sobre infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas.

MATERIAL Y MÉTODOS: se realizó una revisión bibliográfica sobre las EPC, para ello se utilizó las bases bibliográficas tales como: Pubmed, Lilacs, Scielo, entre otras. Los artículos incluidos en este estudio fueron aquellos publicados en los últimos cinco años, con grado 1 a 5 de calidad científica, sin discriminación de idioma. La información recabada fue presentada por medio de tablas personalizadas.

RESULTADOS: se encontró cuarenta y ocho bibliografías de interés sobre el tema, se analizó veinte y siete artículos en tablas personalizadas, de los cuales ocho son referentes al tipo de infección por EPC, siendo la más prevalente las infecciones del tracto urinario y las bacteriemias. En cuanto al agente etiológico, se identificó a la *Klebsiella Pneumoniae* como la de mayor prevalencia siendo tamizados catorce estudios que hablan al respecto. Para los factores asociados se incluyeron seis bibliografías en donde destacó el ingreso a unidad de cuidados intensivos y el antecedente de uso de antibióticos. Referente a la terapia farmacológica usada destacan las combinaciones, entre colistina, tigeciclina y meropenem. Así también, se evidenció altos índices de resistencia para las cefalosporinas.

PALABRAS CLAVE:“ENTEROBACTERIACEAE”, “RESISTENCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS”, “INFECCIONES ENTEROBACTERIANAS”, “ENTEROBACTERIACEAE INFECTIONS”.

ABSTRACT

BACKGROUND: Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (CPE) constitute an important group of pathogens involved in infections, especially nosocomial ones. The most identified microorganism is *Klebsiella Pneumoniae*, they are known to affect mainly patients with comorbidities. Combined antibiotic therapy is more effective.

OVERALL OBJECTIVE: carry out a bibliographic review on infections caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae.

MATERIAL AND METHODS: A bibliographic review on EPS was carried out, for this, bibliographic databases such as: Pubmed, Lilacs, Scielo, among other. The articles included in this study were those published in the last five years, with a grade 1 to 5 of scientific quality, without language discrimination. The information collected was presented by means of personalized tables.

RESULTS: Forty-eight bibliographies of interest on the subject were found, twenty-seven articles were analyzed in personalized tables, of which eight refer to the type of CPE infection, being the most prevalent urinary tract infections and bacteremia. Regarding the etiological agent, *Klebsiella Pneumoniae* was identified as the one with the highest prevalence, fourteen studies that talk about it were screened. For associated factors, six bibliographies were included, highlighting admission to the intensive care unit and a history of antibiotic use. Regarding the drug therapy used, the combinations between colistin, tigecycline and meropenem stand out. Likewise, high levels of resistance were evidenced for cephalosporins.

KEYWORDS: "ENTEROBACTERIACEAE", "BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS", "ENTEROBACTERIACEA INFECTIONS".

Contenido

RESUMEN	3
ABSTRACT.....	4
CAPÍTULO I.....	5
1.1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	9
1.4. OBJETIVOS.....	9
1.4.1 OBJETIVO GENERAL.....	9
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
CAPÍTULO II.....	10
2. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....	10
3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN.....	13
3.1. DEFINICIONES.....	13
3.2. ESTRUCTURA.....	13
3.3. TIPOS DE INFECCIÓN.....	14
3.4. FACTORES DE RIESGO.....	14
3.5. DIAGNÓSTICO.....	15
3.6. TRATAMIENTO.....	15
3.7. RESISTENCIA BACTERIANA DE LAS EPC.....	17
3.8. RESULTADOS.....	22
3.9. DISCUSIÓN.....	38
3.10. LIMITACIONES.....	41
3.11. IMPLICACIONES.....	41
CAPÍTULO IV.....	42
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	42
4.1. CONCLUSIONES.....	42
4.2. RECOMENDACIONES.....	42
CAPITULO V.....	44
5. ANEXOS.....	44

CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

Las Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC) son microorganismos gramnegativos que poseen mecanismos de defensa frente a los antibióticos carbapenémicos, dichos mecanismos son inherentes a las bacterias y/o adquiridos en el medio ambiente (1). Estas bacterias son causantes de infecciones graves, entre las que se detallan: neumonía, infección del tracto urinario (ITU), infecciones asociadas a dispositivos o colonización asintomática, entre otras (2).

Las enterobacterias causantes de las EPC que han aislado con mayor frecuencia son: la *Klebsiella Pneumoniae*, *Escherichia Coli*, *Enterobacter Cloacae* (3). Indicándose en la literatura diversos factores asociados a este grupo de patologías entre los que incluyen: la edad, comorbilidades, estancia prolongada en el medio hospitalario, ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), administración previa de antibióticos y procedimientos invasivos(4).

En este contexto, el tratamiento más común empleado en estas infecciones es terapia combinada, concretamente en los últimos años se ha visto mayor eficacia en el uso de la colistina combinada con otros antibióticos, aunque actualmente se está investigando la efectividad del avibactam en el manejo de las EPC (5).

Actualmente, es preocupante los altos grados de resistencia a múltiples antibióticos en pacientes diagnosticados de EPC, ello atribuido al mal uso de antibióticos, automedicación, estancias prolongadas en el medio hospitalario, ingreso a las unidades de cuidados intensivos, procedimientos invasivos, así también a factores relacionados con el huésped tales como: edad, inmunosupresión, comorbilidades, entre otras (2,5).

Estas infecciones son evidentemente una amenaza en la salud pública, pues ocurren principalmente en adultos mayores y personas con comorbilidades, elevando las tasas de morbimortalidad, además de que su alta diseminación las ha llevado a convertirse en un grupo de patologías cuyos gérmenes hospitalarios presentan

grandes índices de resistencia a antibióticos, lo cual ha impactado enormemente en las opciones terapéuticas para tratar a estos pacientes, al igual que ha elevado los costos hospitalarios, así como la calidad de vida de los pacientes, por lo que es esencial dadas las repercusiones de la EPC recabar información actualizada y avalada en fuentes bibliográficas sobre la problemática en mención (3).

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones por EPC son patologías con altas repercusiones en salud pública, pues impactan de manera muy significativa en la morbimortalidad de la población mundial, además de que su sola presencia genera altos costos hospitalarios, sin contar con los elevados índices de resistencia bacteriana, lo que actualmente ha puesto en jaque a la comunidad médica, pues se han reducido enormemente las opciones terapéuticas para el manejo de este tipo de infecciones.

En Estados Unidos, el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (6) en su informe de “resistencia a antibióticos/antimicrobianos (AR/AMR)” emitido en el 2019, expuso que las enterobacterias resistentes a carbapenémicos, son una amenaza en la salud pública, pues para el año 2017, solo en el territorio estadounidense se identificaron alrededor de 13.100 pacientes hospitalizados con EPC multirresistentes, con una tasa de mortalidad de 1.100.

En este sentido, son varias las investigaciones que han sumado sus esfuerzos para mostrar resultados relevantes a la temática propuesta en la presente investigación. Es así que Antequera et al. (4) concluyeron en su estudio comparativo sobre aislamientos de EPC, que la prevalencia de *Klebsiella* productora de carbapenemasas (KPC) entre el periodo 2013 a 2014 oscilaba entre 5,5% a 5,6% respectivamente, sin embargo, para el 2015 esta cifra ascendió a un 24%, predominando la enzima Oxacilinasas (OXA-48); dicho autor, también mencionó en sus conclusiones que la mortalidad a los 30 días de seguimiento fue 23,3%.

Pintos et al. (7) en su estudio realizado en un Hospital de Madrid, donde indagaron sobre la epidemiología de las EPC, evidenciaron que estas infecciones presentaron

una incidencia anual de 0,52 por cada 1000 habitantes, además demostraron que la infección clínica se presentó en 55,1% de los pacientes, sobre todo en varones con una edad media de 70,4 años. También identificaron que un 63,2% de los enfermos presentaron estas infecciones asociadas a la atención en salud en las diferentes unidades hospitalarias, la mayoría en el área de cuidados intensivos, aunque un porcentaje importante la adquirió en la comunidad; en cuanto a la etiología, demostraron la *Klebsiella Pneumoniae*, *Enterobacter Cloacae*, *Klebsiella Oxytoca* y *E. Coli* fueron los gérmenes más comúnmente implicados.

Cienfuegos et al. (8) en su estudio sobre EPC, observaron una tasa elevada de *Klebsiella Pneumoniae* resistente a carbapenémicos (CPKP), siendo considerado dicho germen como endémico en este país, pues es el segundo patógeno más aislado dentro de UCI en un 16% de los casos y en el área hospitalaria en un 12%. Oliveros et al. (9) también especificaron que el 60% de los casos de infecciones por EPC se encontraron en UCI con una alta morbilidad. El germen aislado con mayor frecuencia fue la *Klebsiella Pneumoniae* con el 64%, seguido por *Serratia Marcescens* en un 20% y *Enterobacter Spp.* con el 11%; además la mortalidad presentada a los 28 días de seguimiento fue de 51,6%.

Zhang et al. (10) en su estudio sobre la incidencia de Enterobacterias resistentes a carbapenemasas en 25 hospitales de dicho país durante el año 2015, revelaron que las infecciones se presentaron en su mayoría en hombres en un 67,8%, con una edad media de 62 años, el 37,1% de los participantes tenían el antecedente de una hospitalización en el año previo y el 83,8% presentaban comorbilidades. También se destacó que la incidencia fue de 4,0 por 10 000 egresos de pacientes y 4,05 por cada 100 000 días-pacientes.

Además, en la misma investigación se reportó que los microorganismos de mayor frecuencia fueron la *Klebsiella Pneumoniae* con un porcentaje del 73,9%, seguida por la *E. Coli* con 16,6%, el *Enterobacter Cloacae* que infectó al 7,1% de la población estudiada y el *Citrobacter Freundii* al 2,4%. Marimuthu et al. (3) en su estudio realizado a pacientes hospitalizados en Singapur coincide con Zhang et al. (10) pues

demonstraron que los microorganismos EPC aislados con mayor frecuencia eran en 41,9% la *Klebsiella Pneumoniae*, en 30% la *Escherichia Coli* y 14,4% el *Enterobacter Cloacae*.

Iacchini et al. (11) indicaron que las infecciones del torrente sanguíneo por EPC, ha aumentado la tasa de incidencia de casos informados a la vigilancia nacional en este país durante los años 2014-2017, ya que fueron notificados 7.632 casos (incidencia: 3,14/100.000 habitantes), distribuidos en el año 2014 en 1.403; en el 2015, 1.838; el 2016, 2.183; y el 2017, 2.208 casos, con mayor frecuencia en varones mayores de 60 años en un 70,9% y un 62,7% respectivamente.

Finalmente, para ejemplificar y poner en evidencia las repercusiones de las EPC, citamos lo mencionado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (3) en su informe público en 2020, donde especifican que: “la resistencia a los antimicrobianos pone en peligro la eficacia de la prevención y el tratamiento de una serie cada vez mayor de infecciones por virus, bacterias, hongos y parásitos”. En este contexto, dicha apreciación visibiliza la grave limitación de antimicrobianos disponibles para combatir a microorganismos multirresistentes, y como resultado de ello se muestran altos índices de mortalidad y rápida propagación, sobre todo a nivel intrahospitalario.

