

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA

**EFFECTIVIDAD CLÍNICA DE ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIBIOTICO  
PARA CEPAS DE GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE  
CARBAPENEMASAS AISLADAS EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE  
SÉPTICO, HOSPITALIZADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE  
LA CIUDAD DE QUITO**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA

**AUTORES: CIFUENTES LÓPEZ PAULINA  
GONZÁLEZ ROMERO DANIEL ANDRÉS**

**DIRECTOR: DR. JORGE LUIS VÉLEZ**

**DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. HUGO PEREIRA**

QUITO, 2020

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres, hermano y sobrinos, que nunca dejaron de creer en mí, nunca me dejaron caer y son el pilar fundamental en mi vida, sin ustedes no estuviera aquí.

En este camino, ha habido quienes son mi ancla al cielo, mi conciencia, mis amigos incondicionales, a ustedes también, un profundo agradecimiento.

*Paulina Cifuentes López*

Las palabras no bastarían para expresar el inmenso agradecimiento que tengo hacia mis padres, ejemplo de trabajo, dedicación y honestidad; por la tenacidad, el cariño, la paciencia y las palabras de aliento que he recibido de ustedes: *infinitamente gracias*.

A mis hermanos y a Cynthia por soportarme, por todo el apoyo brindado, somos un gran equipo; no lo habría logrado sin ustedes.

A Paulina, mi gran amiga y colega, por haberse embarcado en esta travesía conmigo, finalmente lo logramos.

A la Dra. Blanca Salcedo por haber sido incondicional durante el transcurso del proyecto.

Al Dr. Jorge Luis Vélez y al Dr. Hugo Pereira, directores científico y metodológico respectivamente, por todo el apoyo durante este proyecto.

A todos los docentes que dieron lo mejor de sí, que compartieron su conocimiento para que hoy por hoy tengamos una formación íntegra.

Al personal de los Hospitales Eugenio Espejo, Docente de Calderón y Novaclínica que siempre estuvieron prestos para colaborar y nos dieron todas las facilidades para llevar este proyecto a cabo.

*Daniel Andrés González Romero*

*Enero 2020*

## **DEDICATORIA:**

A mis sobrinos, espero inspirarlos a nunca dejarse vencer, persigan sus sueños y logren sus metas, no importa que tan grande sea la montaña, siempre tiene un punto débil.

### **¡Più Avanti!**

Pedro Bonifacio Palacios

No te des por vencido, ni aún vencido,  
no te sientas esclavo, ni aún esclavo;  
trémulo de pavor, piénsate bravo,  
y acomete feroz, ya mal herido.

Ten el tesón del clavo enmohecido  
que ya viejo y ruin, vuelve a ser clavo,  
no la cobarde estupidez del pavo  
que amaina su plumaje al primer ruido.

Procede como Dios que nunca llora;  
o como Lucifer, que nunca reza;  
o como el robledal, cuya grandeza  
necesita del agua y no la implora...

¡Que muerda y vocifere vengadora,  
ya rodando en el polvo, tu cabeza!

*Paulina C.*

*A mi familia, sin ustedes nada sería lo mismo.*

*Daniel G.*

## Contenido

<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	<b>1</b>
<b>DEDICATORIA:</b> .....	<b>2</b>
<b>Contenido</b> .....	<b>3</b>
<b>Índice de tablas y cuadros</b> .....	<b>5</b>
<b>Índice de figuras</b> .....	<b>6</b>
<b>Glosario de términos</b> .....	<b>7</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>8</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>9</b>
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>GENERALIDADES</b> .....	<b>11</b>
<b>CAPITULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2 BACTERIAS GRAM NEGATIVAS RESISTENTES A LOS CARBAPENÉMICOS</b> .....	<b>16</b>
2.2.1 ENTEROBACTERIAS .....	16
2.2.2 BACILOS GRAM NEGATIVOS NO FERMENTADORES .....	17
<b>2.3 SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA</b> .....	<b>19</b>
2.3.1 ESTUDIO DE SENSIBILIDAD .....	19
<b>2.4 ANTIBIÓTICOS Y MECANISMOS DE ACCIÓN EN INFECCIONES POR GRAM NEGATIVOS</b> .....	<b>21</b>
2.4.1 DESTRUCTORES DE LA PARED CELULAR .....	21
2.4.2 INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE PROTEINAS .....	22
2.4.3 INHIBIDORES DE LA REPLICACIONES DEL ADN .....	23
2.4.4 INHIBIDORES DE BETALACTAMASA .....	24
<b>2.5 RESISTENCIA ANTIBIÓTICA</b> .....	<b>24</b>
2.5.1 TIPOS DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA .....	24
2.5.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN GRAM NEGATIVOS .....	25
<b>2.6 TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS</b> .....	<b>29</b>
<b>CAPÍTULO III: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>33</b>

<b>3.1</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>33</b>
	OBJETIVO GENERAL	33
	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
<b>3.2</b>	<b>HIPÓTESIS:</b> .....	<b>35</b>
	HIPÓTESIS DE ESTUDIO	35
<b>3.3</b>	<b>METODOLOGÍA:</b> .....	<b>36</b>
	3.3.1 Operacionalización de variables del estudio:	36
	3.3.2 Población	39
	3.3.3 Muestra	39
	3.3.4 Criterios de inclusión y exclusión	39
	3.3.5 Tipo de estudio	41
	3.3.6 Recolección de datos	41
	3.3.7 Análisis de datos	42
	3.3.8 Aspectos bioéticos	43
	<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</b> .....	<b>44</b>
<b>4.1</b>	<b>ANÁLISIS DESCRIPTIVO</b> .....	<b>44</b>
	4.1.1 Datos demográficos y características clínicas de los participantes .....	44
<b>4.2</b>	<b>ANÁLISIS INFERENCIAL</b> .....	<b>45</b>
	<b>CAPITULO V: DISCUSIÓN</b> .....	<b>59</b>
	<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	<b>62</b>
<b>6.1</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>62</b>
<b>6.2</b>	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>63</b>
	<b>CAPITULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>65</b>
	<b>CAPÍTULO VIII: ANEXOS</b> .....	<b>72</b>
	PLANTILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	72

## Índice de tablas y cuadros

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de betalactamasas bacterianas.....	<b>27</b>
<b>Tabla 2.</b> Operacionalización de las variables.....	<b>36</b>
<b>Cuadro 1.</b> Características clínicas de los pacientes con sepsis y choque séptico por esquema de antibiótico empleado.....	<b>47</b>
<b>Cuadro 2.</b> Comparación de efectividad clínica, resolución microbiológica y mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico por valores de CIN según esquema de antibiótico.....	<b>48</b>
<b>Cuadro 3.</b> Comparación de efectividad clínica, resolución microbiológica y mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico por esquema de antibiótico según sitio de infección.....	<b>49</b>
<b>Cuadro 4.</b> Relación entre efectividad clínica y resolución microbiológica en pacientes con sepsis y choque séptico según esquema de antibiótico.....	<b>50</b>
<b>Cuadro 5.</b> Comparación de efectividad clínica y mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico por germen identificado según esquema de antibiótico.....	<b>51</b>
<b>Cuadro 6.</b> Variables predictoras de supervivencia y riesgo.....	<b>58</b>

## Índice de figuras

<b>Gráfico 1.</b> Distribución de los pacientes con sepsis y choque séptico por esquema de antibiótico empleado.....	<b>44</b>
<b>Gráfico 2.</b> Distribución de los pacientes con sepsis y choque séptico por condición final en el tiempo de supervivencia.....	<b>52</b>
<b>Gráfico 3.</b> Curva de supervivencia acumulada para pacientes con sepsis y choque séptico.....	<b>52</b>
<b>Gráfico 4.</b> Comparación de curva de supervivencia acumulada por estado patológico.....	<b>53</b>
<b>Gráfico 5.</b> Comparación de curva de supervivencia acumulada por germen identificado.....	<b>54</b>
<b>Gráfico 6.</b> Comparación de curva de supervivencia acumulada por valores de CIM.....	<b>55</b>
<b>Gráfico 7.</b> Comparación de curva de supervivencia acumulada por esquema de antibiótico.....	<b>56</b>
<b>Gráfico 8.</b> Comparación de curva de supervivencia acumulada según efectividad clínica.....	<b>56</b>
<b>Gráfico 9.</b> Comparación de curva de supervivencia acumulada según resolución microbiológica.....	<b>57</b>

## Glosario de términos

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>Antibiótico</b>	Fármaco que inhibe el crecimiento bacteriano o mata a las bacterias.
<b>Antimicrobiano</b>	Fármaco que mata o inhibe el crecimiento de un microorganismo, ej. Bacterias, hongos, o virus.
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>Bacteria</b>	Organismo unicelular ubicuo, que puede ser útil (flora intestinal, vaginal, etc) o causante de infecciones.
<b>Biofilm / biopelícula</b>	Comunidad bacteriana asentada sobre una superficie, a la cual están adheridas de forma irreversible, sujetas por un polímero extracelular
<b>Carbapenemasa</b>	Betalactamasa que permite la destrucción de carbapenémicos
<b>Carbapenémico</b>	Antibiótico del grupo de los betalactámicos
<b>Choque séptico</b>	Subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad.
<b>CIM</b>	Concentración inhibitoria mínima
<b>GRAM</b>	Tinción utilizada en microbiología para la identificación de bacterias
<b>KPC</b>	Primera enzima (betalactamasa) descubierta capaz de inhibir el efecto de los carbapenémicos, del inglés <i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i> , adoptó este nombre al haberse identificado en esta bacteria.
<b>Multidrogorresistente</b>	Germen resistente al menos a un fármaco de tres o más familias de antibióticos.
<b>PBP</b>	Penicilinas ligadoras de penicilinas/penicillin binding proteins
<b>Péptidoglucano</b>	Entramado de aminoazúcares unidos por péptidos que rodean la membrana plasmática bacteriana para darle forma y resistencia osmótica.
<b>Resistencia antibiótica</b>	Mecanismo de defensa bacteriano que evita
<b>Sensibilidad antibiótica</b>	Susceptibilidad del organismo a determinado antibiótico
<b>Sepsis</b>	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección

## RESUMEN

**Introducción:** El interés por la sepsis, la infección y el contagio de enfermedades es tan antiguo como el arte de la medicina; así pues, los libros hipocráticos ya hacen mención acerca del término sepsis para referirse al proceso de putrefacción. Aunque los avances tecnológicos y científicos nos han permitido acercarnos y dilucidar el proceso séptico y tratar las infecciones, la sepsis continua siendo la primera causa de muerte por infección tanto en países de primer mundo, como en los que se encuentran en vías de desarrollo, con una marcada tendencia al incremento, no solo en la incidencia de procesos graves, sino que también se evidencia incremento en la resistencia bacteriana; el mal uso de los antibióticos, el escaso cumplimiento de esquemas completos y la falta de desarrollo de nuevos antibióticos han permitido el desarrollo de cepas de gérmenes multidrogresistentes que rápidamente se expanden en las unidades de cuidados intensivos, donde los pacientes por sus condiciones clínicas, comorbilidades y antecedentes de uso de antibióticos son más susceptibles al desarrollo de estas infecciones.

**Objetivo:** determinar la efectividad clínica de los esquemas de tratamiento utilizados en el manejo de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos.

**Metodología:** estudio retrospectivo, inferencial, analítico, de efectividad clínica mediante comparación de proporciones y análisis de supervivencia.

**Resultados:** Se realizó el análisis de una muestra conformada por 88 pacientes con sepsis y choque séptico, ingresados en diferentes unidades de cuidados intensivos de la ciudad de Quito durante el periodo 2017 – 2018. Se observó que 32,95% recibieron tratamiento antibiótico sin carbapenémico, 44,32% tratamiento doble, donde uno de los fármacos era un carbapenémico y 22,73% tratamiento triple con un carbapenémico. La edad promedio fue de 49,61 años; 51,14% de sexo masculino y 48,86% femenino. Al comparar entre los

esquemas de antibióticos se observó diferencias significativas con p-valor 0,040, donde las proporciones de resolución microbiológica fueron de 48,72% en el grupo de esquema doble y 37,93% y 15,00% para el grupo con esquema sin carbapenémico, y el de triple terapia respectivamente. La mortalidad global fue del 56,82%; 46,15% en el grupo con esquema doble de tratamiento 55,17% en el grupo con tratamiento sin carbapenémico y 80,00% en el grupo de triple terapia antibiótica con p-valor 0,045. La no efectividad clínica y la no resolución microbiológica son variables pronósticas para la supervivencia.

## **ABSTRACT**

**Background:** Interest in sepsis, infection and the spread of diseases is as old as the art of medicine; Thus, the Hippocratic books already mention the term sepsis to refer to the process of putrefaction. Although technological and scientific advances have allowed us to approach and elucidate the septic process and treat infections, sepsis continues to be the leading cause of death by infection in both first world countries and those in the developing world, with a marked tendency to increase, not only in the incidence of serious processes, but also an increase in bacterial resistance; the misuse of antibiotics, the poor compliance with complete schemes and the lack of development of new antibiotics, have allowed the development of multi-drug resistant strains that rapidly expand in intensive care units, where patients due to their clinical conditions, Comorbidities and history of antibiotic use are more susceptible to the development of these infections.