Ante lo expuesto, urge la necesidad de abordar la situación problemática planteada en la presente investigación, ya que hemos sustentado que las EPC que por su resistencia a los antimicrobianos traen consigo efectos devastadores no solo en la persona que la padece, sino en su entorno económico y familiar.

Por ello, consideramos que la actualización de contenidos sobre las EPC, pueden contribuir en la adecuada prevención y manejo de dichas patologías, en tal virtud nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los tipos, etiología, factores asociados, tratamiento y resistencia bacteriana de las infecciones por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas?

1.3. JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se encuentra enfocada en el área del Sistema Nacional de Salud, línea medicamentos, insumos, conocimientos y uso de plantas medicinales, en la Sublínea perfiles de Resistencia Antibiótica.

Por medio de la presente revisión se busca establecer los tipos de infección, agentes causales, factores asociados, terapia antibiótica utilizada con mayor frecuencia y los perfiles de resistencia y sensibilidad antibiótica.

Académicamente la descripción del tema nos permitirá obtener información actualizada y confiable con un alto nivel de evidencia que contribuya a mejorar la práctica clínica, minimizando los riesgos de complicaciones en el paciente.

Los beneficiarios de la investigación serán los pacientes afectados por dicha patología, y aquellos profesionales de salud que brinden sus servicios en las diferentes áreas hospitalarias, debido a que poseerán un mejor conocimiento sobre el manejo clínico del paciente con EPC.

La difusión de la información se llevará a cabo mediante la publicación del archivo en el repositorio digital de la Universidad Católica de Cuenca.

La presente investigación es factible, debido a que se cuenta con recursos humanos para la búsqueda, recolección y análisis de la información, además de los recursos tecnológicos y económicos para ingresar a las diferentes bases científicas.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

- Realizar una revisión bibliográfica sobre infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los tipos más frecuentes de infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas.

- Detallar los agentes etiológicos aislados en las infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas.
- Establecer los factores asociados a infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas.
- Establecer la antibioticoterapia más utilizada en el tratamiento de las infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas.
- Determinar el patrón de resistencia y sensibilidad antibiótica en las infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas.

CAPÍTULO II

2. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se realizó una revisión sistemática sobre las infecciones producidas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas, de acuerdo al protocolo descrito por la guía PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses). A través, de las diferentes bases de datos utilizadas para la recopilación de la información objeto de esta revisión fueron: Pubmed, Scielo, Lilacs, Cochrane, entre otros. Además, se aplicaron varios descriptores para la búsqueda de los artículos científicos, dichas palabras clave incluyeron: Enterobacteriaceae, Resistencia Bacteriana a Antibióticos, Infecciones Enterobacterianas, Enterobacteriaceae Infections.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se seleccionaron únicamente los estudios que cumplen con los objetivos propuestos para la presente revisión bibliográfica; luego de la identificación de los artículos, se procedió a filtrarlos y eliminar aquellos estudios que estuvieran duplicados y/o presenten cualquiera de los enunciados expuestos en los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión y exclusión

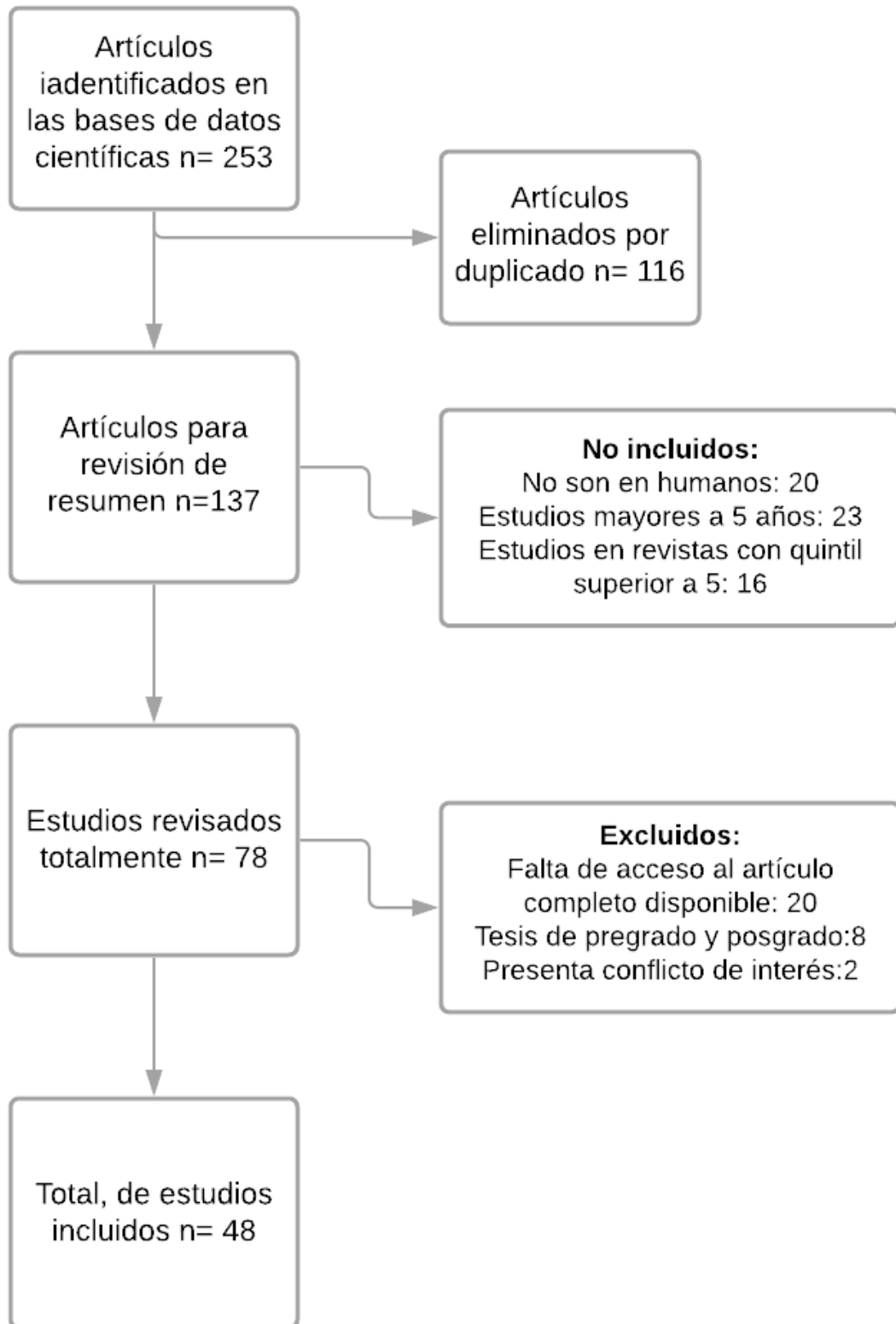
Criterios de inclusión: estudios publicados en los últimos 5 años con grado de ranking científico entre cuartil 1-4, sin discriminación de idioma, con diseños

metodológicos de casos y controles, cohortes, descriptivos, retrospectivos, transversales y revisiones sistemáticas.

Criterios de exclusión: los estudios excluidos fueron artículos con falta de acceso al documento completo en las bases científicas, tesis de pregrado y postgrado y estudios con metodología cualitativa.

Una vez seleccionados los artículos a ser incluidos en el análisis de la presente revisión bibliográfica, se realizó la extracción de la información en base a la estrategia PICO (Población, Intervención, Control, Desenlace) de la Guía Prisma; además se elaboró una matriz que recopiló información relevante de cada uno de los estudios de acuerdo a las siguientes variables: autor, año, lugar, calidad de información, revista, diseño metodológico, número de participantes y resultados (anexo 1). La información recabada de los diferentes artículos fue sintetizada en función de cada uno de los objetivos y los resultados se presentan en tablas personalizadas.

Gráfico 1: Flujograma de selección de artículos



CAPÍTULO III

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

3.1. DEFINICIONES

Las enterobacterias pertenecen a la familia Enterobacteriaceae, constituyen un grupo de bacilos gramnegativos, se han identificado cerca de 50 géneros y una gran variedad de especies y subespecies. Se encuentran distribuidos en el suelo, agua, vegetación, animales y el ser humano, dentro de este último se han identificado frecuentemente como microorganismos comensales en la flora del tracto gastrointestinal, sin embargo, cuando se esparcen a otras regiones causan infecciones oportunistas, asociados al cuidado de la salud o adquiridas en la comunidad, estas pueden ser infecciones del tracto urinario ITU, heridas quirúrgicas, neumonías, bacteriemias, sepsis y otras (12).

Se los puede clasificar como patógenos primarios y oportunistas, dentro del primer grupo encontramos: Escherichia Coli, Salmonella, Shigella, Yersinia, Klebsiella Granulomatis, mientras que dentro de los gérmenes comensales oportunistas tenemos: E. Coli, Klebsiella Pneumoniae, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus, Morganella (12).

Las Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC), son microorganismos que han desarrollado un mecanismo de defensa frente a los carbapenémicos, esta resistencia ha sido posible debido a la capacidad de fabricación de carbapenemasas, a la permeabilidad de membrana que brinda capacidad hidrolítica versátil contra los B-lactamasas de gran espectro (4,13).

3.2. ESTRUCTURA

Las enterobacterias poseen un tamaño aproximado de (0,3 a 1,0 x 1,0 a 6,0 μm), frecuentemente poseen un antígeno común enterobacteriano, y no forman esporas. Presentan exigencias sencillas como: fermentación de glucosa, reducción de nitritos, oxidasa negativa y catalasa positiva. Para la diferenciación de las especies

de enterobacterias, se ha utilizado los medios de cultivo, esto es posible por la capacidad de fermentar lactosa de ciertas bacterias como Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter y Serratia cambian de color al uso de agar McConkey; mientras que la Yersinia, Salmonella y Shigella son especies incoloras (12).

La pared celular es similar en todas las enterobacterias está formada por antígenos lipopolisacáridos (LPS) designados, al externo como antígeno O somáticos termoestable, el antígeno K es un polisacárido de superficie que puede crear cápsulas y las bacterias móviles que poseen proteínas flagelares termolábiles denominadas antígeno H (12).

3.3. TIPOS DE INFECCIÓN

Pintos et al. (7) en su investigación demuestra que las infecciones causadas por las EPC ocurren sobre todo a nivel del tracto urinario, las bacteriemias primarias son la segunda en frecuencia, después se encuentran las infecciones respiratorias en 14,8%, en un menor porcentaje se identificó a dichos microorganismos en infección de piel y partes blandas e infecciones intraabdominales. El 27% de los enfermos presentaron sepsis y un 10,2% shock séptico. El foco para bacteriemias secundarias fue principalmente urinario. Sin embargo, Cienfuegos et al. (8) menciona que las infecciones más frecuentes son las ITU 28,37%, seguida de la abdominal 23,8% y de últimas a las infecciones de piel y tejidos blandos 6,23%.