**Objective:** to determine the clinical effectiveness of the treatment schemes used in the management of carbapenems-resistant gram-negative bacteria.

**Method:** It is an inferential, retrospective, analytical, study of clinical effectiveness by comparison of proportions and survival analysis.

**Results:** The analysis of a sample made up of 88 patients with sepsis and septic shock, admitted to different intensive care units in the city of Quito during the 2017 - 2018 period was performed. It was observed that 32.95% received antibiotic treatment without carbapenemics, 44, 32% double treatment, where one of the drugs was a carbapenemic and 22.73% triple treatment with a carbapenemic. The average age was 49.61 years; 51.14% male and 48.86% female. When comparing antibiotic schemes, significant differences were observed with p-value 0.040, where the proportions of microbiological resolution were 48.72% in the double scheme group and 37.93% and 15.00% for the group with no scheme carbapenemic, and triple therapy respectively. The overall mortality was 56.82%; 46.15% in the group with double treatment scheme 55.17% in the group without carbapenemic treatment and 80.00% in the triple antibiotic therapy group with p-value 0.045. Clinical non-effectiveness and microbiological non-resolution are prognostic variables for survival.

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

### **GENERALIDADES**

El concepto de sepsis es tan antiguo como el interés por la infección y el contagio, aunque quizá el enfoque sobre los fluidos no era del todo correcto. En los libros Hipocráticos se mencionan los términos de *sepsis*, para referirse al proceso de putrefacción y relacionado directamente con las infecciones y *pepsis* para hacer referencia a la fermentación. (Majno, 1991).

A pesar de los avances en la medicina moderna, la sepsis continúa siendo la primera causa de muerte por infección, se reporta desenlaces fatales en 1 de cada 4 casos, estudios epidemiológicos contemporáneos de países de altos ingresos sugieren altas tasas de incidencia de sepsis tratadas en hospitales, que van desde 194 por 100.000 habitantes en Australia en 2003, 580 por 100.000 habitantes en los Estados Unidos en 2006. En Alemania, la incidencia de casos de sepsis tratados en el hospital entre 2007 y 2013 aumentó de 256 a 335 casos por cada 100.000 habitantes; la proporción de pacientes con sepsis grave aumentó del 27% al 41%.

En 1992 se publicó el primer consenso del *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*, SEPSIS 1 (Bone et al., 1992), el mismo que define sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica asociada a una infección, pudiendo avanzar a hipotensión inducida por sepsis, sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción de múltiples órganos. En el estudio publicado por Kaukonen et al. en 2015 se reportó que, utilizando estos criterios en 172 pacientes a las 24 horas del ingreso a UCI, se dejó de diagnosticar uno de cada ocho con sepsis severa.

El *Sepsis Definitions Task Force*, en el 2016, (Scherag et al., 2016) publicó el consenso SEPSIS-3, que define sepsis como “una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección” y al choque séptico como “una subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad”. En el mismo año se publicó la última revisión de la Campaña de Supervivencia a la Sepsis que utiliza las definiciones de 1992 y 2001 (Shankar-Hari et al., 2016).

Aristóteles consideraba que la sepsis producía, de manera espontánea, criaturas pequeñas, con predisposición por ambientes pantanosos. Posteriormente, con el desarrollo de la tecnología y múltiples experimentos, se descubrió que la causa “invisible” del proceso infeccioso, son organismos vivos, dentro de los cuales se encuentran las bacterias, uno de los mecanismos de clasificación es la tinción de Gram, presentando diferencias por la estructura de su pared, (Majno, 1991).

Las infecciones producidas por bacterias Gram negativas multirresistentes han incrementado exponencialmente en las últimas décadas, convirtiéndose en un grave problema de salud en

todo el mundo, teniendo como factores de riesgo: estado funcional deficiente, estancia en la UCI, procedimientos invasivos, gravedad de la enfermedad subyacente y exposición previa a antibióticos incluidos carbapenémicos, fluoroquinolonas, cefalosporinas y glucopéptidos, además de la dificultad en establecer un tratamiento empírico correcto; la de mayor incidencia es la *K. pneumoniae*, que fue la primera en desarrollar carbapenemasas (2005 – 2006), aunque al momento, la enzima ha sido encontrado en todas las enterobacterias, debido a la facilidad para la dispersión de la resistencia, destacándose *Pseudomonas aeruginosa*, con elevada resistencia intrínseca y facilidad para adquirir resistencias adicionales, y *Acinetobacter baumannii*, con crecientes tasas de resistencia a los antimicrobianos (Rodríguez Camacho & Díaz García, 2014).

El crecimiento exponencial de la incidencia de infecciones por bacterias multirresistentes particularmente durante las últimas dos décadas, ha llevado a un estudio profundo de las mismas, para determinar tanto los mecanismos de resistencia, así como también las opciones terapéuticas disponibles, esto en contexto del alto costo de los tratamientos y la alta morbimortalidad que estas presentan, lo que supone un gran problema de salud pública mundial (Fariñas & Martínez-Martínez, 2013).

El problema es aún mayor cuando hablamos de infecciones por bacterias resistentes a los carbapenémicos, puesto que, al ser resistentes al último escalón de antibióticos desarrollados, habitualmente están asociadas a infecciones muy graves, con escasas opciones terapéuticas, limitadas a la asociación de varios fármacos con el fin de intentar contrarrestar la infección, y una mortalidad importante que puede llegar a sobrepasar el 30% (Kallen & Srinivasan, 2014).

El estudio de Lautenbach et al., 2014, refiere que, en promedio, los costos hospitalarios se incrementaron aproximadamente en \$251,495 al tratar infecciones de gérmenes multidrogoresistentes, con un aumento estimado de 2069 dólares por día por hospitalizaciones que se prolongan a causa de la resistencia antibiótica (Lautenbach et al., 2014). En Sudamérica la resistencia a carbapenémicos, aumentó los costos de las hospitalizaciones de 7049 a 11359 dólares en promedio posterior al aislamiento en cultivo de *P. aeruginosa* resistente a Imipenem (Hurtado, Rincón, & Padilla, 2015).

## **CAPITULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 EPIDEMIOLOGÍA**

Los bacilos gram negativos están muy relacionados con las infecciones de pacientes hospitalizados en terapia intensiva, siendo responsables de entre el 45 y 70% de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica, y entre el 20 y 30 % de las infecciones asociadas a catéteres centrales, además de otras infecciones como las urinarias o de sitio quirúrgico (Ruppé, Woerther, & Barbier, 2015).

Datos reportados por el centro de control de enfermedades (CDC, Center of Disease Control, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, indicaron que, de todos los cultivos reportados en infecciones intrahospitalarias, al menos el 20% de los patógenos presentaban algún fenotipo multirresistente, y que estos hallazgos no se limitaban únicamente a un grupo determinado de unidades hospitalarias, sino que la prevalencia de patógenos multirresistentes es ubicua. El seguimiento realizado por el mismo organismo sobre la prevalencia de *P aeruginosa* multidrogorresistente evidencia un incremento progresivo en los aislamientos de cultivos de aproximadamente el 10% por decenio, siendo este aún mayor para el grupo de las enterobacterias con una prevalencia que ha aumentado más del 100% en el mismo periodo (Cerceo, Deitelzweig, Sherman, & Amin, 2016).

La resistencia a antibióticos y en especial a carbapenémicos, así como los niveles de resistencia, representan un alto costo para los sistemas sanitarios, tanto en medicación, personal, como en estancia hospitalaria, además de un riesgo incrementado de complicaciones y de morbi-mortalidad, lo que se ha demostrado mediante estudios costo-comparativos entre pacientes con aislamientos microbiológicos por el mismo germen pero con perfiles de sensibilidad a carbapenémicos diferentes (Hurtado et al., 2015).

## **2.2 BACTERIAS GRAM NEGATIVAS RESISTENTES A LOS CARBAPENÉMICOS**

### **2.2.1 ENTEROBACTERIAS**

La familia de las enterobacterias es quizá uno de los grupos de bacterias más estudiados y de mayor importancia en la patología médica, dada su amplia distribución en la naturaleza tanto en superficies inertes, como parte de la flora habitual de animales; se asocian a múltiples enfermedades que afectan a los humanos principalmente infecciones oportunistas, siendo responsables de la mayoría de infecciones intrahospitalarias. Es una familia heterogénea, conformada por múltiples géneros de bacilos gram negativos, aunque no todos ellos son patógenos para el ser humano. Cada género y especie posee sus propias características de virulencia, así como las preferencias por el tipo de huésped al que infectan, por ejemplo, el *Vibrio cholerae* es patógeno exclusivo de humanos; pero en general las enterobacterias poseen las características estructurales habituales de todo gram negativo, es decir una pared externa de lipopolisacáridos que le provee de particular patogenicidad. Son

bacterias no esporuladas, fermentadores de glucosa, catalasa positivos y negativos a la oxidasa, con la capacidad de crecer en medios aerobios como anaerobios, puesto que son anaerobios facultativos y también algunos poseen la capacidad de movilizarse al poseer flagelos; disponen de fimbrias que le permiten adherirse a las superficies, lo que además incrementa su virulencia. Posee una gran capacidad para desarrollar resistencia a los antibióticos por múltiples mecanismos que se mencionarán más adelante (Fariñas & Martínez-Martínez, 2013).

La prevalencia exacta de las infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos no ha sido sistemáticamente evaluada, principalmente por el escaso registro que se tiene, particularmente en países en vías de desarrollo, el Reporte Global de la Organización Mundial de la Salud 2019, indica que solo 71 de sus países miembros está en posibilidades de compartir estadísticas fiables de su situación (European Centre for Disease Prevention and Control, 2019). En los Estados Unidos, se reporta alrededor de 1.3 por cada 10000 admisiones hospitalarias (Brink, 2019); y entre 2 y 7 % en las unidades de cuidados intensivos de Europa y Asia (Ruppé et al., 2015).

### **2.2.2 BACILOS GRAM NEGATIVOS NO FERMENTADORES**

Los microorganismos que pertenecen a este heterogéneo grupo de bacterias gram negativas, difieren del grupo anterior y se caracterizan principalmente y como su nombre lo indica, por su incapacidad para fermentar hidratos de carbono, por lo que no utilizan carbohidratos como fuente de energía y si los utilizan, es mediante otra vía distinta a la fermentación; son además

no esporulados. Están asociados a enfermedades graves, con compromiso vital y alta mortalidad; presentes habitualmente como patógenos oportunistas en infecciones intrahospitalarias relacionadas con el uso de dispositivos e instrumentación; con una incidencia *in crescendo* en las unidades de cuidados intensivos, su importancia radica en la facilidad para desarrollar resistencia a los antibióticos por múltiples mecanismos, la resistencia a los desinfectantes comunes y la facilidad de diseminación de paciente a paciente. Incluye varios géneros entre los que destacan por su frecuencia *Pseudomona* spp y *Acinetobacter* spp; tienen una distribución en diversas superficies, suelo, agua e incluso como parte del microbiota animal (Larrondo Muguercia, 2010).

*Pseudomona aeruginosa*: bacilo gram negativo no fermentador, con gran capacidad adaptativa para sobrevivir en cualquier superficie y para desarrollar y expresar resistencia a los antibióticos sin que las transformaciones genéticas disminuyan su virulencia, lo que la convierte en un formidable patógeno en el ambiente hospitalario. Altamente prevalente en Latinoamérica, donde los fenotipos multirresistentes han sido identificados en un 41% de los aislamientos, mientras que Europa reporta una prevalencia de 28% y Norteamérica 18% (Brink, 2019; Sidhu, Arora, & Devi, 2010).

*Acinetobacter baumannii*: patógeno no fermentador de carbohidratos asociado a infecciones nosocomiales, particularmente en pacientes con estancia hospitalaria prolongada; por ende, es casi exclusivo de aislamiento hospitalario, donde puede sobrevivir por largos periodos por su alta resistencia a los agentes desinfectantes, lo que lo convierte en un patógeno de difícil erradicación. Se caracteriza, al igual que su congénere, por su gran capacidad para desarrollar resistencia antibiótica extrema, por lo que su tasa de resistencia a carbapenémicos varía entre 40 y 70% de los aislamientos. En los Estados Unidos, se reporta una resistencia

a carbapenémicos del 47% en infecciones asociadas a catéter y 64% en infecciones de vías urinarias. En Europa la media reportada de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos aislada en cultivos de infecciones en general es del 33.4%; y en Latinoamérica, así como en otras partes del mundo estaría alrededor del 40 y el 80% (Brink, 2019; Sidhu et al., 2010).

## **2.3 SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA**

La sensibilidad antibiótica hace referencia a la susceptibilidad que tiene determinado organismo a un fármaco específico; esto se logra establecer en laboratorio a través de estudios de antibiograma, que permite la evaluación del comportamiento de un microorganismo a uno o varios antibióticos, prediciendo *in vitro* la efectividad clínica de estos, y así poder determinar la capacidad de inhibir el crecimiento del microorganismo, para posteriormente dilucidar el mejor tratamiento antibiótico para ese germen en particular.

### **2.3.1 ESTUDIO DE SENSIBILIDAD**

Los ensayos de susceptibilidad están normalizados, con el objetivo de que sean reproducibles, y se basan en métodos de difusión y de dilución.

**Métodos de difusión:** son un grupo de técnicas que se basan en la difusión del antibiótico en el agar previamente inoculado. Luego de la incubación, se mide el área de bacterias inhibidas alrededor del área impregnada por el antibiótico. Es un método cualitativo que basa la determinación de sensibilidad o resistencia en la medición del diámetro del halo sin crecimiento bacteriano alrededor del sitio impregnado por el

antibiótico, lo que representa la zona de inhibición de crecimiento, y que por tanto es directamente proporcional a la sensibilidad. Los valores medidos son posteriormente interpretados usando los criterios del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standard Institute, CLSA, por sus siglas en inglés) (Bagul & Sivakumar, 2016).

Al ser un método cualitativo, solo reporta si el germen es sensible o resistente en base a los estándares de la CLSA, más no permite definir la concentración inhibitoria mínima (CIM), valor que se obtiene únicamente mediante métodos cuantitativos.

**Métodos de dilución:** conjunto de técnicas que se basan en la dilución del fármaco, difusión de este y nuevamente dilución, con el objetivo de determinar la concentración mínima inhibitoria de un fármaco que es necesaria para inhibir el crecimiento de determinada cepa; puede realizarse en medios de cultivo tipo agar o caldo (Bagul & Sivakumar, 2016).

**Concentración inhibitoria mínima (CIM):** es la cantidad mínima de determinado antibiótico que se requiere para inhibir el crecimiento bacteriano de una cepa en específico. Se mide en microgramos por mililitro, y a parte del valor numérico reporta la sensibilidad como: “Sensible” cuando la inhibición del germen se da con CIM a dosis habituales del fármaco, “Intermedia” cuando la inhibición se alcanza con dosis máximas recomendadas del antibiótico, y “Resistente” cuando no se logra inhibir el microorganismo a dosis normalmente utilizadas. Al ser valores dependientes del antibiótico utilizado, la dosis y del organismo que se desea inhibir, los resultados de CIM no son comparables entre antibióticos o bacterias, y deben ser interpretados en función de los valores del CLSI (Rodríguez-Tudela et al., 2003).

## **2.4 ANTIBIÓTICOS Y MECANISMOS DE ACCIÓN EN INFECCIONES POR GRAM NEGATIVOS**

### **2.4.1 DESTRUCTORES DE LA PARED CELULAR**

Betalactámicos: familia de antibióticos de uso extendido a nivel universal dado su amplio espectro, excelente perfil de seguridad y variedad de presentación, tanto oral, parenteral y actualmente también inhalada. Su mecanismo de acción se basa en la destrucción de la pared celular mediante el bloqueo de las proteínas ligadoras de penicilina (PBP por sus siglas en inglés penicillin binding proteins). El anillo betalactámico del antibiótico imita la cadena peptídica D alanyl D alanina y ocupa su espacio en la PBP, impidiendo que esta sintetice nuevo peptidoglucano, lo que lleva a la disrupción de la capa externa de la bacteria y su posterior lisis (Kapoor, Saigal, & Elongavan, 2017; Piscitelli, Rodvold, & Pai, 2011).

A este grupo pertenecen las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos.

Polimixinas: se trata de un grupo de antibióticos descubiertos en la década de 1940, en la que se obtuvo cinco compuestos A, B, C, D y E, donde solo B y E se definieron de uso terapéutico, y que cayeron en el pronto desuso por su alto potencial nefrotóxico y neurotóxico. Estructuralmente están conformados por un decapeptido catiónico unido a una cadena de ácidos grasos, esto es importante al conferir una carga positiva a la molécula, que interactúa de forma electrostática con las moléculas aniónicas de la membrana externa de las bacterias gram negativas, carga negativa conferida por los lipopolisacáridos de la membrana. Esta unión ocasiona un aumento de la permeabilidad de la membrana con la consiguiente destrucción bacteriana. Actualmente, se ha retomado el uso de polimixina E o

colistina, como recurso de salvataje ante el inminente crecimiento infecciones por bacterias multirresistentes (Coria Lorenzo, Morayta Ramírez, & Gutiérrez Muñoz, 2011; Medina, Paciel, Noceti, & Rieppi, 2017).

## **2.4.2 INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE PROTEINAS**

### **2.4.2.1 Inhibidores de la subunidad 30S**

Aminoglucósidos: son moléculas que, gracias a su carga positiva pueden unirse con facilidad a la membrana externa de las bacterias para formar poros que permitan su ingreso a la misma y así alcanzar su objetivo final que es el ribosoma. Requiere condiciones aeróbicas para su desempeño, pues para atravesar la membrana citoplásmica requiere transporte activo y oxígeno; por estas condicionantes tiene muy poca actividad contra bacterias anaeróbicas. Finalmente actúa con el ácido ribonucleico (ARN) de la subunidad 30S ribosomal causando errores de lectura y terminación temprana de la traducción del ARN mensajero bacteriano (Hilal-Dandan & Brunton, 2015; Kapoor et al., 2017).

Tetraciclinas: también actúan a nivel de la subunidad 30 S ribosomal, impidiendo la unión del ARN de transferencia al sitio A ribosomal, y de esta forma el inicio de la traducción del mismo. Familia de fármacos conformado por 3 grupos:

Grupo I o primera generación, con mala absorción y poco lipofílicos, a este pertenecen la tetraciclina, oxitetraciclina, y metaciclina.

Grupo II, mejor tolerados que los previos, presentan mejor absorción y son entre tres y cinco veces más lipofílicos, la minociclina y doxiciclina son los fármacos de esta generación.

Grupo III, última generación, a este grupo pertenecen la tigeciclina y las aminometilciclinas, que son fármacos de mayor espectro y más resistentes que las moléculas previas (Kapoor et al., 2017; Mella & Muñoz, 2009).

#### 2.4.2.2 Inhibidores de la subunidad 50S

Macrólidos: inhiben de manera temprana la translocación proteica al modificar las secuencias ribosómicas de la subunidad 50S, lo que resulta en una terminación prematura e incompleta de cadenas peptídicas (Hilal-Dandan & Brunton, 2015; Kapoor et al., 2017).

#### **2.4.3 INHIBIDORES DE LA REPLICACIONES DEL ADN**

Quinolonas: inhiben la girasa del ácido desoxirribonucleico bacteriano, que es necesaria para el corte de la doble cadena de ADN y reparación de la misma durante la replicación y transcripción. Inhiben además la topoisomerasa IV necesaria para desenrollar el ADN durante la replicación (Hilal-Dandan & Brunton, 2015; Kapoor et al., 2017).

#### **2.4.4 INHIBIDORES DE BETALACTAMASA**

Ligadores irreversibles de las betalactamasas bacterianas, si bien por sí solos son de escasa actividad antimicrobiana, su función es inactivar las betalactamasas para evitar la destrucción de los betalactámicos y que estos cumplan con su función bactericida (Hilal-Dandan & Brunton, 2015).

#### **2.5 RESISTENCIA ANTIBIÓTICA**

La resistencia bacteriana a los antibióticos consiste en diversos mecanismos de defensa desarrollados para antagonizar los efectos del agente antimicrobiano; se ha desarrollado desde el mismo momento en que se empezaron a utilizar antibióticos, lo que llevó al desarrollo de diferentes agentes, con el subsecuente incremento progresivo de la resistencia, por lo que se podría decir que está directamente relacionada con el inadecuado e innecesario uso de antibióticos, lo que actualmente complica el tratamiento de infecciones originadas por estos microorganismos, convirtiendo la resistencia antibiótica en un serio problema de salud pública a nivel mundial (Cesur & Demiröz, 2013) .

##### **2.5.1 TIPOS DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA**

**Natural o Intrínseca:** causada por las características propias y naturales de la estructura bacteriana, y no está relacionada con el uso de antibióticos, ni tampoco es hereditaria.

**Adquirida:** dada por cambios en la configuración genética de la bacteria, está relacionada al uso de antibióticos, y se desarrolla a partir de una exposición previa, por lo que pudo ser sensible a dicho fármaco con anterioridad. Esta se desarrolla por medio de estructuras celulares como los plásmidos y los transposones.

**Cruzada:** se presenta cuando un microorganismo es resistente a determinado antibiótico, pero existe otro, de estructura o mecanismo de acción similar, al cual también desarrolla resistencia por las características parecidas entre ambos.

## **2.5.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN GRAM NEGATIVOS**

2.5.2.1 **CAMBIOS EN LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA:** desarrollada mediante la disminución de las porinas, que son el mecanismo de difusión utilizado por los betalactámicos y las quinolonas. Las porinas se encuentran en la membrana externa de las bacterias gram negativas y su descenso previene la acumulación antimicrobiana, la unión con las PBP, y con ello evita la lisis de la pared (Peterson & Kaur, 2018; Troncoso, Pavez, Santos, Salazar, & Barrientos Díaz, 2017)

2.5.2.2 **BOMBAS DE EFLUJO:** se trata de proteínas presentes en la membrana citoplasmática, que se encargan de sacar de forma activa el antibiótico antes de que este alcance su objetivo, evitando la concentración intracelular del mismo. Todos los antibióticos pueden ser inactivados por las bombas de eflujo, excepto

las polimixinas. Existen bombas de eflujo específicas, así como también otras capaces de movilizar diferentes grupos de antibióticos (Kapoor et al., 2017; Peterson & Kaur, 2018).

2.5.2.3 **MODIFICACIÓN DE LA MOLÉCULA DIANA:** previene la unión del fármaco con el sitio diana; dado que los fármacos actúan en lugares específicos, mínimos cambios de la molécula objetivo ocasionan alteraciones importantes en la unión antibiótica (Nikaido, 2009; Troncoso et al., 2017).

**Alteraciones de las subunidades 30S y 50S ribosomal:** confieren resistencia a los antibióticos que alteran la síntesis proteica: macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas.

**Alteración de las PBP:** la modificación de la estructura de las proteínas ligadoras de penicilina llevan al descenso de la afinidad por los antibióticos betalactámicos.

**Mutación de la ADN girasa y la topoisomerasa IV:** mecanismo de resistencia mediante la modificación genética de las dos enzimas, que lleva al desarrollo de resistencia a las fluoroquinolonas.

2.5.2.4 **INACTIVACIÓN DE ANTIBIÓTICOS:** mecanismo de resistencia mediante el desarrollo de enzimas que inactivan determinados de antibióticos (Bush & Jacoby, 2010; Nikaido, 2009)

**Betalactamasas:** grupo de enzimas que se encargan de hidrolizar de forma temprana los antibióticos betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos.

Existen cientos de betalactamasas descritas que han sido agrupadas según la clasificación de Ambler y la clasificación de Bush y Jacoby en 2009. Las carbapenemasas ocurren dentro de tres de las cuatro clases de la clasificación de Ambler, las primeras descritas fueron metaloenzimas de clase B (Nueva Delhi), las de clase A se basan en serina, fueron identificadas en *K. pneumoniae* y posteriormente llamadas KPC, y las de clase D basadas en serina, siendo las más clásicas de tipo oxa producidas por *Acinetobacter*. (Karam, Chastre, Wilcox, & Vincent, 2016)

**Tabla 1. Clasificación de betalactamasas bacterianas**

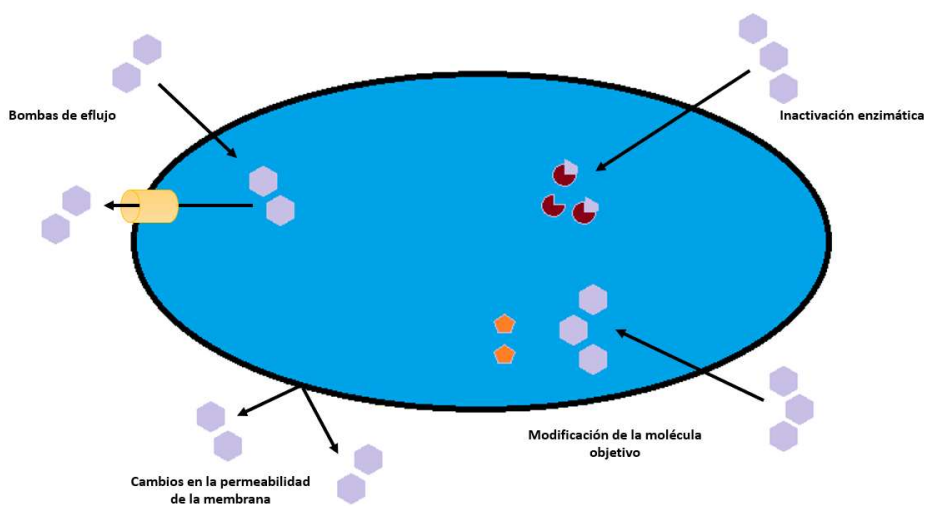
Ambler	Bush - Jacoby	Sustrato	Enzimas representativas
<b>A</b>	2a	Penicilinas	PC1
	2b	Penicilinas, cefalosporinas	TEM-1; TEM-2; SHV-1
	2be	Cefalosporinas de espectro extendido, monobactams	TEM-3; SHV-2; CTX-M-15; PER-1; VEB-1
	2br	Penicilinas	TEM-30; SHV-10
	2ber	Cefalosporinas de espectro extendido, monobactams	TEM-50
	2c	Carbenicilina	PSE-1; CARB-3
	2ce	Carbenicilina, cefepime	RTG-4
	2e	Cefalosporinas de espectro extendido	CepA
	2f	Carbapenémicos	KPC-2; IMI-1; SME-1
<b>B</b>	3a	Carbapenémicos	IMP-1; VIM-1; CcrA; IND-1

	3b	Carbapenémicos	L1; CAU-1; GOB-1; FEZ-1
<b>C</b>	1	Cefalosporinas	E. coli AmpC; P99; ACT-1; CMY-2; FOX-1; MIR-1
	1e	Cefalosporinas	GC1; CMY-37
<b>D</b>	2d	Cloxacilina	OXA-1; OXA-10
	2de	Cefalosporinas de espectro extendido	OXA-11; OXA-15
	2df	Carbapenémicos	OXA-23; OXA-48

Modificado de Bush & Jacoby, 2010

**Enzimas modificantes de aminoglucósidos:** *AGE's*, *aminoglycoside modifying enzymes*, por sus siglas en inglés; reducen la afinidad por la molécula objetivo, impidiendo la unión con la subunidad 30S ribosomal (Nikaido, 2009).