3.4. FACTORES DE RIESGO

Los factores asociados a las infecciones producidas por EPC son diversos(4):

- Enfermedad concomitante.
- Ingreso a la unidad de cuidados intensivos UCI.
- Empleo en días previos de antibióticos de amplio espectro
- Procedimientos invasivos (cirugías, empleo de catéter venoso central, endoscopías, entre otros).

Pintos et al. (7) menciona que el servicio donde más frecuente fue aislado el patógeno fue en UCI 46,5%, durante estancia hospitalaria los pacientes fueron sometidos a procedimientos invasivos, la colocación de sondavesical, intervenidos quirúrgicamente, trasplantes y la administración previa de antibióticos.

Rojo et al. (14) identificó a los factores asociados para infección por Klebsiella productora de carbapenemasas, el de mayor relevancia fue el empleo de antibióticos por 90 días antes al aislamiento entre los medicamentos usados tenemos betalactámicos, fluoroquinolonas, carbapenem y aminoglucósido, se indicaron otros factores como enfermedades concomitantes entre ellas diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, enfermedad hepática, neoplasia, ictus, estancia hospitalaria e ingreso, colocación de dispositivos invasivos como ventilación mecánica, catéter venoso central y sonda vesical.

3.5. *DIAGNÓSTICO*

López et al. (15) en su investigación también demostró que el sitio en el que se aísla más a este tipo de bacterias es en orina, a diferencia de Saavedra el segundo en la lista son exudados, luego tenemos a las muestras de origen respiratorio, como cuarto los hemocultivos y como último los fluidos corporales.

Ye et al. (16) en su artículo menciona que se encontró la bacteria frecuentemente en muestras de orina, seguida de muestras provenientes de vías respiratorias, sangre, líquido cefalorraquídeo y heridas.

3.6. *TRATAMIENTO*

La guía de antibioticoterapia Sanford (17) indica las opciones terapéuticas presentadas para las bacterias multidrogorresistentes entre ellas la KPC que en primera línea de tratamiento puede usar ceftazidima-avibactam y meropenem-vaborbactam como alternativa meropenem + polimixina B o Colistina en ITU, para las neumonías se puede añadir nebulizaciones de Colistina 50 mg dos veces al día y la combinación de ertapenem + meropenem. La combinación usada en el

OXA-48 productora de carbapenemasas se indica cefepime o ceftazidima como tratamiento de elección y como terapia alternativa ceftazidima-avibactam + aztreonam. Así también los bacilos gramnegativos productores de carbapenemas usan ceftazidima-avibactam + aztreonam, como segunda línea la polimixina B +meropenem.

El tratamiento tiene como finalidad reducir al mínimo la resistencia antimicrobiana y la eliminación eficaz del mismo, se basa principalmente en la combinación de antibióticos que presenten sinergismo. Las investigaciones actuales se han realizado mayoritariamente en *Klebsiella Pneumoniae* productora de carbapenemasas que es el patógeno más aislado y con menor frecuencia en *Escherichia Coli* (5).

Salgado et al. (5) Indica que el tratamiento combinado presenta mayor eficacia que la monoterapia, especialmente en pacientes con infecciones graves, se han descrito combinaciones: Colistina con tigeciclina, carbapenémicos, aminoglucósido, sin embargo, se recomienda que dada la eficacia siempre presente combinación con carbapenémicos. Se espera investigaciones con el uso de avibactam que es un inhibidor de las B-lactamasas.

Durante Mangoni et al. (18) mencionan en su artículo que los antibióticos que han demostrado ser eficaces contra las EPC productoras de KPC y OXA-48 in Vitro son la el binomio ceftazidima-avibactam, cabe destacar que dichos estudios han sido observacionales. Además, recalca que la combinación Vaborbactam con meropenem confiere actividad contra los microorganismos, pero depende del área bajo la curva de la concentración plasmática. Otro sinergismo antibiótico dependiente del área bajo la curva es el relebactam – imipenem, han demostrado ser adecuadas contra las EPC productoras de KPC, con una dosis de 500/250 mg c/6h en infusión intravenosa.

Quintanilla (19) nos indica que el empleo de protocolos de seguridad en los hospitales como es el correcto lavado de manos, higiene ambiental, uso adecuado de antibióticos, duchas con clorhexidina, tamizaje al ingreso a cada unidad, medidas

de aislamiento de contacto con pacientes colonizados e infectados, muestra una disminución en la incidencia de casos significativamente.

3.7. *RESISTENCIA BACTERIANA DE LAS EPC*

3.7.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA

Para hablar de la resistencia debemos saber que hay una natural y una adquirida, la primera hace referencia a la capacidad propia de los microorganismos de impedir que lleguen los antibióticos a su sitio diana, se basa en la elaboración de enzimas o cambios en la permeabilidad de su membrana, este tipo de resistencia aparece antes de la utilización de antibióticos. Mientras que la adquirida representa la capacidad que poseen las bacterias para adaptarse a los diversos medios, debido a una alteración en la estructura genética de la bacteria, la cual puede ser provisional o permanente, y suele ser mediada plásmidos, transposones, integrones, por lo tanto decimos que una si un agente antimicrobiano era eficiente antes con un determinado microorganismo y ahora ya no presenta la misma eficacia es porque el patógeno adquirió resistencia (20).

Dentro de los mecanismos de resistencia encontramos los siguientes:

- BOMBAS DE EFLUJO

Consiste en la eliminación del antibiótico desde el compartimento intracelular hacia el exterior, mediante bombas de energía, las cuales son proteínas que se encuentran ubicadas a nivel de la membrana del citoplasma en bacterias Gram positivas y en el espacio periplasmático de los microorganismos Gram Negativos, dichas proteínas se encargan del transporte de sustancias hacia la parte externa de la célula, provocando que las concentraciones de antibióticos dentro de ellas sean mínimas, lo que impide que ejercen su efecto (21).

Existen 5 tipos de bombas de eflujo, entre ellas tenemos: a los casetes de unión a ATP (ABC), los facilitadores principales, la familia de multiresistencia a fármacos, a familia de extrusión de sustancias tóxicas y diversos medicamentos y los

resistentes- nodulación y división (RND), en las bacterias Gram Negativas la bomba identificada con mayor frecuencia son las RDN (22)

- HIDROLIZACION ENZIMÁTICA

Los microorganismos generan enzimas que impiden que los antibióticos cumplan con su función, dentro de las de mayor importancia tenemos a las betalactamasas y a las carbapenemasas, además estas constituyen un mecanismo habitual en la resistencia adquirida, es indispensable destacar que las carbapenemasas se encuentran agrupadas en plásmidos, por lo tanto son muy transmisibles (23).

Considerando la clasificación de Ambler existen cuatro tipos (A, B, C, D) de acuerdo al sitio diana, de estas enzimas se han identificado a la clase A, B, D como carbapenemasa. A la clase A y D pertenecen las b-lactamasas que contienen residuos de serina en su zona de actividad; la clase B posee como cofactor enzimático a iones zinc y se los denomina metalo-betalactamasas (23,24).

- Clase A: las más frecuentes, constituidas por penicilinas, cefalosporinas, b-lactamasas de amplio espectro y de espectro extendido y carbapenemasas. Por lo que hidrolizan penicilinas con excepción de la temocilina, cefalosporinas de tercera generación como la ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona; además del aztreonam, carbapenémicos, entre otros. Las carbapenemasas que pertenecen a este grupo son: NMC (not metalloenzyme carbapenemase), IMI, SME, GES (Guiana extended spectrum) y sobre todo la enzima tipo KPC (Klebsiella Pneumoniae carbapenemase). Los inhibidores de las b-lactamasas como el sulbactam, tazobactam o el ácido clavulánico consiguen la inhibición de dichas enzimas (22,25).
- Clase B o metalo-b-lactamasas (MBL) dependientes de zinc, hidrolizan antimicrobianos como penicilinas, inhibidores de b-lactamasas, cefalosporinas y carbapenémicos excepto el aztreonam, son enzimas de tipo VIM (Verona Integron-encoded metallo-b-lactamase), IMP (Active on

imipenem) Y NDM (New delhi metallo-b-lactamase), este grupo de enzimas se trasmite a través de plásmidos (22,25).

- Clase D o serin-carbapenemasas fundamentalmente OXA-48 tienen la capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, oxilina y cloxacilina, este tipo de enzima se encuentran habitualmente en *Acinetobacter Baumannii* (22,25).

La clase C corresponde a las enzimas b-lactamsas AmpC, no son consideradas carbapenemasas, pues posee una actividad casi nula contra este grupo de antimicrobianos, se han identificado en microorganismos como *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter Baumannii*, son resistentes a la acción de los inhibidores de las b-lactamasas. (23).

- MODIFICACIÓN DEL SITIO DIANA

Se refiere a la incapacidad del antimicrobiano de unirse al centro de acción debido a la falta de afinidad que se produce. Existen dos maneras de modificación: a) Cambios en PBP (penicilin-binding protein), estas enzimas posibilitan la elaboración de peptidoglicano, el cual es un componente de la pared celular, al existir una modificación del sitio activo se impide que actúe el antibiótico. b) Modificación a nivel del ribosoma a través de la metilación se produce un cambio en el centro diana del ribosoma, esto ocurre por acción de los genes *erm A* y *erm B* (23).

- ALTERACIÓN O DISMINUCIÓN DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CELULAR BACTERIANA

La permeabilidad de la membrana es un mecanismo de resistencia natural de las bacterias, está compuesta por proteínas llamadas porinas, mismas que determinan la permeabilidad de la membrana, creando canales selectivos y reguladores que facilitan el ingreso de moléculas hidrófilas, tomando en cuenta la carga y tamaño de las sustancias para su difusión al interior, estas se encuentran presentes en las bacterias gramnegativas poseen una exclusiva membrana externa (22,25).

Una alteración en las porinas puede ocasionar cambios funcionales que alteren de manera directa la permeabilidad hacia los antibióticos. Afectan principalmente a los B-lactámicos y fluoroquinolonas que usan estos canales como medio de difusión, ejemplo en las bacterias gramnegativas las porinas OmpC inactivan el ingreso de B-lactámicos, contribuyendo a que la bacteria desarrolle resistencia (21).

- FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS

Las biopelículas están definidas como un conjunto de células bacterianas que habitan en una matriz inherente de la biopelícula, formando así conglomerados microbianos capaces de interactuar con el medio circundante (22).

Las biopelículas, son desarrolladas por un mecanismo complejo que consta de tres etapas: inicia con la adhesión de los microbios a un área formando colonias microbianas este proceso es mediado por los flagelos y el pili, la siguiente fase es la proliferación de la matriz extracelular y maduración de las colonias, permitiendo la creación de múltiples racimos celulares. El desapego sea activo o pasivo constituye la etapa final (21,22).

La matriz extracelular del biofilm está conformada primordialmente por sustancias poliméricas como polisacáridos, proteínas y ADN extracelular, además contiene la enzima B-lactamasa que confiere una capacidad protectora actuando como barrera frente a la acción del medio nocivo como es el caso de los antibióticos y la luz ultravioleta. Su propiedad viscosa le permite adherirse a superficies, así también impide el traspaso de los antibióticos al interior de la biopelícula provocando resistencia por parte de la misma (21,22).

- SOBRE-EXPRESIÓN DEL SITIO BLANCO

La sobre-expresión se ha detallado únicamente en micobacterias aisladas, el mecanismo implicado es la mutación genética de los promotores de la transcripción. El gen Tem conlleva a una sobre producción de betalactamasa mecanismo que puede proveer resistencia (20).

3.8. RESULTADOS

3.8.1 Tipos más frecuentes de infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas

Encontramos ocho artículos con alto grado de evidencia en los cuales los autores identificaron los tipos de infecciones más frecuentemente asociados a Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC), no obstante, es necesario especificar que la frecuencia de dichas patologías fue muy variable en dependencia de las áreas geográficas, los autores y del tamaño muestral.

En este contexto, evidenciamos que las infecciones a nivel del aparato respiratorio fueron sin duda las patologías más nombradas en la que positivizaron las EPC, pues todos los autores concordaron que esta patología se presentó en las diferentes poblaciones estudiadas, prevaleciendo aquellas que no se relacionan con ventilación mecánica, pues se encontraron en siete investigaciones y sus cifras oscilan desde 6,51% a 37% (4,7–9,11,26,27), mientras que aquellas relacionadas con dicho dispositivo fue concluida en un artículo con porcentaje de 12,48% (26).

En segunda instancia, en siete estudios los autores concluyeron que el tipo de infección más frecuentemente causada por EPC fueron las bacteriemias, de ellos cinco evidenciaron que el foco de ingreso para el patógeno fue el uso de catéter (1,6% a 30%) (4,7,9,11,27), mientras que solo en tres de las investigaciones se mencionaron como fuente de la bacteriemia por EPC otros sitios anatómicos (7,8,28). De igual manera, la Infección del Tracto Urinario (ITU) por EPC fue identificada en siete artículos con cifras fluctuantes de entre un 9,4% al 86,4% (4,7-9,11,26,28).

Otro sitio importante de infección por dichos gérmenes fue a nivel abdominal, pues seis de los autores observaron cifras que variaron entre un 10,5% a 31,3% (4,7,8,9,11,26). A su vez, de nueve estudios revisados, cinco atribuyeron a las EPC con infección de piel y tejidos blandos a una prevalencia que varió entre 3% a 14% (4,7,8,27,28). Además, cabe mencionar que la infección del sitio quirúrgico, fue señalada únicamente en un artículo con porcentaje de 9,47% (8) (tabla 1).

Tabla 1. Tipo de Infección por EPC

Autor	Año	Lugar	Participantes	Diseño	Tipos IEPC^a	%
Dosil et al. (28).	2017	España	197	Estudio retrospectivo, observacional	ITU ^b	86,4
					Bacteriemia de otro origen	4,6
					Infección de piel y tejidos blandos	3
Pintos et al. (7).	2020	España	272	Estudio retrospectivo, observacional	ITU	58,7
					Infecciones Respiratorias no asociada a la ventilación	14,8
					Infección de piel y tejidos blandos	11,7
					Infección abdominal	10,5
					Bacteriemia de otro origen	2,12
Bacteriemia asociada a catéter	1,6					
Antequera et al. (4).	2020	España	163	Estudio Retrospectivo de cohortes	ITU	48,4
					Infecciones Respiratorias no asociada a la ventilación	19,5
					Infección abdominal	12,6
					Infección de piel y tejidos blandos	11,9
Iacchini et al. (11).	2019	Italia	7 632	Estudio retrospectivo, observacional	Bacteriemia asociada a catéter	23,9
					ITU	21,1
	2020	Brasil	304		Infecciones Respiratorias no asociada a la ventilación	16,1
					Infección abdominal	12,7
					Infecciones Respiratorias no asociada a la ventilación	37

Salomão et al. (27).				Estudio retrospectivo de casos y controles	Infección de piel y tejidos blandos	14
					Bacteriemia asociada a catéter	10
					ITU	28,11
Cienfuegos et al. (8).	2019	Colombia	338	Estudio prospectivo de casos y controles	Infección abdominal	21,6
					Infección del sitio quirúrgico	9,47
					Bacteriemia de otro origen	8,88
					Infecciones Respiratorias no asociada a la ventilación	6,51
					Infección de piel y tejidos blandos	5,92
Oliveros et al. (9).	2015	Colombia	64	Estudio retrospectivo, observacional	Infección abdominal	31,3
					Bacteriemia asociada a catéter	18,8
					Infecciones Respiratorias no asociada a la ventilación	15,6
					ITU	9,4
De la Calle et al. (26).	2018	España	24	Estudio retrospectivo, observacional	Infección abdominal	29
					ITU	25
					Neumonía asociada a ventilador	12,48
					Infecciones Respiratorias no asociada a la ventilación	8,32

^a IIECP: Infección por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas. ^b ITU: Infección del Tracto Urinario

Elaborado por Jazmin Guaña, Fernanda Macero

3.8.2. Agentes etiológicos aislados en las infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas

Las Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas engloban a diferentes clases de bacterias, por ello en esta investigación aplicamos el término agente causal para referirnos a dichos gérmenes. En este contexto, encontramos catorce artículos referentes a estos microorganismos, evidenciando que su frecuencia de aislamiento dependió de las características de la población estudiada, el servicio de hospitalización y el tamaño de la muestra.

En este sentido, se constató que la *Klebsiella Pneumoniae* fue el agente más común, detectándose en catorce estudios revisados, con porcentajes que oscilaron entre 24% a 98,1% (4,7,9,11,27–37). Además, el género *Enterobacter*, fueron los patógenos que

también se aislaron con bastante frecuencia, destacando sobre todo el *Enterobacter Cloacae*, pues diez de las bibliografías revisadas los mencionaron(4,7,27,29–35), con cifras variantes de entre 1,94% a 31%, sin embargo, dos de los autores no discriminaron la especie (9,37)

La *Escherichia Coli* fue encontrada en diez de los quince estudios (7,11,27,29–32,34,36,37); la *Serratia Macescens* con 6% - 20% fue nombrada en tres investigaciones (9,29,35). Otros agentes etiológicos también fueron reportados tales como: *Serratia Fantica* 47,5%, *Klebsiella Aerogenes* 30,2% a pesar de haber sido mencionadas solamente por un investigador, los porcentajes de prevalencia son muy representativos tomando en consideración el tamaño de la población estudiada (37) (tabla 2).

Tabla 2 de Agente Etiológico

Autor	Año	Lugar	Participantes	Diseño	Agente Etiológico	%
Jeong et al. (29).	2016	Corea del Sur	393	Prospectivo Observacional	<i>K. Pneumoniae</i> ^a	45
					<i>E. Cloacae</i> ^b	27,5
					<i>S. Marcescens</i> ^c	11,7
					<i>E. Coli</i> ^d	9,2
Zhang et al. (30).	2017	China	1105	Estudio retrospectivo, observacional	<i>K. Pneumoniae</i>	73,9
					<i>E. Coli</i>	16,6
					<i>E. Cloacae</i>	7,1
Miltgen et al. (31).	2020	Francia	53	Estudio retrospectivo, observacional	<i>K. Pneumoniae</i>	42,6
					<i>E. Coli</i>	21,3
					<i>E. Cloacae</i>	14,8
Hernández et al. (32).	2018	España	8209	Estudio Controlado aleatorizado	<i>K. Pneumoniae</i>	53,5
					<i>E. Coli</i>	19,2
					<i>E. Cloacae</i>	11,1
Brañas et al. (33).	2018	España	213	Estudio retrospectivo, observacional	<i>K. Pneumoniae</i>	78,9
					<i>E. Cloacae</i>	16,4
					<i>Citrobacter Freundii</i>	1,9
Antequera et al. (4).	2020	España	163	Estudio Retrospectivo de cohortes	<i>K. Pneumoniae</i>	95,1
Pintos et al. (7).	2020	España	272		<i>E. Cloacae</i>	4,9
					<i>K. Pneumoniae</i>	62,7

				Estudio retrospectivo, observacional	E. Cloacae	10,1
					Klebsiella Oxytoca	8,9
					E. Coli	6,6
Iacchini et al. (11).	2019	Italia	7.632	Estudio retrospectivo, observacional	K. Pneumoniae	98,1
					E. Coli	1,9
Castagnola et al. (34).	2019	Italia	71493	Estudio retrospectivo, observacional	E. Cloacae	31
					K. Pneumoniae	28
					E. Coli	28
Perovic et al. (35)	2016	Sud África	1503	Estudio retrospectivo, observacional	K. Pneumoniae	60
					E. Cloacae	14
					S. Marcescens	6
Villegas et al. (36).	2016	Estados Unidos	255	Estudio retrospectivo, observacional	K. Pneumoniae	88
					E. Coli	8
					Enterobacter Ssp ^e .	7
De Luna et al. (37).	2020	República Dominicana	1552	Estudio retrospectivo, observacional	Serratia Fantica	47,5
					Klebsiella Aerogenes	30,2
					K. Pneumoniae	24
Salomão et al. (27)	2020	Brasil	304	Estudio retrospectivo de casos y controles	E. Coli	5,5
					K. Pneumoniae	96,11
					E. Cloacae	1,94
					E. Coli	1,94
Oliveros et al. (9)	2015	Colombia	64	Estudio retrospectivo, observacional	K. Pneumoniae	64
					S. Marcescens	20
					Enterobacter Ssp.	11

^a K. Pneumoniae. ^b Enterobacter Cloacae. ^c Serratia Marcescens. ^d Escherichia Coli. ^e Spp: Especie

Elaborado por Jazmin Guaña, Fernanda Macero

3.8.3. Establecer los factores asociados a infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas

Respecto a los factores asociados a las infecciones provocadas por EPC se tamizaron seis estudios, luego del análisis respectivo encontramos que el antecedente del empleo de terapia antibiótica en los últimos meses fue uno de los factores más influyentes para

el posterior desarrollo de la infección por EPC, pues seis artículos lo confirmaron, con valores estadísticamente significativos, un odds ratio superior a la unidad e intervalo de confianza al 95% concluyente (7,8,14,38–40).

En nuestra revisión pudimos constatar que las infecciones ocurrieron sobre todo en el medio hospitalario, pues dentro de los cuatro estudios revisados, los autores concluyeron que la estancia en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue factor de riesgo relevante para el desarrollo de infecciones relacionadas con EPC (7,8,38,39). Sin embargo, en dos artículos no se demostró significancia estadística (14,40). Además, dentro de los procedimientos realizados a los pacientes en el ambiente hospitalario, se evidenció que la ventilación mecánica (8,38,40) y el uso de catéteres (8,38,39) estuvieron fuertemente vinculados con la infección por EPC.

Por su parte, un autor identificó a la hospitalización prolongada > 14 días, como un factor relacionado a dichas patologías con asociación estadísticamente significativa (OR: 4,84; IC 95%: 2,28 – 10,27; valor p:0.00) (39). Otro factor de riesgo fue el ingreso previo del paciente a un medio hospitalario, esta variable fue analizada en dos artículos, demostrando únicamente en uno cifras estadísticamente significativas con una razón de probabilidades superior a la unidad, intervalo de confianza al 95% concluyente y un valor de $p < 0.05$ (39).