### Mecanismos de resistencia comunes empleados por las bacterias gram negativas



Modificado de Cerceo et al., 2016

## **2.6 TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS**

La selección del esquema de tratamiento para bacterias resistentes a carbapenémicos sigue representando un reto en contexto de la gran variabilidad genómica que pueden presentar las carbapenemasas, las condiciones clínicas de los pacientes, sus fallos orgánicos y la disponibilidad limitada de antibióticos, así como la farmacocinética y farmacodinámica que puede estar alterada en pacientes en estado crítico al cual casi siempre se asocian estas infecciones (Doi, 2019). Los pacientes que se encuentran hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo presentan factores de riesgo que facilitan la aparición de cepas bacterianas resistentes a carbapenémicos, de los cuales se ha visto que la intensidad y la duración de la terapia previa con antibióticos, son las variables más importantes para el desarrollo de resistencias, (Kritsotakis, Tsioutis, Roumbelaki, Christidou, & Gikas, 2011).

Los primeros estudios sobre tratamiento de enterobacterias resistentes a carbapenémicos se enfocaron en comparar la efectividad clínica de la monoterapia versus la terapia combinada, siendo esta segunda la que demostró superioridad estadística, pero con escasa calidad de evidencia (Durante-Mangoni, Andini, & Zampino, 2019). Múltiples estudios (George L Daikos et al., 2009; Petrosillo, Giannella, Lewis, & Viale, 2013; Qureshi et al., 2012; Tumbarello et al., 2012) demostraron que las tasas de mortalidad media fueron de 49,1 y 18,3% entre los pacientes con monoterapia vs terapia combinada, respectivamente; de esta forma las recomendaciones terapéuticas a comienzos de la década pasada se resumían en 3 posibilidades: 1) terapia de primera línea (meropenem, fluoroquinolonas, aminoglucósidos) a altas dosis, el inconveniente son los efectos adversos de las dosis necesarias, 2) antibióticos de segunda línea (polimixina E, tigeciclina, gentamicina, fosfomicina) pero presentan

mayores efectos adversos y limitación en ciertos sitios anatómicos, y 3) combinación de las 2 primeras estrategias, esperando sinergismo, disminuyendo las dosis y efectos adversos; considerando estas limitaciones, la mayor parte de tratamientos son combinados, sin tener un esquema específico, sino según el criterio clínico o epidemiológico, además de la MIC para carbapenémicos. Por lo que la recomendación basada en la evidencia disponible sugería la administración de al menos 2 fármacos que tengan actividad *in vitro*, sin especificarse combinaciones eficaces o si deben o no incluir carbapenémicos (Durante-Mangoni et al., 2019).

En un estudio observacional realizado en Grecia, se determinó que los pacientes con cepas productoras de carbapenemasas que recibieron carbapenémicos en combinación con otros agentes activos, tuvieron una tasa de mortalidad del 19,3% cuando la CIM fue  $\leq 8$   $\mu\text{g/ml}$ , versus 35.5% con CIM  $> 8$   $\mu\text{g/ml}$  (Akova, Daikos, Tzouvelekis, & Carmeli, 2012; Karam, Chastre, Wilcox, & Vincent, 2016). Tumbarello et al., 2012 reporta que las tasas de mortalidad aumentaron con MIC para meropenem mayor a 4 mg/l, sin embargo, las combinaciones de meropenem todavía estaban asociadas con disminución en la mortalidad con MIC 16 mg / l (35%), sugiriendo un beneficio residual con el uso de carbapenémicos incluso con CIM hasta de 32 mg/l (2).

En otro estudio del mismo autor, (Tumbarello et al., 2015), se concluye que los regímenes que incluyen meropenem pueden proporcionar beneficios si la CIM  $\leq 8$  mg/L para KPC, pero no se vieron beneficios con CMI mayor a 32 mg / L.

Estudios previos, realizados principalmente en países de primer mundo, han demostrado que la terapia antibiótica combinada de carbapenémicos con otros agentes, disminuye la

mortalidad, pero esta varía conforme el punto de corte de la concentración mínima inhibitoria (Karam et al., 2016); sin embargo, las combinaciones de meropenem todavía están asociadas con disminución en la mortalidad inclusive en cepas con MIC de hasta 16 mg / l, lo que sugiere una reducción de la mortalidad inclusive con MICs elevadas (Tumbarello et al., 2012).

La reciente publicación de Suay-García & Pérez-Gracia en 2019 hace referencia a las nuevas propuestas terapéuticas. El uso de “doble carbapenémicos” en la dosis inicial, donde ertapenem cumple un rol de señuelo, ya que tiene más afinidad por las carbapenemasas, permitiendo que una infusión continua de meropenem de 2 gramos cada 8 horas, alcance las concentraciones plasmáticas adecuadas, lo que ha reportado efectividad en más del 70% de los casos analizados. Se menciona también que la tigeciclina se plantea como molécula activa en los regímenes antibióticos contra enterobacterias resistentes a carbapenémicos, aunque se sugiere el uso de dosis más elevadas, 20 mg de carga seguidos de 100 mg cada 12 horas, que han dado mejores resultados que las dosis estándar (Durante-Mangoni et al., 2019).

Las propuestas antibióticas recientemente aprobadas para el tratamiento de enterobacterias resistentes a los carbapenémico se han enfocado en la combinación de un betalactámico con un inhibidor de betalactamasa, así tenemos actualmente en el mercado: ceftazidima/avibactam que es activo contra betalactamasas del grupo A, C y D de ambler y meropenem/vaborbactam resistente a betalactamasas del grupo A y C; aunque los estudios aún son escasos, la evidencia refiere una mortalidad entre el 9 y 15% para estos nuevos fármacos en comparación a más del 30% con otros fármacos, incluido colistin (Suay-García & Pérez-Gracia, 2019).

Han sido aprobados además un nuevo aminoglucósido y una fluorociclina. La plazomicina, es un aminoglucósido de última generación que es activo frente a enzimas modificadoras de aminoglucósidos, con excelente actividad contra carbapenemasas tipo KPC, aunque no contra metalobetalactamasas; aunque no se sugiere su uso como monoterapia, por su perfil farmacológico y su baja toxicidad renal podría ser una opción terapéutica para las enterobacterias con resistencia extendida. Su actividad contra *P. aeruginosa* y *A. baumannii* es similar a la de otros aminoglucósidos (Doi, 2019). La eravaciclina, es una tetraciclina con potenciales ventajas sobre la tigeciclina, dado que su perfil farmacológico presenta mejor actividad antibacteriana, excelente biodisponibilidad por vía oral, pocas interacciones farmacológicas y tiene actividad sobre el biofilm; su espectro de acción es contra gram positivos, anaerobios y gram negativos resistentes a carbapenémico incluida *A. baumannii* y *S. maltophilia*, no para *P. aeruginosa* (Durante-Mangoni et al., 2019).

Otras moléculas se encuentran en estudio, que de igual forma basan su eficacia en la actividad de los inhibidores de betalactamasas, relebactam, zidebactam, nacubactam así como combinaciones con otros betalactámicos se encuentran en diferentes fases de estudio (Doi, 2019; Suay-García & Pérez-Gracia, 2019).

## **CAPÍTULO III: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es el esquema de polimixina E más carbapenémico más efectivo que las terapias triples, cuádruples y que no incluyen carbapenémicos, para tratamiento de enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos en pacientes con sepsis y choque séptico hospitalizados en las unidades de Cuidados Intensivos de la ciudad de Quito?

### **3.1 OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

- Identificar si el esquema de polimixina E más carbapenémico es más efectivo que las terapias triples, cuádruples y que no incluyen carbapenémicos, para el tratamiento de enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos en pacientes con sepsis y choque séptico, hospitalizados en UCI de la ciudad de Quito

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir la variabilidad de la efectividad clínica de los diferentes esquemas antibióticos prescritos para el tratamiento de enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos.
- Identificar el perfil de sensibilidad a antibióticos de enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos a través de la medición de la concentración inhibitoria mínima.
- Establecer si existe descenso de la efectividad clínica de los tratamientos, basados en los cortes de concentración inhibitoria mínima.
- Definir efectividad clínica de los esquemas antibióticos con base en el sitio de infección.
- Analizar la mortalidad tomando en cuenta comorbilidades y nivel de resistencia antibiótica mediante el resultado de antibiograma.
- Establecer sobrevivencia al mes de alta de UCI en pacientes con respuesta clínica al tratamiento antibiótico administrado.
- Comparar efectividad clínica con resolución microbiológica mediante la negativización de cultivos.
- Comparar los resultados, tanto de efectividad clínica, como de mortalidad entre los grupos de enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos

### **3.2 HIPÓTESIS:**

#### **HIPÓTESIS DE ESTUDIO (H1)**

El esquema antibiótico de polimixina E más carbapenémico es más efectivo que las terapias triples, cuádruples y que no incluyen carbapenémicos, para el tratamiento de enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos en pacientes con sepsis y choque séptico, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de la ciudad de Quito.

### 3.3 METODOLOGÍA:

#### 3.3.1 Operacionalización de variables del estudio:

Tabla 2: Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	UNIDAD DE MEDIDAD	INDICADOR
<b>EFFECTIVIDAD CLÍNICA</b>	Mejoría del estado clínico del paciente dado por uno o más del siguiente: normalización del conteo leucocitario, eutermia más de 48 horas, descenso del 50% o más de valor inicial de procalcitonina a las 72 horas de iniciado el tratamiento.	Nominal dicotómica	1= SI; 2= NO	FRECUENCIA PORCENTAJE
<b>GERMEN AISLADO</b>	Bacteria identificada mediante cultivo	Nominal politómica	1= Klebsiella pneumoniae; 2= Acinetobacter baumannii; 3= Pseudomona aeruginosa; 4= Enterobacter cloacae; 5= Escherichia coli; 6= Citrobacter freundii; 7= Raoultella planticola	FRECUENCIA PORCENTAJE
<b>RESOLUCIÓN MICROBIANA</b>	Resultado de cultivos sin crecimiento bacteriano, o con presencia de otra bacteria distinta a la resistente a carbapenémicos	Nominal dicotómica	1= SI; 2= NO	FRECUENCIA PORCENTAJE

<b>CONDICIÓN DE EGRESO</b>	Condición de alta del servicio	Nominal dicotómica	1=VIVO; 2=MUERTO	FRECUENCIA
<b>SOBREVIDA 28 DÍAS</b>	Estado a los 28 días del día de diagnóstico	Nominal dicotómica	1=VIVO; 2=MUERTO	FRECUENCIA
<b>SOBREVIDA 3 MESES</b>	Estado a los 90 días del día de diagnóstico	Nominal dicotómica	1=VIVO; 2=MUERTO	FRECUENCIA
<b>ESTADO PATOLÓGICO</b>	Estado de disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia	Nominal dicotómica	1= SEPSIS; 2= CHOQUE SÉPTICO	FRECUENCIA PORCENTAJE
<b>ESQUEMA ANTIBIÓTICO UTILIZADO</b>	Combinación de antibióticos utilizada para el tratamiento de bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas.	Nominal politómica	1= polimixina e + carbapenémico 2= polimixina e + carbapenémico + tigeciclina 3= polimixina e + carbapenémico+ aminoglucosido 4= polimixina e + carbapenémico + tigeciclina + amikacina 5= polimixina + carbapenémico + quinolona; 6= polimixina + carbapenémico + sulbactam; 7= esquema sin carbapenémico; 8= esquema con carbapenémico sin polimixina	FRECUENCIA PORCENTAJE

<b>CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CIM)</b>	Concentración mínima de un antibiótico requerida para impedir el crecimiento de un inóculo de 10 (5) UFC/ml en fase de crecimiento tras la incubación de una noche	Ordinal dicotómica	1= mayor de 8; 2= mayor de 16	FRECUENCIA PORCENTAJE
<b>RESISTENCIA ANTIBIÓTICA</b>	Capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico	Ordinal dicotómica	1= CIM BAJA; 2= CIM ALTA	FRECUENCIA PORCENTAJE
<b>SITIO DE INFECCIÓN</b>	Lugar de aislamiento de las bacterias productoras de carbapenemasas	Nominal Politómica	1= Pulmonar; 2=Urinario; 3=Abdominal; 4=Sangre; 5=Otros	FRECUENCIA PORCENTAJE
<b>FALLO ORGÁNICO</b>	Evaluación de gravedad de un enfermo en base a la desviación de sus constantes fisiológicas, medida mediante el APACHE	Ordinal dicotómica	1= APACHE mayor a 8 2= APACHE menor a 8	FRECUENCIA PORCENTAJE
<b>COMORBILIDADES</b>	Presencia de las comorbilidades previas del sujeto	Nominal politómica	1=HTA 2=DM 3=IAM 4=Otros 5=Ninguno	FRECUENCIA PORCENTAJE
<b>EDAD</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona	Cuantitativa discreta	AÑOS	MEDIA, MEDIANA, MODA, DE
<b>SEXO</b>	Genotipo al nacer	Nominal dicotómica	1=FEMENINO; 2=MASCULINO	FRECUENCIA PORCENTAJE

*Realizado por los autores*

### **3.3.2 Población**

La población del estudio hace referencia a pacientes adultos, mayores de 18 años, que fueron hospitalizados en UCI, y que durante su estancia desarrollaron sepsis o choque séptico por infecciones producidas por bacilos gram negativos no fermentadores o enterobacterias resistentes a carbapenémicos evidenciada mediante cultivo cuantitativo con su respectivo antibiograma reportado en cualquier momento durante su estancia en UCI.