En cuanto a los factores predisponentes dependientes del paciente, los eruditos indagaron sobre distintas comorbilidades tales como: inmunosupresión, cáncer, enfermedades neurológicas o renales y lesiones por presión, observando que dichos factores tuvieron una razón de momios e intervalo de confianza concluyentes y una relación estadísticamente significativa con las patologías infecciosas relacionadas con las EPC (7,39). Sin embargo, no encontraron dicha asociación con la Cardiopatía y Diabetes Mellitus (14,40).

Tabla 3. Factores Asociados a la Infección por EPC

Autor	Año	Lugar	Participantes	Diseño	Factores Asociados	OR	IC	P
Pintos et al. (7).	2020	España	272	Estudio retrospectivo, observacional	Inmunosupresión	2,19	1,09 - 4,41	0,025
					Uso previo de ATB ^a	2,13	1,69 - 2,70	0,001
					Hospitalización previa	0,37	0,22 – 0,64	0,001
					Estancia en UCI ^b	28,85	10,04 – 82,94	0,001
Lopez et al. (14).	2018	España	41	Estudio retrospectivo de casos y controles	Diabetes Mellitus	2,14	0,52 - 8,81	0,29
					Cardiopatías	5	0,49 - 50,83	0,17
					Uso previo de ATB	13	2,4 - 70,46	0,003
					Estancia en UCI	1,8	0,39 - 8,22	0,45
					Ventilación Mecánica	6,27 ^c	0,45 – 87,55	0,17
					Uso de catéter	1,32	0,31 – 5,71	0,45
Mathers et al. (38)	2020	Estados Unidos	202	Estudio retrospectivo de casos y controles	Uso de Catéter	2,12	1,67 – 2,69	0,001
					Uso previo de ATB	1,67	1,32 – 2,10	0,001
					Estancia en UCI	5,05	3,78 – 6,75	0,001
					Ventilación Mecánica	1,04	1,03 - 1,05	0,001
Maldonado et al. (39).	2015	Colombia	150	Estudio retrospectivo de casos y controles	Uso previo de ATB	12,92	2,96-56,37	0,00
					Estancia hospitalaria Prolongada	4,84	2,28-10,27	0,00
					Estancia en UCI	2,45	1,21 – 4,94	0,011
					Hospitalización previa	3,91	1,33-11,50	0,009
					Enfermedad renal	3,21	1,47-7,03	0,003
					Uso de catéter	2,95	1,41-6,17	0,003
					Enfermedad neurológica	2,86	1,23-6,64	0,012
Ventilación Mecánica	1,84	0,80-4,22	0,144					
Schwartz et al. (40)	2016	Israel	319	Estudio retrospectivo de	Ventilación Mecánica	3,3	1,4-7,4	0,004
					Uso previo de ATB	2,6	1,2-5,8	0,021
					Cardiopatías	2	0,9-4,3	0,094

				casos y controles	Estancia en UCI	1,7	0,7-4,5	0,26
Cienfuegos et al. (8)	2019	Colombia	338	Estudio prospectivo de casos y controles	Estancia en UCI	2,38	1,16 – 4,90	0,05
					Ventilación Mecánica	3,05	1,40 - 6,71	0,05
					Uso previo de ATB	2,59	1,26 - 5,31	0,05
					Uso de Catéter	3,33	1,77 – 6,32	0,05

^a Antibióticos. ^b Unidad de Cuidados Intensivos. ^c Odds Ratio ajustado

Elaborado por Jazmin Guaña, Fernanda Macero

3.8.2. Establecer la antibioticoterapia más utilizada en el tratamiento de las infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas.

Al analizar la frecuencia del uso de antibióticos en Infecciones generadas por EPC, se tamizó tres estudios, en donde se destacó que la terapia combinada fue la de mayor uso, en la tabla 4 puede observar claramente que la tigeciclina se sigue empleando como antibiótico estándar para el tratamiento de estas patologías, sumada a aminoglucósidos o colistina u otros antimicrobianos. Además, los carbapenémicos son medicamentos que se emplean con bastante frecuencia, resaltando el meropenem, sumado a otros antibióticos como los aminoglucósidos y colistina (4,41,42).

Tabla 4. Terapia Antibiótica

Autor	Año	Lugar	Participantes	Diseño	Antibioterapia EP	%
Montúfar et al. (41)	2016	Colombia	52	Estudio Retrospectivo	Tigeciclina + otros ATB ^a	51,90
					Colistina + otros ABT	32,70
					Tigeciclina + Colistina	15,40

Antequera et al. (4).	2020	España	163	Estudio Retrospectivo de cohortes	Aminoglucosido	18,80
					Carbapenem + aminoglucósido	16,10
					Tigeciclina + aminoglucósido	8,10
					Carbapenem	8,10
					Otras combinaciones sin carbapenem	8,00
<hr/>					Tigeciclina	6,70
Gorgulho et al.(42)	2020	Portugal	113	Estudio Retrospectivo	Meropenem + Amikacina	20,30
					Meropenem + Colistina	16,60
					Meropenem	16,60
					Ceftazidima + Avibactam	9,25
					Colistina	7,40

^a Antibióticos

Elaborado por Jazmin Guaña, Fernanda Macero

3.8.3. Determinar el patrón de resistencia y sensibilidad antibiótica en las infecciones causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas

De los siete estudios revisados se constató que la susceptibilidad a los antimicrobianos indicados en el tratamiento de las EPC fue muy variable, debido a particularidades en las investigaciones relacionadas con: el periodo de estudio, el número de pacientes, el mecanismo de resistencia, los métodos utilizados para detección de la susceptibilidad, entre otros.

Se detalló el perfil de resistencia de los diferentes antimicrobianos, es así que cuatro autores determinaron que la familia de las cefalosporinas presentaron una resistencia elevada, entre ellos a la cefotaxima, cefepime, la ceftriaxona y la ceftazidima (26,30,36,43) ; de igual manera, en cuatro revisiones, destacaron los altos perfiles de resistencia por parte de los carbapenémicos como el ertapenem, imipenem y meropenem (26,30,36,43).

Las combinaciones testeadas para determinar la susceptibilidad a los antibióticos en los estudios analizados fueron: ampicilina-sulbactam, trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam demostrando altos niveles de resistencia (26,30,36,44). Sin embargo, en un estudio se mencionó que la resistencia disminuyó al combinar los antibióticos tales como: meropenem con colistina ,tigeciclina, fosfomicina + amikacina, colistina + fosfomicina y así mismo el sinergismo de ceftazidima + avibactamn (45).

En cuanto a la sensibilidad microbiana, dos de las diferentes investigaciones describieron a los carbapenémicos como antimicrobianos altamente sensibles, indicando porcentajes representativos para el ertapenem, imipenem y meropenem (4,26). Al estudiar a la colistina se encontró que presentó un alto perfil de sensibilidad en tres estudios, con patrones variables entre 44,8% y 97,7% en las infecciones causadas por EPC (26,30,36); y sobre el empleo de tigeciclina, en cinco trabajos se evidenciaron un mayor perfil de sensibilidad (4,26,30,36,43).

Otro medicamento indagado por dos autores fue la fosfomicina, evidenciado porcentajes de sensibilidad muy fluctuantes (48,3% – 87,2%) (4,43). El grupo de fármacos pertenecientes a las fluoroquinolonas, también se vieron involucradas en las revisiones bibliográficas, específicamente el ciprofloxacino, en dos de ellas, se determinó una sensibilidad antibiótica de (2,4% - 58,6%) (4,45). Finalmente, otra de las familias de antibióticos que se hallaron con un alto perfil de sensibilidad fue ron los aminoglucósidos, pues se identificaron gentamicina y a la amikacina las conclusiones de tres artículos ((4,30,36) (Tabla 5).

Tabla 5. Perfil de resistencia y sensibilidad Antibiótica

Autor	Año	Lugar	Participantes	Diseño	Microorganismo	Antibiótico	Resistencia %	Sensibilidad %
Zhang et al. (30)	2017	China	1105		K. Pneumoniae	Amoxicilina-ácido clavulánico Cefotaxima	90,2 100	9,4 0

						Ceftazidima	97,4	1,0
						Imipenem	94,9	2,7
						Meropenem	95,3	2,9
						Colistina	1,1	96,1
						Tigeciclina	23,7	7,8
						Amikacina	51,6	47,7
				Estudio retrospectivo, observacional	E. Coli	Amoxicilina-ácido clavulánico	97,7	2,3
						Cefotaxima	100	0
						Ceftazidima	97,7	1,6
						Imipenem	91,4	3,1
						Meropenem	93,8	3,9
						Colistina	2,3	97,7
						Tigeciclina	6,1	54,4
						Amikacina	31,1	68,8
				Estudio retrospectivo, observacional	E. Cloacae	Amoxicilina-ácido clavulánico	99	1
						Cefotaxima	100	0
						Ceftazidima	94,8	1
						Imipenem	91,7	2,1
						Meropenem	94,8	2,1
						Colistina	6,2	93,8
						Tigeciclina	6,8	56,4
						Amikacina	33,3	31,3
De la Calle et al. (26)	2018	España	24	Estudio retrospectivo, observacional	EPC	Ertapenem	100	0
						Ceftazidima	95,8	1
						Trimetoprima-Sulfametoxazol	95,8	1
						Gentamicina	29,2	17
						Meropenem	25	45,8
						Imipenem	20,8	62,5
						Tigeciclina	16,7	50
						Colistina	5,8	94,1
Ferranti et al. (43)	2018	Italia	221	Estudio retrospectivo, observacional	EPC	Ceftazidima	100	0
						Cefotaxima	100	0

				Estudio retrospectivo, observacional		Ertapenem	96,6	3,4
						Cefepime	96,6	0
						Imipenem	75,9	3,4
						Meropenem	75,9	10,3
						Gentamicina	58,6	31
						Colistina	55,2	44,8
						Fosfomicina	51,7	48,3
						Amikacina	51,7	27,6
						Tigeciclina	10,3	55,2
						Ampicilina-Sulbactam	97	3
						Ceftriaxona	95	5
						Cefotaxima	94	3
						Ceftazidima	90	2
						Ertapenem	95	5
						Meropenem	78	18
						Imipenem	74	23
						Amikacina	18	78
						Tigeciclina	9	74
						Colistina	4	96
						Meropenem-colistina	16,7	—
						Meropenem-fosfomicina-amikacina	11,9	—
						Meropenem-colistina-fosfomicina	9,5	—
						Ceftazidima-avibactam	9,5	—
						Fosfomicina-tigeciclina	7,1	—
						Meropenem-tigeciclina	7,1	—
						Ceftriaxona	—	40,5
						Piperacilina/tazobactam	—	28,6
						Ampicilina-Sulbactam	—	4,8
						Amikacina	—	2,4
						Ciprofloxacina	—	2,4
Villegas et al. (36)	2016	Estados Unidos	255	Estudio retrospectivo, observacional	EPC			
Lipari et al. (45)	2020	Argentina	84 pacientes	Estudio retrospectivo, observacional	EPC			

Ovare et al. (44)	2017	Colombia	1642	Estudio retrospectivo, observacional	K. Pneumoniae	Ampicilina-Sulbactam	47,5	—	
						Ceftriaxona	39,4	—	
						Ceftazidima	39,1	—	
						Cefotaxima	35,5	—	
						Piperacilina-Tazobactam	27,8	—	
						Ciprofloxacina	20,6	—	
						Ertapenem	14,6	—	
						Imipenem	12,3	—	
						Meropenem	12,1	—	
						Amikacina	4,8	—	
						Trimetoprim-Sulfametoxazol	46	—	
						Ampicilina-Sulbactam	41,4	—	
						Ciprofloxacina	35,1	—	
						Ceftriaxona	24,7	—	
Antequera et al (4).	2020	España	163	Estudio Retrospectivo de cohortes	EPC	E. Coli	Cefotaxima	20,8	—
							Ertapenem	2,2	—
							Imipenem	1,7	—
							Meropenem	1,3	—
							Amikacina	0,9	—
							Ertapenem	—	63,8
							Imipenem	—	63,3
							Meropenem	—	29,4
Gentamicina	—	96,6							
Ciprofloxacina	—	58,6							
Fosfomicina	—	87,2							
Tigeciclina	—	88,9							

Elaborado por Jazmin Guaña, Fernanda Macer

3.9. DISCUSIÓN

Las infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) son consideradas una problemática creciente a nivel mundial para la salud pública, debido a que presentan altos índices de resistencia. Por ello, resulta necesaria la aplicación de medidas para contrarrestar su diseminación, así como la optimización de conocimientos adquiridos sobre factores asociados, terapia antibiótica administrada y perfil de susceptibilidad (7,14).

En este contexto, la ITU y la bacteriemia son las patologías más frecuentemente asociadas a EPC, estas infecciones resultan de la proliferación de la microbiota endógena o por colonización externa por el uso de catéteres urinarios, venosos o arteriales, sondas nasogástricas y/o tubos endotraqueales; riesgo se ve incrementado por la utilización de antimicrobianos que alteran la flora del paciente, la exposición a materiales, equipos o soluciones contaminadas, así como también por la transmisión cruzada por el personal sanitario (46).

Al analizar las diferentes investigaciones constatamos que, Dosil et al. (28) Pintos et al. (7) Antequera et al. (4) es sus diferentes estudios señalaron a la infección del tracto urinario fue la patología que se presentó con mayor frecuencia en lo que respecta a la etiología de las EPC. Esto contrasta con Iacchini et al. (11) quienes indicaron que en su población de estudio sobresalió la bacteriemia. A su vez, Salomão et al. (27) encontraron que las infecciones del tracto respiratorio fueron la más comúnmente asociadas a las EPC.

Los resultados de esta revisión confirmaron que las especies más aisladas de la familia Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas fueron: *Klebsiella Pneumoniae*, *Enterobacter Cloacae*, *Escherichia Coli* y en menor frecuencia *Serratia*, *Citrobacter* entre otras (4,7,9,11,27,29–33,35,36), de dichos gérmenes la *Klebsiella Pneumoniae* fue la de mayor prevalencia (4,7,9,11,27,29–33,35,36), pues teóricamente, esta bacteria posee una capacidad de producción enzimática y genotípica que le confieren mayor resistencia a los carbapenémicos, permitiendo así una rápida diseminación por el medio (32).

Los factores de riesgo más relevantes encontrados en la presente investigación que se relacionaron estadísticamente con las EPC fueron: estancia en UCI, la ventilación mecánica, el uso de catéteres, la administración previa de antibióticos y las comorbilidades (7,8,38). Aunque es importante subrayar, que la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) fue la más relevante, puesto que, en dicho servicio se encuentran los pacientes con el estado inmunológico deprimido y por lo general los enfermos son sometidos a la colocación de dispositivos invasivos; y como se mencionó en párrafos anteriores, los catéteres son sin duda una puerta de entrada para los diferentes patógenos; otro elemento con protagonismo fue la administración previa de antibióticos, sobre todo de amplio espectro, debido a que dichos medicamentos no son específicos para una determinada bacteria y al ingresar al organismo alteran la flora saprofita, generando resistencia a nivel local. Además, las comorbilidades también destacaron como factor predisponente, puesto que someten al paciente a un estado de vulnerabilidad a las infecciones, internación previa por complicaciones inherentes a las patologías subyacentes e intervenciones quirúrgicas, mismos que asociados a terapia invasiva comprometen el estado general del individuo (45,46).

Son escasos los estudios que definieron la frecuencia de la terapia antibiótica empleada frente a las infecciones por EPC, destacando en tres de los estudios que el esquema combinado fue la más predominante (4,41,42). En discrepancia de lo expuesto, Antequera et al., año 2020, (4) mencionaron que las infecciones simples debían ser tratadas con monoterapia, y solo en las graves administrar terapia antibiótica combinada. A su vez, Gorgulho et al. (42) indicaron que el tratamiento aplicando únicamente meropenem o un aminoglucósido no fue el adecuado, pues como resultado se evidenció una elevación de la mortalidad, sin embargo, si es empleado un régimen antibiótico combinado dicha tasa disminuye significativamente. No obstante, Montufar et al. (41) no encontró diferencias significativas entre el tratamiento usado y la mortalidad.

La resistencia de las EPC, se ha visto determinada por diversos mecanismos que les confieren resistencia a los antibióticos b-lactámicos de amplio espectro tales

como: la producción de enzimas Klebsiella Pneumoniae carbapenemase (KPC) y Oxacilinasas (OXA-48) codificadas por diversos genes móviles que confieren la capacidad de transferencia entre especies, la combinación con las bombas de expulsión, la disminución en las porinas, la alteración en la membrana, hidroxilación enzimática (25).

Algunos autores han demostrado que la resistencia antibiótica presentada en este tipo de infecciones es mayor para la familia de las cefalosporinas, sobre todo a la cefotaxima, ceftazidima, cefepime (26,30,36,43), así mismo ciertos investigadores destacaron que la resistencia para ertapenem, imipenem y meropenem son muy elevadas (30,36,43), hecho que se contradice con Ovalle et al., (44) quienes identificaron bajos niveles de resistencia para estos antibióticos.

En cuanto al perfil de susceptibilidad, los datos presentados en esta revisión evidenciaron mucha variabilidad, observamos que los patrones de sensibilidad de los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina) se modificaron de acuerdo al área de estudio, método de detección y características del paciente (4,36).

En este contexto, diversos autores concordaron que la tigeciclina es una buena opción terapéutica para las infecciones por EPC, debido a que presentaron un patrón elevado de sensibilidad con monoterapia (4,26,30,36,43). Sinérgicamente, Lespada et al. (47) señalaron que la disminución en el uso de tigeciclina como terapia empírica ha contribuido al aumento de la sensibilidad.

El presente estudio también pudimos observar que la colistina presentó también una alta sensibilidad (26,30,36), sin embargo, Lespada et al. (47) mencionaron que el perfil de resistencia de la colistina ha aumentado debido al uso indiscriminado de las polimixinas.

En relación al tratamiento actual, debemos recalcar el uso de ceftazidima más avibactam (45) tienen alta sensibilidad, esto atribuido a que este último compuesto farmacológico posee un anillo de avibactam que se regenera uniéndose nuevamente a otras b-lactamasas, además posee una gran capacidad inhibitoria hacia diferentes clases de enzimas (48).

3.10. LIMITACIONES

Consideramos que a pesar de la amplia búsqueda de datos y la exhaustiva recopilación de información de alta calidad científica se destacaron algunas limitaciones, primero en cuanto a los factores de riesgo las investigaciones presentaron múltiples variables, así como también en lo que respecta al perfil de susceptibilidad a los antibióticos fue difícil la compilación de resultados pues los estudios tuvieron una gran variabilidad en los métodos aplicados.

Además, es importante especificar que muchos estudios que pudieron ser incluidos en la presente revisión bibliográfica no pudieron ser consultados debido a que requerían rubros económicos altos para su acceso.

3.11. IMPLICACIONES

El incremento acelerado de la diseminación de las infecciones por EPC, representa una grave implicación en el sistema de salud pública, la resistencia de estos patógenos a los antibióticos involucra repercusiones en los pacientes aumentando su morbimortalidad, prolongación de estancia hospitalaria e incrementos de costes en tratamientos.

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. CONCLUSIONES

- De acuerdo al tipo de infección presentado en el paciente se identificó que estos tienden a presentar infección del tracto urinario y bacteriemias provocadas por EPC, de ellos el agente etiológico aislado en todas las investigaciones fue *Klebsiella Pneumoniae* y con en menor frecuencia por *Escherichia Coli* y *Enterobacter Cloacae*.
- Además en base a los resultados podemos concluir que al permanecer en áreas como UCI acrecienta de manera significativa el riesgo de contraer una infección por EPC, el mismo que se ve incrementado debido a los diferentes procedimientos invasivos a los que son sometidos estos pacientes, tal como: colocación de catéteres e inducción a ventilación mecánica, no obstante, no podemos restarle valor a otros aspectos como el uso previo de medicamentos antimicrobianos, la susceptibilidad presentada por el paciente al tener diversas comorbilidades.
- En la revisión se observa claramente que estas EPC, presentan resistencia elevada a los antibióticos betalactámicos, en especial a las cefalosporinas y en menor cantidad a los carbapenémicos (ertapenem, imipenem, meropenem), los cuales son considerados como último recurso terapéutico.
- Identificamos que la tigeciclina y colistina son los medicamentos de mayor sensibilidad para la terapia por EPC, además, una combinación que en la actualidad está dando buenos resultados es la ceftazidima-avibactam.

4.2. RECOMENDACIONES

- Elaborar protocolos para el manejo adecuado de antibióticos en infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas centrado en la epidemiología de la localidad, el mecanismo de resistencia que estos patógenos presenten y los perfiles de susceptibilidad de los mismos.

- Concientizar a la población sobre el uso adecuado de antibióticos, educación sobre normas de bioseguridad, como estrategia en el control de la resistencia bacteriana.

CAPITULO V

5. ANEXOS

Tabla de bibliografía incluida en resultados

BASE DE DATOS/ AUTOR	REVISTA	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	RESULTADO
Pubmed/ Jeong et al. (29)	Ann Lab Med Q2	2016	Corea del Sur	Prospectivo Observacional	393	En la investigación se determinó como microorganismo de mayor frecuencia a la K. Pneumoniae 45%, Enterobacter Cloacae 27,5%, Serratia Marcescens 11,7%, E. Coli 9,2% Enterobacter Aerogenes 5,3% y Citrobacter freundii 1,3%.
Pubmed / Zhang et al (30)	EBio Medicine Q1	2017	China	Estudio retrospectivo, observacional	1105	El microorganismo más frecuente es la K. Pneumoniae, a continuación E. Coli, Enterobacter Cloacae, Klebsiella oxytoca, Enterobacter aerogenes, Serratia marcescens y Citrobacter freundii.
Pubmed/ Miltgen et al (31)	Antimicrob Resist Infect Control Q1	2020	Francia	Estudio retrospectivo, observacional	53	En los 53 casos se identificaron 61 EPC, los gérmenes que predominaron fueron K. Pneumoniae (n=26, 42,6%), E. Coli (n=13, 21,3%) y E. Cloacae (n=9, 14,8%), siguiendo por C.freundi (n=6) S, marcescens (n=3).
Pubmed/ Dosil et al. (28)	Rev. Esp Quimioter Q3	2017	España	Estudio retrospectivo, observacional	197	La especie más prevalente en el estudio fue K. Pneumoniae 87,8%, E. Coli 5,6%. La infección que los pacientes presentaban generalmente era ITU (86,4%), bacteriemia (4,6%), herida (3%), úlcera (3%).