### **3.3.3 Muestra**

Para el desarrollo de este estudio, se incluyeron a todos los pacientes con sepsis y choque séptico que presentaron infecciones por gérmenes resistentes a carbapenémicos y que fueron hospitalizados en las unidades de terapia intensiva de la ciudad de Quito, tanto públicas como privadas, de los hospitales *Carlos Andrade Marín*; *Eugenio Espejo*, *General Docente de Calderón* y *Novaclínica Santa Cecilia* durante 2 años (2017 - 2018), y que puedan ser localizados para seguimiento y determinar la supervivencia mediante contacto con el paciente por cualquier medio. La muestra quedó conformada por 88 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión

### **3.3.4 Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos de la ciudad de Quito.

- Pacientes con cultivos positivos para bacilos gram negativos no fermentadores o enterobacterias productoras de carbapenemasas, que hayan sido reportados en cualquier momento durante su estancia en UCI, desde su ingreso hasta el alta.
- Pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico
- Pacientes infectados por bacilos gram negativos no fermentadores o enterobacterias productoras de carbapenemasas identificados por cultivo.
- Pacientes cuyo esquema antibiótico combinado incluya polimixina E.
- Pacientes con antibiograma que reporte concentración mínima inhibitoria para carbapenémicos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con sepsis y choque séptico secundarias a infecciones producidas por gérmenes distintos de productores de carbapenemasas.
- Pacientes sin constancia de cultivos positivos para gérmenes resistentes a carbapenémicos.
- Pacientes cuyo reporte de cultivo no indique el nivel de concentración inhibitoria mínima.
- Pacientes en quienes no se pueda dar seguimiento a los 28 días por ningún medio.
- Pacientes colonizados, es decir, pacientes con cultivos positivos de aspirado traqueal u orina, que reporten crecimiento de enterobacterias o bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos con contaje menor a  $1 \times 10^5$  UFC, aunque hayan recibido antibioticoterapia

### **3.3.5 Tipo de estudio:**

Estudio analítico retrospectivo, de comparación de efectividad clínica mediante comparación de proporciones y análisis de supervivencia.

### **3.3.6 Recolección de datos**

Los datos se recogieron mediante una tabla diseñada con este objetivo, misma que se anexa al final; al ser un estudio bifásico, tuvo una fase de recolección de información a partir de una base de datos previa, que fue creada en base a la revisión de las hojas frontales y epicrisis de los pacientes de las unidades de cuidados intensivos participantes, y de los años a ser evaluados; una segunda fase, de tipo prospectivo, de seguimiento para determinar desenlace primario (condición de egreso).

La información que se utilizó es de tipo demográfico, para determinar las características de la población; escalas de gravedad al ingreso (APACHE; SOFA); diagnósticos de ingreso; sitio de infección, así como germen identificado con su respectivo antibiograma para poder obtener la CIM (concentración mínima inhibitoria) de los carbapenémicos; así como también el esquema antibiótico que se estableció. Para el análisis de supervivencia se identificó la condición del paciente al momento del egreso del servicio de terapia intensiva, o en su defecto el día de fallecimiento, contado a partir del día del registro del diagnóstico, seguimiento hasta el día 90.

### 3.3.7 Análisis de datos:

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS versión 25, para lo cual se empleó estadísticas descriptivas, utilizando cuadros y gráficos representando los valores absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas.

En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para comparar las características clínicas de los pacientes con sepsis y choque séptico por esquema de antibióticos, en este sentido para las variables categóricas se aplicó la prueba chi cuadrado, prueba exacta de Fisher o razón de verosimilitudes, dependiendo de las frecuencias esperadas y la dimensión de la tabla de contingencia, para las variables cuantitativas dado que no pasaron las pruebas de normalidad se empleó la prueba de Kruskal Wallis para comparar más de dos medias.

Se realizó análisis de supervivencia comparando las curvas mediante prueba Log Rank (Mantel-Cox), y como análisis multivariado la regresión de Cox

La significancia estadística para comparar proporciones y medias se estableció para p-valor  $<0,05$ ; el Hazard Ratio (HR) se consideró significativo observando los límites del intervalo de confianza del 95%, donde se consideró factor de riesgo si el límite inferior  $>1$

### **3.3.8 Aspectos bioéticos**

Si bien el proyecto de investigación involucra indirectamente sujetos humanos, los riesgos a los que se exponen los participantes durante el estudio son nulos, puesto que se utilizó la información de los cultivos que fueron obtenidos durante su tratamiento en la unidad de cuidados intensivos, de esta forma, la investigación en ningún momento modifica, cambia o determina una actitud terapéutica, por lo que no tiene un impacto directo sobre los mismos. La confidencialidad de la información se garantizará mediante la generación de un código que se utilizará para el manejo de datos durante su análisis.

Para la realización del presente estudio se obtuvo la aprobación y autorización de las autoridades respectivas, así como de los comités de ética de las unidades participantes.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

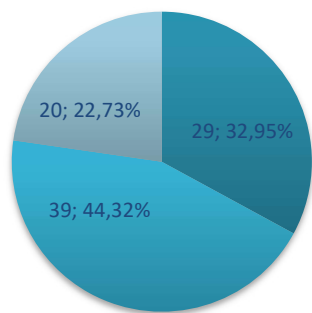
### 4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

#### 4.1.1 Datos demográficos y características clínicas de los participantes

Para analizar si el esquema doble de polimixina E más carbapenémico es más efectivo que las terapias triples, y que no incluyen carbapenémicos en el tratamiento de enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos, se recolectó información de 88 pacientes con sepsis y choque séptico, ingresados a las UCI de los hospitales Carlos Andrade Marín; Eugenio Espejo, General Docente de Calderón y Novaclínica Santa Cecilia de la ciudad de Quito durante el periodo 2017 – 2018.

De los 88 pacientes analizados se observó que 32,95% recibieron esquema de antibiótico sin carbapenémico, 44,32% tratamiento doble, que incluía carbapenémico y 22,73% tratamiento triple, donde uno de los fármacos era carbapenémico. **(ver gráfico 1)**

**Gráfico 1.** Distribución de los pacientes con sepsis y choque séptico por esquema de antibiótico empleado.



■ Sin CBP ■ Doble con CBP ■ Triple con CBP

Nota: CBP= Carbapenémico.

Fuente: Hospitales participantes, elaboración de los autores.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes con sepsis y choque séptico tratados bajo los distintos esquemas se observó lo siguiente:

La edad promedio fue de 49,61 años; 51,14% correspondía al sexo masculino y 48,86% al femenino; para estas variables demográficas no se observó diferencias en los distintos esquemas de antibióticos.

El 53,41% de los pacientes presentaron comorbilidades, siendo las más frecuentes: hipertensión arterial 27,66% y diabetes mellitus 10,67%.

#### **4.2 ANÁLISIS INFERENCIAL**

En cuanto al estado patológico, 63,64% de los participantes presentaron choque séptico y 36,36% sepsis; al comparar el estado patológico por esquema de antibiótico se observó diferencias significativas con p-valor 0,032, donde las proporciones de sepsis fueron 51,72% en pacientes que recibieron esquema sin carbapenémico; 35,90% en pacientes con tratamiento doble con carbapenémico y 15% en pacientes con tratamiento triple con carbapenémico; mientras que las proporciones de choque séptico fueron 48,28% en los paciente que recibieron esquema sin carbapenémico, 64,10% en pacientes con esquema doble y 85% en los pacientes que recibieron triple terapia. Sobre la localización de la infección esta se observó de manera predominante en el pulmón 73,86%, con menor frecuencia se observó en sangre 7,95%, urinario y abdominal cada una con 6,82%, y otras zonas 4,55%.

Para los predictores de mortalidad se observó para APACHE II 7,95% de los pacientes con puntaje <8 y 92,05%  $\geq$  8, no observándose diferencias significativas en los diferentes grupos de esquemas de antibióticos; para el score SOFA la media general fue de 9,07, observándose diferencias significativas en los esquemas de antibióticos con p-valor 0,026, siendo las

medias de 9,17 en el grupo sin carbapenémico, 8,05 en el grupo de esquema doble y 10,9 en el grupo que recibió triple terapia, las comparaciones por pares mostraron que las diferencias fueron entre el esquema doble vs esquema triple, ambos grupos incluyeron en su esquema un carbapenémico.

La Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) a carbapenémicos fue  $\geq 16$  en el 84,09% de los pacientes, no presentando diferencias significativas en relación al esquema de antibiótico.

Entre los gérmenes identificados se observó con mayor frecuencia *Klebsiella pneumoniae* 35,23%, seguido de *Pseudomona aeruginosa* 32,95% y *Acinetobacter baumannii* 24,14%; otros gérmenes representaron 5,68%. No se observó diferencias entre los esquemas de antibióticos utilizados.

La efectividad clínica fue del 50%, al comparar entre los distintos esquemas de antibióticos no se observó diferencias significativas; por otra parte, la resolución microbiológica fue de 37,50%; al comparar entre los esquemas de antibióticos se observó diferencias significativas con p-valor 0,040, donde las proporciones de resolución microbiológica fueron de 37,93% para el grupo con esquema sin carbapenémico, 48,72% en el grupo de esquema doble y 15,00% en el grupo de triple terapia.

La mortalidad global fue del 56,82%, la misma presentó diferencias al comparar entre los esquemas de antibióticos con p-valor 0,045, siendo la mortalidad de 55,17% en el grupo que recibió tratamiento con esquema sin carbapenémico, 46,15% en el grupo con esquema doble de tratamiento y 80,00% en el grupo de triple terapia antibiótica.

**Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes con sepsis y choque séptico por esquema de antibiótico empleado.**

Características clínicas	Total	Esquema			p-valor
		Sin CBP	Doble con CBP	Triple con CBP	
Edad años (media (DE)) <sup>1/</sup>	49,61 (18,45)	47,45 (20,89)	51,18 (17,15)	49,7 (17,74)	0,755
Sexo (n (%)) <sup>2/</sup>					
Masculino	45 (51,14%)	17 (58,62%)	18 (46,15%)	10 (50,00%)	0,592
Femenino	43 (48,86%)	12 (41,38%)	21 (53,85%)	11 (50,00%)	
Comorbilidades (n (%)) <sup>2/</sup>					
Sí	47 (53,41%)	15 (51,72%)	23 (58,97%)	9 (45,00%)	0,581
No	41 (46,59%)	14 (48,28%)	16 (41,03%)	11 (55,00%)	
Tipo de comorbilidad (n (%)) <sup>2/</sup>					
HTA	13 (27,66%)	3 (20,00%)	8 (34,78%)	2 (22,22%)	0,128
DM	5 (10,67%)	4 (26,67%)	0 (0,00%)	1 (11,11%)	
Otras	29 (61,70%)	8 (53,33%)	15 (65,22%)	6 (66,67%)	
Estado patológico (n (%)) <sup>2/</sup>					
Sepsis	32 (36,36%)	15 (51,72%)	14 (35,90%)	3 (15,00%)	0,032
Choque séptico	56 (63,64%)	14 (48,28%)	25 (64,10%)	17 (85,00%)	
Localización infección (n (%)) <sup>2/</sup>					
Pulmonar	65 (73,86%)	24 (82,76%)	27 (69,23%)	14 (70,00%)	0,790
Urinario	6 (6,82%)	2 (6,90%)	3 (7,69%)	1 (5,00%)	
Abdominal	6 (6,82%)	1 (3,45%)	4 (10,26%)	1 (5,00%)	
Sangre	7 (7,95%)	1 (3,45%)	4 (10,26%)	2 (10,00%)	
Otro	4 (4,55%)	1 (3,45%)	1 (2,56%)	2 (10,00%)	
APACHE II (n (%)) <sup>2/</sup>					
< 8	7 (7,95%)	0 (0,00%)	6 (15,38%)	1 (5,00%)	0,058
≥8	81 (92,05%)	29 (100,00%)	33 (84,62%)	19 (95,00%)	
Sofa (media (DE)) <sup>1/</sup>	9,07 (3,56)	9,17 (3,24)	8,05 (3,04) <sup>a</sup>	10,9 (4,28) <sup>a</sup>	0,026*
CIM de CBP (n (%)) <sup>2/</sup>					
< 16	14 (15,91%)	3 (10,34%)	7 (17,95%)	4 (20,00%)	0,594
≥16	74 (84,09%)	26 (89,66%)	32 (82,05%)	16 (80,00%)	
Germen identificado (n (%)) <sup>2/</sup>					
Klebsiella pneumoniae	31 (35,23%)	9 (31,03%)	14 (35,90%)	8 (40,00%)	0,505
Acinetobacter baumannii	23 (26,14%)	5 (17,24%)	12 (30,77%)	6 (30,00%)	
Pseudomonas aeruginosa	29 (32,95%)	13 (44,83%)	12 (30,77%)	4 (20,00%)	
Otros	5 (5,68%)	2 (6,90%)	1 (2,56%)	2 (10,00%)	
Efectividad clínica (n (%)) <sup>2/</sup>	44 (50,00%)	16 (55,17%)	21 (53,85%)	7 (35,00%)	0,310
Resolución microbiológica (n (%)) <sup>2/</sup>	33 (37,50%)	11 (37,93%)	19 (48,72%)	3 (15,00%)	0,040**
Mortalidad (n (%)) <sup>2/</sup>	50 (56,82%)	16 (55,17%)	18 (46,15%)	16 (80,00%)	0,045**