LILACS/ Brañas et al (33)	Enf. Inf. Microbiolog ía Clínica Q3	2018	España	Estudio retrospectivo, observacional	213	Se evidencio que el microorganismo con mayor frecuencia se presento es la Klebsiella pneumonia (78,9% y Enterobacter Cloacae (16,4%), seguidos del Citrobacter freundii (1,9%), Klebsiella oxytoca (0,9%) y Escherichia Coli (0,9%).
Pubmed/ Rojo et al. (14)	Rev, Esp Quimioter Q3	2018	España	Estudio de casos y controles	41	Los factores de riesgo asociados con la infección con significancia estadística fue únicamente la exposición previa a antibioticos OR:13 IC 2,40 – 70,46.
Pubmed/ Hernández et al. (32)	Journal Antimicrob chemother Jour Q1	2018	España	Estudio Controlado aleatorizado	8209	En la investigación se determinó que la población principalmente afectada fueron hombres (59,9%) con una edad promedio de 74 años, los patógenos que se encontraron fueron K. Pneumoniae 53,5%, E Coli 19,2%, Enterobacter Cloacae 11,1%.
Pubmed/ Antequera et al. (4)	Rev. Chil. Infectol Q4	2020	España	Estudio Retrospectivo de cohortes	163	La K. Pneumoniae fue aislada en un 95,1%, seguido del Enterobacter Cloacae 4,9%. El sitio de infección identificado en el estudio fue 48,4% a nivel Urinario, 19,5% respiratorio, 12,6% abdominal, 11,9% piel y tejidos blandos, endovascular asociado a catéter 3,8%, otros 3,8%. El tipo de tratamiento antibiótico definitivo empleado: en monoterapia carbapenem (8,1% n:12) aminoglucósido (18,8% n:28) tigeciclina (6,7% n:10) cotrimoxazol (6,0%) y en el tratamiento.

Pubmed/ Pintos et al (7)	Rev. Esp. Quimioterapia Q3	2020	España	Estudio retrospectivo, observacional	272	<p>Los gérmenes fueron: Klebsiella Pneumoniae (62,7%) y Enterobacter Cloacae (10,1%) seguido por Klebsiella oxytoca (8,9%) E.Coli (6,6%) y otras especies (11,7%). Existe diversos factores de riesgo entre ellos la estancia hospitalaria prolongada 29,7 días (27,9-32,2), mediana de 18 días, ingreso en la UCI de 24,4 días (21,9-27,0), realización de algún procedimiento invasivo (n:156, 89,5%, IC:5,3) dentro de los procedimientos más frecuentes se encuentra la colocación de sonda vesical (n:141, 82%), intervenidos quirúrgicamente (n:22, 8%). Los factores que intervinieron en este tipo de infecciones fueron, procedimientos previos: el sondaje vesical fue el más frecuente (31,3%), la exposición previa a antibióticos (76,1% IC:95%)</p> <p>La infección más frecuente fue la ITU (58,7), procediendo las infecciones respiratorias (14,8%), infección de piel y partes blandas (11,7%) infección intraabdominal (10,5%) , bacteriemia (16,6%).</p>
Pubmed/ De la Calle et al(26).	Int J Antimicrob Agents Q1	2018	España	Estudio retrospectivo, observacional	24	<p>Infecciones más comunes intraabdominales (29%), ITU (25%), Respiratorias (21%); siendo su perfil de sensibilidad y resistencia para las infecciones causadas por EPC: Ertapenem R:100 S:0; Ceftazidima R:95,8 ; meropenem R:25 S:45,8; Imipenem R:20,8 S:62,5; Tigeciclina R:16,7- S:50 Colistina R:5,8 S:94,1.</p>

Pubmed/ Iacchini et al (11)	Eurosurveillance Q1	2019	Italia	Estudio retrospectivo, observacional	7.632	Los resultados obtenidos en el estudio indican que el patógeno con mayor prevalencia es la Klebsiella Pneumoniae (98,1%), seguido de E. Coli (1,9%). Gran parte de las infecciones fue en catéter venoso central o periférico (23,9%), ITU (21,1%), infección primaria (20,4%) neumonía incluida la asociada con ventilación mecánica (16,1%), infecciones abdominales (12,7%) infección del sitio no quirúrgico (3,0%) infección del sitio quirúrgico (2,8%).
Pubmed/ Castagnola et al. (34)	Journal of Infection and Public Health Q2	2019	Italia	Estudio retrospectivo, observacional	71493	Los microorganismos que se aislaban con mayor frecuencia fue el Enterobacter Cloacae 31%, seguido por la K. Pneumoniae y E Coli, ambas con 28%, la K Oxytoca se encontraba en 7% y C. Freundii en un 6%,
Pubmed/ Ferranti et al (43)	New Microbiologica Q2	2018	Italia	Descriptivo, retrospectivo	221	El perfil de resistencia y sensibilidad de las infecciones por EPC: Resistencia la ceftazidima y la cefotaxima 100%, dentro de los que presentaron mayor sensibilidad tenemos Colistina 44,8%; Fosfomicina 48,3%, Amikacina: 27,6%, Tigeciclina 55,2%.
Pubmed / Perovic et al (35)	South African Medical Journal Q3	2016	Sud África	Estudio retrospectivo, observacional	1503	Indica que la enterobacteria más prevalente fue la K. Pneumoniae (60%), seguido de Enterobacter Cloacae (14%) y Serratia marcescens (6%)

Pubmed/ Schwartz et al (40)	Infection Control and Hospital Epidemiology Q1	2016	Israel	Estudio de casos y controles	319	Los factores de riesgo asociados son contacto con un paciente índice durante ≥ 3 días (OR:9,8, IC del 95%: 2,0-48,9), ventilador mecánico (OR: 4,1, IC DEL 95%: 1,4-11,9) portador de infección por otro patógeno multirresistente (OR: 2,6, IC del 95%: 1,0-7,1)
Pubmed/ Mathers et al (38)	Journal of hospital infection Q1	2020	Estados Unidos	Estudio Casos y controles	303	Los resultados indican que los factores de riesgo independientes incluyen: ventilación mecánica (OR:1,02, IC del 95%: 1,01–1,04; P = 0,005), uso de antibióticos carbapenémicos, (OR = 2,56; IC del 95%: 1,59 a 4,11; P <0,001) o inhibidores de β -lactamasa / β -lactamasa (OR = 1,69; IC del 95%: 1,28-2,24; P <0,001) o tanto (OR = 1,78; IC del 95%: 1,09-2,89; P = 0,02; P interacción = 0,006), patología torácica compleja (OR = 1,52; IC del 95%: 1,06-2,19; P = 0,02).
Pubmed/ King et al. (48)	Antimicrob Agents Chemother Q1	2017	Estados Unidos	Estudio retrospectivo, observacional	60	En el estudio se encontró que el 88% de las infecciones eran provocadas por K. Pneumoniae, 8% por E. Coli, 7% por Enterobacter ssp, 2% por Providencia Stuartii, Serratia Marcescens y K. Oxytoca.
Pubmed/ Villegas et al. (36)	Rev. Plos One Q1	2016	Estados Unidos	Estudio retrospectivo, observacional	255	Los patógenos aislado principalmente fue K. Pneumoniae 73%, seguida de Enterobacter Spp 17%, Serratia Marcescens 4%, E. Coli 2%

Scielo/ De Luna et al. (37)	Asociación Colombiana de Infectología Q3	2020	Rep. Dominicana	Estudio retrospectivo, observacional	1552	El resultado arrojó como germen de mayor prevalencia a Serratia Fantica (47,5%) K. Aerogenes, K.Pneumoniae (30,2%), Enterobacter Cloacae (24%) E. Coli (5,5%) Serratia Marcescens (0,8%)
Pubmed/ Salomão et al (27)	Emerging Infectious Diseases Q1	2020	Brasil	Estudio retrospectivo de casos y controles	304	La EPC predominante fue la K. Pneumoniae(n=99), Enterobacter Cloacae(n=2) y Escherichia Coli (n=2). Las infecciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron neumonía (37%), infección de piel y tejidos blandos (14%) e infecciones del torrente sanguíneo asociado a catéter venosos central (10%)
Scielo/ Lipari et al. (45)	Rev. Chilena de infectología Q4	2020	Argentina	Restrospectivo, observacional y descriptivo	84	Perfil de resistencia y sensibilidad a los antibióticos en las infecciones presentadas: Resistencia: Meropenem-Colistina 16,7; Meropenem; fosfomicina-amikacina 11,9; Meropenem-Colistina-fosfomicina 9,5; Ceftazidima-avibactam 9,5 ; Fosfomicina-tigeciclina 7,1; Meropenem-tigeciclina 7,1 y de sensibilidad: Ceftriaxona 40,5; Piperacilina/tazobactam 28,6; Ampicilina-Sulbactam 4,8; Amikacina 2,4; Ciprofloxacina 2,4
Pubmed/ Ovalle et al. (44)	Rev. del Instituto	2017	Colombia	Descriptivo y retrospectivo	1642	Se identificó el perfil de resistencia de acuerdo al tipo de germen: K.Pneumoniae: Ampicilina-Sulbactam 47,5; Ceftriaxona 39,4; Ceftazidima 39,1; Cefotaxima 35,5;

	Nacional de Salud Q3					Piperacilina-Tazobactam 27,8 y de la E.Coli: Trimetoprim-Sulfametoxazol 46; Ampicilina-Sulbactam 41,4; Ciprofloxacina 35,1; Ceftriaxona 24,7; Cefotaxima 20,8; Ertapenem 2,2
Pubmed/ Maldonado et al. (39)	Enf. Inf. y Microbiología Clínica Q3	2015	Colombia	Retrospectivo de casos y controles	150	Dentro de los factores analizados y estadísticamente significativos se encuentra la exposición a carbapenémicos OR 3,43 IC 1,08 – 10,87 y el antecedente de utilización de cefepima OR 6,46 IC 1,08-38,38
Lilacs/ Montúfar et al. (41)	Rev. Asoc. Colombiana de Infectología Q3	2016	Colombia	Estudio Retrospectivo	52	Destaco con su estudio que la terapia de mayor uso fue la tigeciclina con otros antibióticos 51,9%, seguida por la Colistina asociada a otros antibióticos 32,7% y con 15,4% se encontró a la tigeciclina más Colistina
Scielo/ Oliveros et al. (9)	Rev. de la Asociación Colombiana de Infectología Q3	2015	Colombia	Estudio retrospectivo, observacional	64	El patógeno aislado con mayor frecuencia corresponde a la Klebsiella Pneumoniae (64%), la Serratia Marcescens (20%) y el Enterobacter spp. (11%). El tratamiento definitivo empleado fue combinado (76,6%) aunque no presento esquema antibiótico estándar, también se usó la monoterapia (17,2%), mientras que 4 pacientes no recibieron tratamiento definitivo (6,3%) La infección que predomino fue la infección intraabdominal 83,3%, continuada de mayor a menos con infección asociada a catéter venoso central (18,8%), neumonía (15,6%), ITU