Nota: CBP=Carbapenémicos; CIM= concentración inhibitoria mínima; DE=Desviación Estándar; 1/ basada en la prueba de Kruskal Wallis, \* diferencias significativas en al menos dos medias p-valor<0,05, superíndice "a" indica diferencias significativas en pares de media; 2/ basada en la prueba chi-cuadrado, \*\* diferencias significativas en la proporción p-valor<0,05

Fuente: Elaboración propia

Al comparar la efectividad clínica, la resolución microbiológica y la mortalidad en función de la CIM y desagregada por esquema de antibióticos, se observó para el esquema doble de carbapenémico diferencias significativas en la resolución microbiológica al comparar entre los valores del CIM con p-valor 0,044, donde las proporciones de resolución microbiológica fueron 85,71% CIM <16 vs 40,63% CIM ≥16; para el resto de esquemas y el total no se observaron diferencias significativas (**Cuadro 2**).

**Cuadro 2. Comparación de efectividad clínica, resolución microbiológica y mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico por valores de CIN según esquema de antibiótico.**

Esquema	Parámetro	CIM de CBP		p-valor
		< 16	≥16	
		n (%)	n (%)	
Sin CBP	Efectividad clínica	1 (33,33%)	15 (57,69%)	0,573
	Resolución microbiológica	1 (33,33%)	10 (38,46%)	1,000
	Mortalidad	2 (66,67%)	14 (53,85%)	1,000
Doble con CBP	Efectividad clínica	6 (85,71%)	15 (46,88%)	0,098
	Resolución microbiológica	6 (85,71%)	13 (40,63%)	0,044*
	Mortalidad	1 (14,29%)	17 (53,13%)	0,098
Triple con CBP	Efectividad clínica	2 (50,00%)	5 (31,25%)	0,587
	Resolución microbiológica	1 (25,00%)	2 (12,50%)	0,509
	Mortalidad	3 (75,00%)	13 (81,25%)	1,000
Todos los esquemas	Efectividad clínica	9 (64,29%)	35 (47,30%)	0,244
	Resolución microbiológica	8 (57,14%)	25 (33,78%)	0,098
	Mortalidad	6 (42,86%)	44 (59,46%)	0,250

Nota: CBP=Carbapenémicos; CIM=concentración inhibitoria mínima; basada en la prueba chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher \* diferencias significativas en la proporción p-valor<0,05

Fuente: Elaboración propia

Se comparó la efectividad clínica, la resolución microbiológica y la mortalidad en función de los esquemas de antibióticos y desagregada por sitio de infección, se observó para el área pulmonar diferencias significativas en la resolución microbiológica con p-valor 0,009 y en la mortalidad con p-valor 0,022; las proporciones de resolución microbiológica fueron para los esquemas de antibióticos de 33,33% para el grupo que recibió tratamiento sin carbapenémico, 55,56% para esquema doble y 7,14% en el grupo de triple terapia; la mortalidad fue de 58,33% para el grupo de esquema sin carbapenémico, 40,74% para la doble terapia y 85,71% para el esquema triple; para el resto de áreas de infección no se observaron diferencias significativas (Cuadro 3).

**Cuadro 3. Comparación de efectividad clínica, resolución microbiológica y mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico por esquema de antibiótico según sitio de infección.**

Sitio de infección	Parámetro	Esquema			p-valor
		Sin CBP	Doble con CBP	Triple con CBP	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Pulmonar	Efectividad clínica	13 (54,17%)	15 (55,56%)	4 (28,57%)	0,217
	Resolución microbiológica	8 (33,33%)	15 (55,56%)	1 (7,14%)	0,009*
	Mortalidad	14 (58,33%)	11 (40,74%)	12 (85,71%)	0,022*
Urinario	Efectividad clínica	1 (50,00%)	1 (33,33%)	0 (0,00%)	0,687
	Resolución microbiológica	1 (50,00%)	1 (33,33%)	0 (0,00%)	0,593
	Mortalidad	1 (50,00%)	2 (66,67%)	1 (100,00%)	0,593
Abdominal	Efectividad clínica	1 (100,00%)	3 (75,00%)	1 (100,00%)	0,741
	Resolución microbiológica	1 (100,00%)	1 (25,00%)	1 (100,00%)	0,148
	Mortalidad	0 (0,00%)	2 (50,00%)	0 (0,00%)	0,351
Sangre	Efectividad clínica	0 (0,00%)	2 (50,00%)	2 (100,00%)	0,233
	Resolución microbiológica	0 (0,00%)	2 (50,00%)	1 (50,00%)	0,537
	Mortalidad	1 (100,00%)	2 (50,00%)	1 (50,00%)	0,537

Nota: CBP=Carbapenémicos; basada en la prueba chi-cuadrado o razón de verosimilitudes; \* diferencias significativas en la proporción p-valor<0,05

Fuente: Elaboración propia

Al relacionar la efectividad clínica con la resolución microbiológica según el esquema de antibiótico, se observó significancia estadística a nivel general con p-valores <0,05. Las proporciones de resolución microbiológica al comparar entre efectividad clínica o no; fueron: considerando todos los esquemas 65,91% con efectividad clínica vs 9,09% sin efectividad clínica; esquema sin carbapenémico 62,50% con efectividad clínica vs 7,69% sin efectividad clínica; esquema doble con carbapenémico 76,19% con efectividad clínica vs 16,67% sin efectividad clínica; y triple terapia con carbapenémico 42,86% con efectividad clínica vs 0% sin efectividad clínica (**Cuadro 4**).

**Cuadro 4. Relación entre efectividad clínica y resolución microbiológica en pacientes con sepsis y choque séptico según esquema de antibiótico.**

Esquema	Parámetro	Efectividad clínica		p-valor
		Sí	No	
		n (%)	n (%)	
Sin CBP	Resolución microbiológica	10 (62,50%)	1 (7,69%)	0,006*
Doble con CBP		16 (76,19%)	3 (16,67%)	0,000*
Triple con CBP		3 (42,86%)	0 (0,00%)	0,031*
Todos los esquemas		29 (65,91%)	4 (9,09%)	0,000*

Nota: CBP=Carbapenémicos; basada en la prueba chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher \* diferencias significativas en la proporción p-valor<0,05

Fuente: Elaboración propia

Al comparar la efectividad clínica y la mortalidad en función del germen identificado y desagregado por esquema de antibióticos, se observó que, para el esquema triple con carbapenémico, existe diferencia significativa en la efectividad clínica con p-valor 0,008, donde las proporciones de efectividad clínica por germen identificado fueron 25% *Klebsiella pneumoniae*, 16,67% *Acinetobacter baumannii* y 100% *Pseudomonas aeruginosa*; hallazgos

probablemente relacionados al tamaño de la muestra, y que se deberán confirmar con nuevos estudios. Para el resto de esquemas y el total no se observaron diferencias significativas (**Cuadro 5**).

**Cuadro 5. Comparación de efectividad clínica y mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico por germen identificado según esquema de antibiótico.**

Esquema	Parámetro	Germen identificado			p-valor
		Klebsiella pneumoniae	Acinetobacter baumannii	Pseudomonas aeruginosa	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Sin CBP	Efectividad clínica	7 (77,78%)	1 (20,00%)	6 (46,15%)	0,086
	Mortalidad	4 (44,44%)	3 (60,00%)	8 (61,54%)	0,713
Doble con CBP	Efectividad clínica	7 (50,00%)	6 (50,00%)	7 (58,33%)	0,892
	Mortalidad	5 (35,71%)	7 (58,33%)	6 (50,00%)	0,499
Triple con CBP	Efectividad clínica	2 (25,00%)	1 (16,67%)	4 (100,00%)	0,008*
	Mortalidad	7 (87,50%)	5 (83,33%)	2 (50,00%)	0,352
Todos los esquemas	Efectividad clínica	16 (51,61%)	8 (34,78%)	17 (58,62%)	0,222
	Mortalidad	16 (51,61%)	15 (65,22%)	16 (55,17%)	0,593

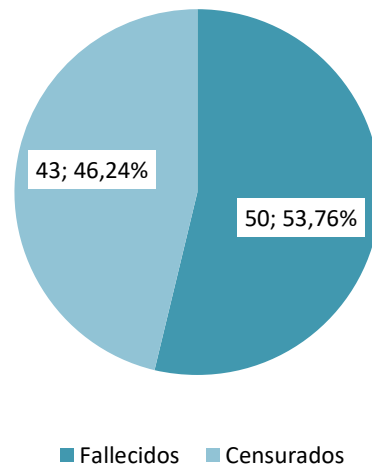
Nota: CBP=Carbapenémicos; basada en la prueba chi-cuadrado o razón de verosimilitudes; \* diferencias significativas en la proporción p-valor<0,05

Fuente: Elaboración propia

Se procedió a definir el estado final de los pacientes y el tiempo de supervivencia para realizar los análisis de supervivencia basados en el método de Kaplan-Meier.

El tiempo de supervivencia corresponde desde el momento del diagnóstico de la infección hasta los 90 días de seguimiento, durante este tiempo se observó que 46,24% de los pacientes con sepsis o choque séptico habían fallecido y 53,76% permanecían vivos (censurados) (**Grafico 2**).

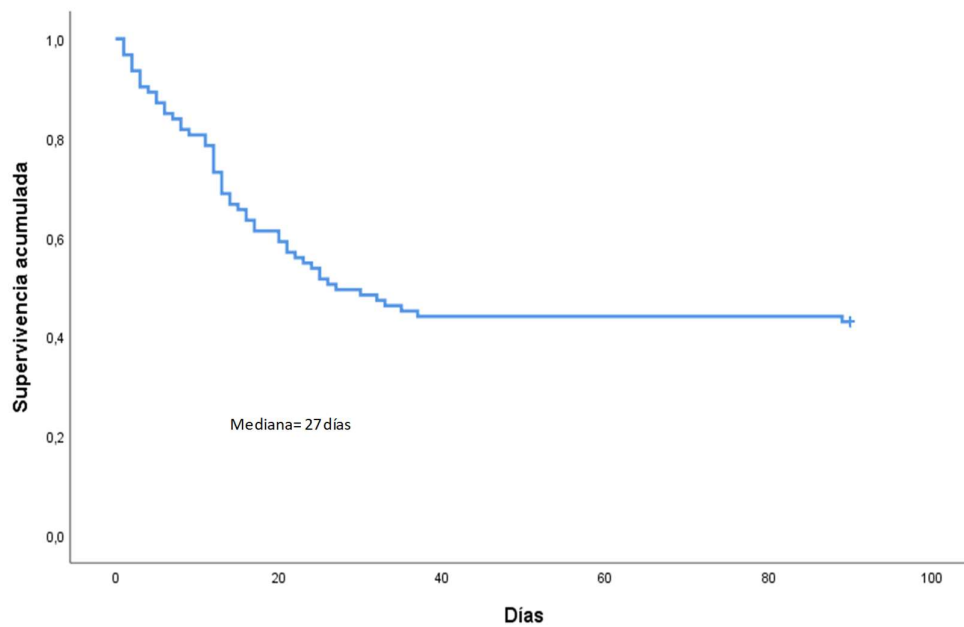
**Gráfico 2.** Distribución de los pacientes con sepsis y choque séptico por condición final en el tiempo de supervivencia



Fuente: Hospitales participantes, elaboración de los autores.

El tiempo evaluado fue de 90 días; la mediana del tiempo de supervivencia se ubicó en 27 días, es decir para este tiempo la mitad de los pacientes estaban vivos (**Gráfico 3**).

**Gráfico 3.** Curva de supervivencia acumulada para pacientes con sepsis y choque séptico.

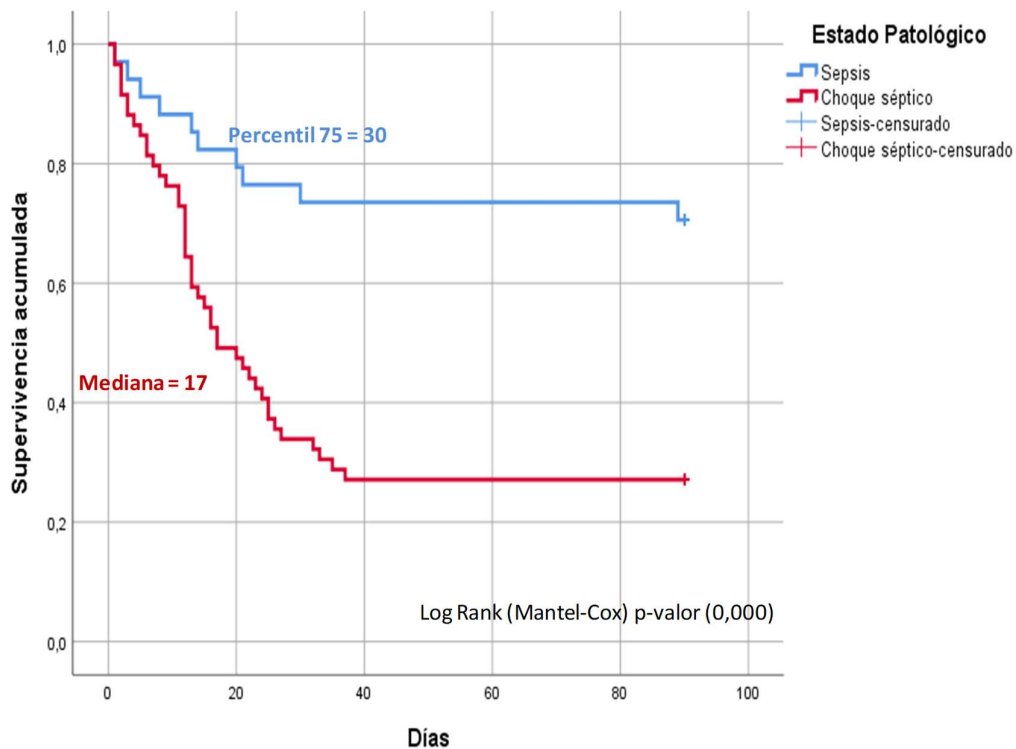


Nota: Basada en análisis de supervivencia.

Fuente: Hospitales participantes, elaboración de los autores.

Al comparar las curvas de supervivencia mediante la prueba Log Rank (Mantel-Cox) por estado patológico, se encontró diferencias significativas en las curvas con p-valor 0,000, por tanto, la supervivencia entre sepsis y choque séptico difiere, siendo mejor la de sepsis; la mediana de supervivencia para el choque séptico fue a los 17 días, es decir en este tiempo aproximadamente la mitad de los pacientes habían fallecido, por otra parte, para sepsis no se alcanzó establecer la mediana, ya que para el percentil 75 que corresponde a los 30 días el 75% de los pacientes permanecían con vida manteniéndose así hasta el fin del seguimiento (**Gráfico 4**).

**Gráfico 4.** Comparación de curva de supervivencia acumulada por estado patológico.



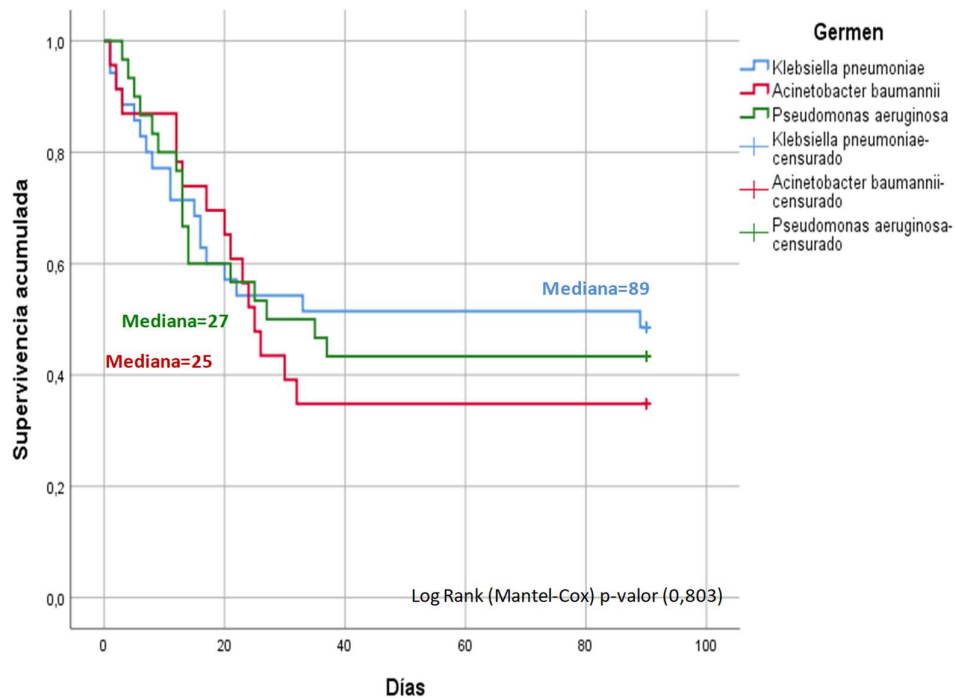
Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia

Fuente: Hospitales participantes, elaboración de los autores.

En cuanto a la a prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar las curvas de supervivencia por germen identificado no presentó diferencias significativas p-valor 0,803, sin embargo, es

importante señalar que las medianas de supervivencia fueron 89 días para *Klebsiella pneumoniae*, 27 días para *Pseudomonas aeruginosa* y 25 días para *Acinetobacter baumannii* (Gráfico 5).

**Gráfico 5.** Comparación de curva de supervivencia acumulada por germen identificado.

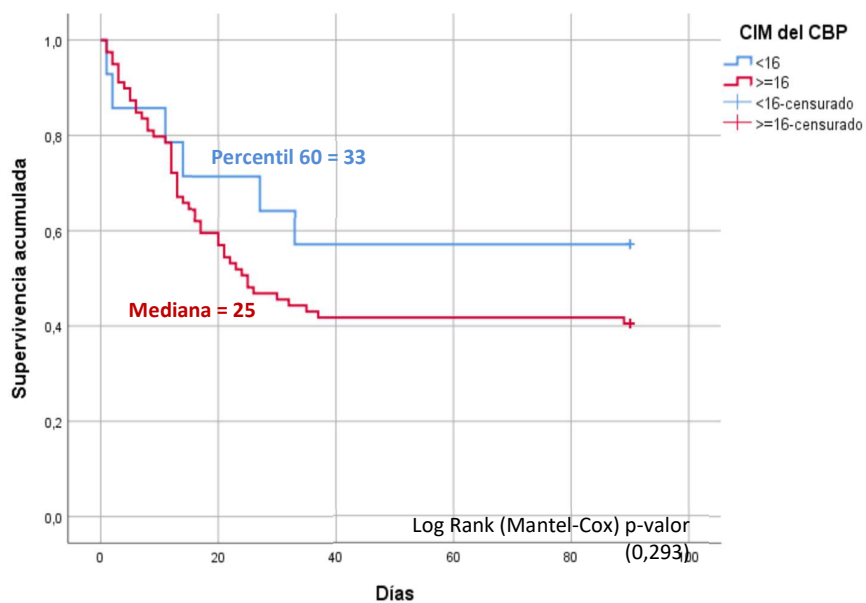


Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia

Fuente: Hospitales participantes, elaboración de los autores

Se comparó las curvas de supervivencia por valores del CIM no observándose diferencias significativas p-valor 0,293, sin embargo, la mediana de supervivencia para  $CIM \geq 16$  fue 25 días, mientras para el  $CIM < 16$  esta no alcanzó la mediana de supervivencia, ya que para el percentil 60 que correspondía a 33 días el 60% de los pacientes permanecían vivos continuando así hasta el final (Gráfico 6).

**Gráfico 6.** Comparación de curva de supervivencia acumulada por valores de CIM.



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia

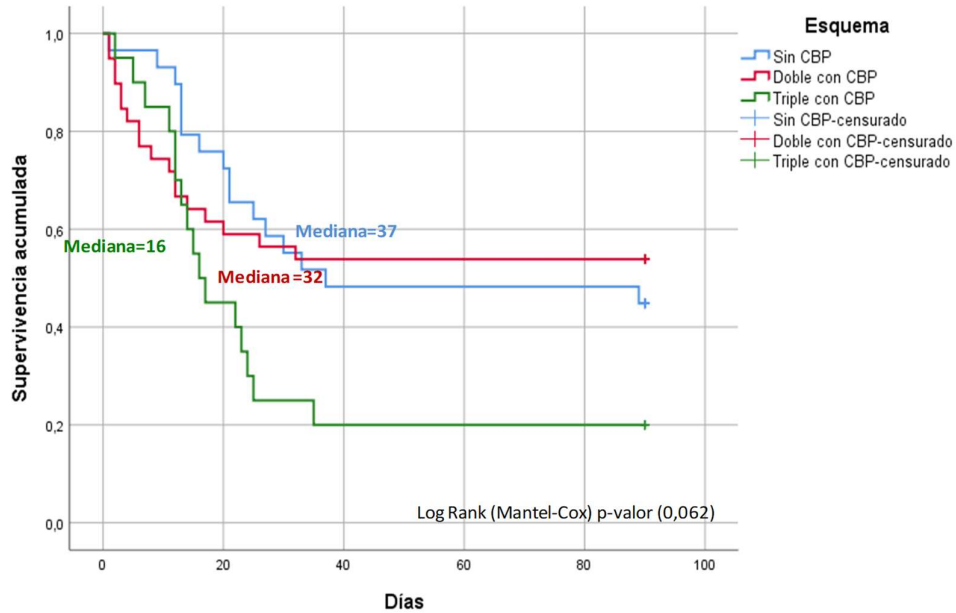
Fuente: Hospitales participantes, elaboración de los autores

Por esquema de antibiótico no se observó diferencias significativas en las curvas de supervivencia, sin embargo el p-valor 0,062 y el tamaño pequeño de la muestra sugiere revisar este resultado, los esquemas sin carbapenémico y doble con carbapenémico presentan mejor curva que la triple terapia con carbapenémico; las medianas de supervivencia para los esquemas fueron 37 días para el grupo que recibió tratamiento con esquema sin carbapenémico, 32 días para el grupo que recibió esquema doble con carbapenémico, mientras que para la triple terapia con carbapenémico fue de 16 días (**Gráfico 7**).

Al comparar las curvas de supervivencia entre la efectividad clínica o no, se observó diferencias significativas con p-valor 0,000, donde la curva con efectividad clínica presenta un mejor resultado que la curva sin efectividad clínica; las medianas para la no efectividad clínica fue a los 13 días, es decir para ese tiempo aproximadamente la mitad de los pacientes habían fallecido; por otra parte para la curva con efectividad clínica esta no alcanzó el valor de la mediana, ya que

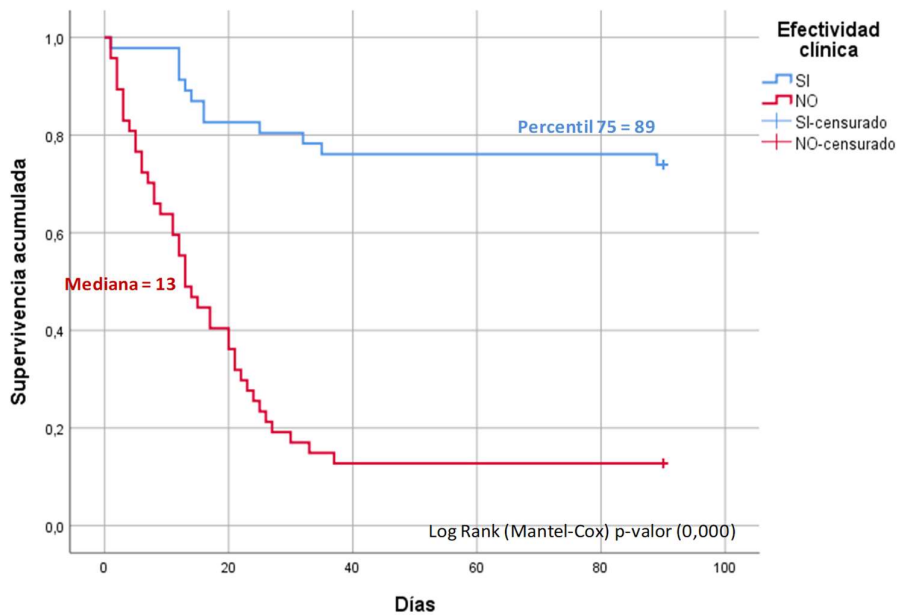
para el percentil 75 que corresponde al día 89, el 75% de los pacientes permanecía vivo (**Gráfico 8**).