						(9,4%), bacteriemia desconocida (9,4%), infección del sitio quirúrgico (7,8%) e infección de tejidos blandos (7,8%)
Pubmed/ Gorgulho et al. (42)	Germes Q2	2020	Portugal	Estudio Retrospectivo	113	En el tratamiento solo se empleó en 54 pacientes, esto se debió sobre todo porque los pacientes fallecieron antes de recibir el tratamiento antibiótico. Se evidenció que en el 20,3% de los pacientes se utilizó. meropenem+ amikacina, seguido por 16,6% de la combinación entre meropenem + Colistina, el mismo porcentaje de paciente recibió solo meropenem, el 9,25% recibió ceftazidima + avibactam, 7,4% recibieron tratamiento a base de Colistina.
Pubmed/ Cienfuegos et al (8)	BMC Infectious Diseases Q1	2019	Colombia	Estudio prospectivo de casos y controles	338	Dentro de los factores de riesgo observaron: empleo de catéter urinario (OR 2,60, IC del 95%:1,25–5,37). La infección predominante fue la ITU (28,11%), seguida de la infección intraabdominal (21,60%), infección del sitio quirúrgico (9,47%) bacteriemia (8,88%), ITU asociada a catéter (7,40%), neumonía (6.5%) e infecciones de piel y tejidos blandos (5,9%)

BIBLIOGRAFÍA

1. Justo J, Medina J, Gil J, Jaén F, Lara A, Tejido Á. Infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un servicio de urología. Un nuevo desafío. *Actas Urol Esp.* 2018; 42(3):170-5.
2. Morrill H, Pogue J, Kaye K, LaPlante K. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect.* 2015; 2(2):1-15.
3. Marimuthu K, Venkatachalam I, Khong W, Koh T, Cherng B, Van La M, et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Among Adult Inpatients in Singapore. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(2):68-75.
4. Antequera A, Sáez C, Ciudad M, García MJ, Moyano B, Rodríguez P, et al. Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo. *Rev Chilena Infectol.* 2020; 37(3):295-303.
5. Salgado P, Rodríguez F, Garrido E. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. *Rev Esp Quimioter.* 2015; 28(1):12-5.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. [Internet]. United States; 2019 [citado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>.
7. Pintos I, Cantero M, Rubio E, Sánchez I, Asensio Á, Ramos A. Epidemiología y clínica de las infecciones y colonizaciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Quimioter.* 2020; 33(2):122-9.

8. Cienfuegos A, Ocampo A, Sierra P, Ramirez F, Restrepo C, Roncancio G, et al. Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a KPC endemic setting: a case-control and cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):830-43.
9. Oliveros A, Uribe N, Sierra P, Jaimes F, González J. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. *Infectio.* 2015; 19(2):60-6.
10. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(2):e01882-17.
11. Iacchini S, Sabbatucci M, Gagliotti C, Rossolini GM, Moro ML, Iannazzo S, et al. Bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Italy: results from nationwide surveillance, 2014 to 2017. *Euro Surveill.* 2019; 24(5):1800159.
12. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología médica.* 8th. ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
13. Jean S, Lee W, Lam C, Hsu C, Chen R, Hsueh P. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options. *Future Microbiol.* 2015; 10(3):407-25.
14. Rojo V, Vázquez P, Reyes S, Fuertes L, Cervero M. Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles. *Rev Esp Quimioter.* 2018; 31(5):427-34.
15. López L, Viñuela J, Rodríguez I, Manzano R, Candel F. Description of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolates in a Spanish tertiary hospital. Epidemiological analysis and clinical impact. *Rev Esp Quimioter.* 2019; 32(3):254-62.

16. Ye Y, Xu L, Han Y, Chen Z, Liu C, Ming L. Mechanism for carbapenem resistance of clinical Enterobacteriaceae isolates. *Exp Ther Med*. 2018; 15(1):1143-49.
17. Gilbert D, Chambers H, Eliopoulos G, Saag M, Pavia A. Guía de terapéutica antimicrobiana 2018. 48ª. ed. Madrid: Antimicrobial Therapy; 2019.
18. Durante E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(8):943-50.
19. Quintanilla M. Control de brotes por enterobacterias productoras de carbapenemasas. *Rev. chil. infectol*. 2017; 34(4):421-421.
20. Serra M. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Rev Haban cienc méd*. 2017; 16(3):402-19.
21. Troncoso C, Pavez M, Santos A, Salazar R, Barrientos L. Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia Antibiótica. *Int J. Morphol*. 2017; 35(4):1214-23.
22. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:2475067.
23. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2019; 69(7):521-8.
24. Quispe J, Ingaruca J, Castro A, Castro M, Ccoicca F, Montalvo R, et al. *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en Perú: reporte de caso y discusión de la resistencia a los antimicrobianos. *Medwave* [Internet]. 2018 [consultado 10 Ag 2020]; 18(2). Disponible en: </link.cgi/Medwave/Estudios/Casos/7191>.
25. Vera A, Barría C, Carrasco S, Lima C, Aguayo A, Domínguez M, et al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Rev. chil. Infectol*. 2017; 34(5):476-84.

26. De la Calle C, Rodríguez O, Morata L, Marco F, Cardozo C, García C, et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 53(4):520-4.
27. Salomão M, Freire M, Boszczowski I, Raymundo S, Guedes A, Levin A. Increased Risk for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Colonization in Intensive Care Units after Hospitalization in Emergency Department. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(6):1156-63.
28. Dosil M, Bischofberger C, Sáez D, García L. Epidemiología de la diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital comarcal y un hospital de media estancia en Madrid. *Rev Esp Quimioter*. 2017; 30(6):458-63.
29. Jeong S, Kim H, Kim J, Shin D, Kim H, Park M, et al. Prevalence and Molecular Characteristics of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae From Five Hospitals in Korea. *Ann Lab Med*. 2016; 36(6):529-35.
30. Zhang R, Liu L, Zhou H, Chan E, Li J, Fang Y, et al. Nationwide Surveillance of Clinical Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Strains in China. *EBioMedicine*. 2017; 19(1):98-106.
31. Miltgen G, Cholley P, Martak D, Thouverez M, Seraphin P, Leclaire A, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae circulating in the Reunion Island, a French territory in the Southwest Indian Ocean. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9(1):36-46.
32. Hernández M, Pérez B, Turrientes M, Díaz C, López N, Bonten M, et al. Characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from colonized patients in a university hospital in Madrid, Spain, during the R-GNOSIS project depicts increased clonal diversity over time with maintenance of high-risk clones. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(11):3039-43.

33. Brañas P, Gil M, Villa J, Orellana M, Chaves F. Epidemiología molecular de las infecciones/colonizaciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol.* 2018; 36(2):100-3.
34. Castagnola E, Tatarelli P, Mesini A, Baldelli I, La Masa D, Biassoni R, et al. Epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a pediatric hospital in a country with high endemicity. *J. Infect Public Health.* 2019; 12(2):270-4.
35. Perovic O, Britz E, Chetty V, Singh A. Molecular detection of carbapenemase-producing genes in referral Enterobacteriaceae in South Africa: A short report. *S Afr Med J.* 2016; 106(10):975-7.
36. Villegas M, Pallares C, Escandón K, Hernández C, Correa A, Álvarez C, et al. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. *Plos One.* 2016; 11(4):e0154092.
37. De Luna D, Sánchez J, López M, Pérez M, Cabán L, Roque Y, et al. Antibiotic resistance profile in intrahospital pediatric services at third level centers in Dominican Republic. *Infectio.* 2020; 24(2):66-70.
38. Mathers A, Vegesana K, German I, Ainsworth J, Pannone A, Crook D, et al. Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) gene acquisition and clinical outcomes across multiple bacterial species. *J. Hosp Infect.* 2020; 104(4):456-68.
39. Maldonado N, Castro B, Berrio I, Manjarrés M, Robledo C, Robledo J. Resistencia a ertapenem en 2 instituciones hospitalarias de alto nivel de complejidad: microbiología, epidemiología y factores de riesgo. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35(8):509-513.
40. Schwartz A, Braun T, Fallach N, Schwartz D, Carmeli Y, Schechner V. Risk Factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant

Enterobacteriaceae (CP-CRE) Acquisition Among Contacts of Newly Diagnosed CP-CRE Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37(10):1219-25.

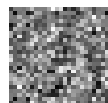
41. Montúfar F, Mesa M, Aguilar C, Saldarriaga C, Quiroga A, Builes C, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia *Infectio.* 2016; 20(1):17-24.
42. Gorgulho A, Grilo A, Figueiredo M, Selada J. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a Portuguese hospital – a five-year retrospective study. *Germes.* 2020; 10(2):95 - 103.
43. Ferranti M, Schiaroli E, Palmieri M, Repetto A, Vecchiarelli A, Francisci D, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolates resistant to last-line antibiotics in an Italian general hospital. *New Microbiol.* 2018; 41(4):274-81.
44. Ovalle M, Saavedra S, González M, Hidalgo A, Duarte C, Beltrán M. Resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas a la atención de salud, Colombia, 2012-2014. *Biomédica.* 2017; 37(4):473-85.
45. Lipari F, Hernández D, Vilaró M, Caeiro J, Saka H. Caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de bacteriemias producidas por enterobacterias resistentes a carbapenems en un hospital universitario de Córdoba, Argentina. *Rev. chil. Infectol.* 2020; 37(4):362-70.
46. Quijada P, Flores A, Labrador I, Araque M. Estudio clínico y microbiológico de la infección urinaria asociada a catéter, en los servicios de medicina interna de un hospital universitario Venezolano. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2017; 34(1):52-61.

47. Lespada M, Córdova E, Roca V, Gómez N, Badía M, Rodríguez C. Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años. *Rev Esp Quimioter*. 2019; 32(1):15-21.
48. King M, Heil E, Kuriakose S, Bias T, Huang V, El-Beyrouy C, et al. Multicenter study of outcomes with ceftazidime-avibactam in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(7): e00449-17.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **JAZMIN VIOLETA GUAÑA OCHOA** , portador(a) de la cédula de ciudadanía No. **0106769177**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"INFECCIONES PRODUCIDAS POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CABRAPENEMASAS"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 10 de Diciembre de 2020



Para verificar la autenticidad de esta firma digital, visite el siguiente enlace:

**JAZMIN
VIOLETA GUAÑA
OCHOA**

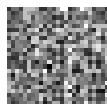
JAZMIN VIOLETA GUAÑA OCHOA

0106769177

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **FERNANDA ESTEFANIA MACERO CEVALLOS**, portador(a) de la cédula de ciudadanía No. **0106431851**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"INFECCIONES PRODUCIDAS POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CABRAPENEMASAS"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 9 de Diciembre de 2020



FERNANDA
ESTEFANIA MACERO
CEVALLOS

FERNANDA ESTEFANIA MACERO CEVALLOS
C.I.0106431851