**Gráfico 7.** Comparación de curva de supervivencia acumulada por esquema de antibiótico.



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia  
Fuente: Hospitales participantes, elaboración de los autores

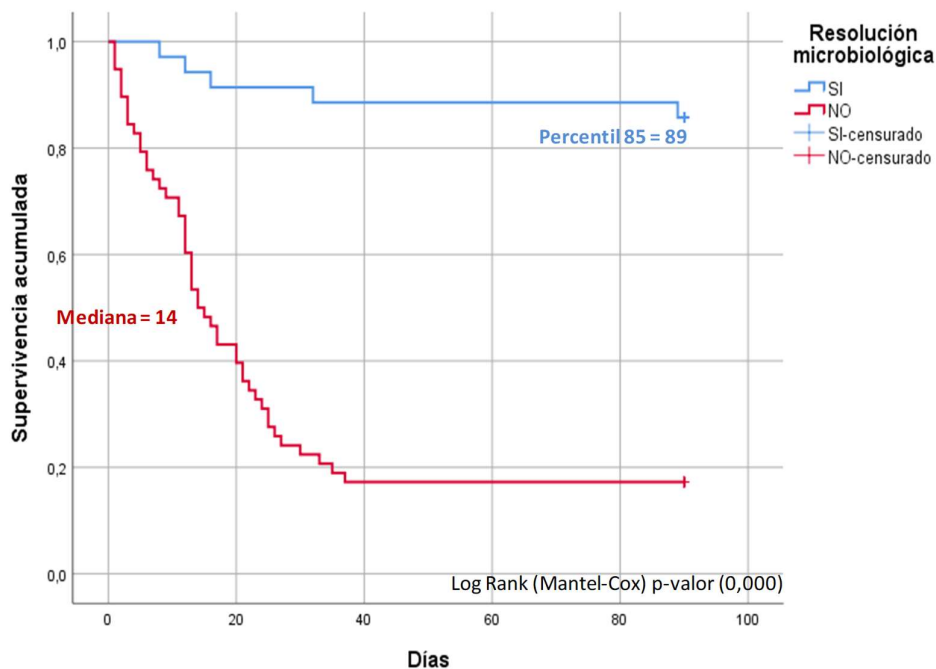
**Gráfico 8.** Comparación de curva de supervivencia acumulada según efectividad clínica



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia  
Fuente: Hospitales participantes, elaboración de los autores

Al comparar las curvas de supervivencia entre resolución microbiológica o no, se observó diferencias significativas con p-valor 0,000, donde la curva con resolución microbiológica presenta un mejor resultado que la curva sin resolución; las mediana para la no resolución microbiológica fue a los 14 días, es decir para ese tiempo aproximadamente la mitad de los pacientes habían fallecido; por otra parte para la curva con resolución microbiológica esta no alcanzó el valor de la mediana, ya que para el percentil 85 que corresponde al día 89, el 85% de los pacientes permanecía vivo (**Gráfico 9**).

**Gráfico 9.** Comparación de curva de supervivencia acumulada según resolución microbiológica



Nota: Basada en la prueba Log Rank (Mantel-Cox) para comparar curvas de supervivencia

Fuente: Hospitales participantes, elaboración de los autores

Se procedió a determinar el Hazard Ratio (HR) mediante la regresión de Cox para aquellas variables que dieron significativas en el análisis de supervivencia.

El análisis multivariado permitió identificar que la no efectividad clínica y la no resolución microbiológica son variables pronósticas para la supervivencia con p-valores <0,05, asimismo, el riesgo de estas variables es significativo e indica que la no efectividad clínica tiene 146% de riesgo más elevado que los que presentaron efectividad clínica, y que los pacientes con no resolución microbiológica tienen 766% de riesgo más elevado que los que lograron resolución microbiológica (**Cuadro 6.**)

**Cuadro 6. Variables predictoras de supervivencia y riesgo.**

Variables	$\beta$	Hazard Ratio (HR)	IC-HR 95%		p-valor
			LI	Ls	
Esquema	-				
Sin CBP	0,364	0,69	0,35	1,40	0,307
Triple con CBP	0,074	0,93	0,46	1,87	0,836
No efectividad clínica	0,902	2,46*	1,19	5,11	0,015**
Sin Resolución microbiológica	2,159	8,66*	2,81	26,66	0,000**
Choque séptico	0,691	2,00	0,91	4,37	0,084

Nota: Nota: \*HR significativo IC no incluye el valor uno (1), \*\* Variable predictora de la supervivencia basada en regresión de Cox

Fuente: Elaboración propia

## **CAPITULO V: DISCUSIÓN**

En nuestra investigación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la efectividad clínica de los diferentes esquemas antibióticos y para la resolución microbiológica, con el esquema antibiótico doble que incluía carbapenémico, demostró el mejor resultado y menor mortalidad. Las bacterias más prevalentes fueron *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, de las cuales, la mayoría presentaron una concentración inhibitoria mínima (CIM) para carbapenémicos  $\geq 16$  mg/l, con predominio de infección pulmonar. La mortalidad global fue mayor al 50%, con alto porcentaje en la terapia triple y determinando como variables pronosticas para supervivencia a la no efectividad clínica y no resolución microbiológica.

A nivel mundial, la mortalidad por estas bacterias se reporta entre 40 – 60%, lo que se corrobora con nuestros hallazgos. Estudios previos, especialmente realizados por Tumbarello, evidencian una mortalidad directamente relacionada con el valor de la CIM de los carbapenémicos, que aunque mantiene una supervivencia del 65% MIC  $\geq 16$  mg/l, a partir de 4 mg/l va decreciendo (Tumbarello et al., 2012); lo que se correlaciona con nuestros hallazgos en los que la mortalidad fue más alta a mayor MIC; Daikos reporta que el esquema antibiótico doble que incluye carbapenémico presenta una menor mortalidad en relación al sin carbapenémico (12 vs 41%, p 0.006) con MIC  $\leq 4$  mg/l (G. L. Daikos & Markogiannakis, 2011).

En relación al sitio de infección, Montúfar - Andrade en un estudio realizado en Medellín – Colombia, informan la sangre como principal sitio de infección (30.7%) (Montufar-Andrade et al., 2016); en tanto Córdova, en Argentina, obtiene como más frecuente al tracto urinario (63%) (Córdova et al., 2012), lo que contrasta con nuestro estudio, en el que se evidencia el pulmón como principal sitio de infección, esto debido al uso de ventilación mecánica, descrito como factor de riesgo, tiempo de duración del mismo y tiempo de estancia en la unidad.

Las incidencias de bacterias reportadas también concuerdan con la tendencia mundial y en el último reporte de resistencia antibiótica emitido por la CDC, se coloca en categoría de amenazas urgentes al *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos y las enterobacterias con la misma condición (CRE), manteniendo en categoría de amenazas serias a la *Pseudomona* multidrogorresistente, considerando el impacto clínico y económico, la incidencia y proyección a 10 años, la transmisibilidad, la existencia de antibióticos efectivos y las barreras de prevención. (CDC, 2019).

La terapia combinada se basa en el mecanismo de acción de los fármacos, teniendo la necesidad de adicionar familias que interrumpan la formación de la pared bacteriana, la permeabilicen o interfieran con la formación de proteínas, para que el antibiótico efectivo pueda penetrar y causar muerte bacteriana, es decir se busca sinergismo, a la mínima dosis posible, considerando PK/PD y con los menores efectos adversos, lo que puede explicar la alta mortalidad y poca efectividad clínica del esquema con 3 antibióticos, recordando que unos de los efectos adversos de la polimixina E es la falla renal, reversible luego de la suspensión del medicamento, al igual que los aminoglucósidos, etc.

Al ser un diseño retrospectivo y por ende los datos fueron obtenidos de historias clínicas, el sesgo de información siempre será importante. Otro inconveniente fue el impedimento administrativo en algunos centros para la toma de muestra lo que generó incapacidad de tener un tamaño muestral más importante, que puede justificar los resultados no estadísticamente significativos, pero con validez clínica.

En el presente estudio evidenciamos datos similares a los reportados a nivel internacional, concluyendo que la CIM es el principal determinante para decidir el uso de carbapenémicos como parte de la terapia combinada, esto nos encamina hacia la realidad de las Unidades de Cuidados Intensivos, en las que vemos pacientes graves con infecciones por bacterias multiresistentes, que tienen pocas posibilidades de tratamiento, el mismo que debe ser óptimo, en dosis e intervalos adecuados, guiados por la actividad in vitro, considerando PK/PD, con seguimiento microbiológico periódico, medidas de aislamiento para evitar diseminación y lo más importante la prevención en la aparición de la resistencia antibiótica, mediante planes de uso racional de antibióticos, terapia empírica adecuada, desescalamiento antibiótico, insistir en el lavado de manos, no invasiones innecesarias, intentar disminuir el tiempo de estancia en UCI y concientizar las consecuencias fatales que puede acarrear una bacteria multiresistente para el paciente.

## CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 6.1 CONCLUSIONES

- El esquema antibiótico doble que incluye polimixina E + carbapenémico demostró mejor efectividad clínica y resolución microbiológica para el tratamiento de bacilos gram negativos cuando la CIM es  $\leq 16$  mg/l, sin embargo, en el análisis individual por bacterias, sin considerar CIM, se pierde esta significancia estadística.
- En la mayoría de los pacientes que presentaron infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas, se reportaron CIM  $\geq 16$  mg/l, lo que limita el uso de los mismos en el tratamiento.
- Cuando la CIM  $\geq 16$  mg/dl, tiende a verse mejores resultados cuando reciben terapia antibiótica combinada, sin carbapenémico, sin que estos alcancen significancia estadística.
- El esquema antibiótico con 3 fármacos, incluyendo carbapenémico presenta alta mortalidad en todos los grupos de análisis.
- No se evidenciaron diferencias en efectividad clínica en cuanto a sitio de infección.
- La resolución microbiológica en global es mejor con el segundo esquema terapéutico, cuando CIM  $\leq 16$  mg/l, que se correlaciona positivamente con los pacientes que presentaron efectividad clínica.
- Cuando se reportó *P. aeruginosa*, el grupo de triple terapia presentó adecuada efectividad clínica, pero con mortalidad alta.

- En general, aproximadamente la mitad de los pacientes sobrevivieron, teniendo mejor pronóstico la sepsis que el choque séptico.
- El diagnóstico de choque séptico incrementa 2 veces el riesgo de mortalidad.
- Los bacilos gram negativos no fermentadores presentan menos días de supervivencia en relación a las enterobacterias.
- La no efectividad clínica y no resolución microbiológica, son determinantes de mortalidad, incrementando el riesgo en 146% y 766% respectivamente.

## 6.2 RECOMENDACIONES

En base a los resultados obtenidos, se sugiere:

- El uso de polimixina E + carbapenémico en los pacientes con sepsis y choque séptico por enterobacterias y bacterias gram negativas no fermentadoras, excepto las intrínsecamente resistentes, productoras de carbapenemasas, cuando la CIM  $\leq$  16 mg/dl, independientemente del foco infeccioso.
- Considerar no uso de tres o más antibióticos que incluyan carbapenémico, en estos pacientes, independiente de la gravedad, ya que la mortalidad incrementa en posible relación con mayores efectos adversos.
- Tener protocolo de seguimiento microbiológico en las unidades y determinar la epidemiología local para definir esquema empírico y dirigir con resultado de cultivos.
- Vigilar la administración de dosis óptimas, por tiempo adecuado y considerando PK/PD (en sitios donde sea factible) de cada antibiótico, como estrategia de

prevención de bacterias multiresistentes y optimización del tratamiento ante estas infecciones.

- Concientizar sobre la importancia de la historia clínica y los datos que se colocan en ella, tanto para próximas investigaciones como por cuestiones legales.
- Realizar seguimiento del tema, con mayor tamaño muestral, para determinar el estado real de estas bacterias en el país y poder tomar acciones de salud pública que eviten su diseminación, lo que conlleve a mayor mortalidad.

## CAPITULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akova, M., Daikos, G. L., Tzouvelekis, L., & Carmeli, Y. (2012). Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, *18*(5), 439–448.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x>
- Bagul, U., & Sivakumar, S. (2016). Antibiotic susceptibility testing: a review on current practices. *International Journal of Pharmacy*, *6*(3), 11–17.
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, *101*(6), 1644–1655.  
<https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Brink, A. J. (2019). Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Current Opinion Infectious Diseases*, *32*, 609–616.  
<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000608>
- Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *54*(3), 969–976.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
- CDC. (2019). *Antibiotic resistance threats in the United States*. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA. <https://doi.org/CS239559-B>

- Cerceo, E., Deitelzweig, S. B., Sherman, B. M., & Amin, A. N. (2016). Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. *Microbial Drug Resistance*, 22(5), 412–431. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0220>
- Cesur, S., & Demiröz, A. P. (2013). Antibiotics and the Mechanisms of Resistance to Antibiotics. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, 21(4), 138–142. <https://doi.org/10.12816/0002645>
- Córdova, E., Lespada, M. I., Gómez, N., Pasterán, F., Oviedo, V., & Rodríguez-Ismael, C. (2012). Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires, Argentina. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(7), 376–379. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.12.003>
- Coria Lorenzo, J. de J., Morayta Ramírez, A., & Gutiérrez Muñoz, Y. (2011). Polimixinas en la era de la multidrogresistencia. *Revista de Enfermedades Infecciosas En Pediatría*, 25(98), 66–70.
- Daikos, G. L., & Markogiannakis, A. (2011). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (When) might we still consider treating with carbapenems? *Clinical Microbiology and Infection*, 17(8), 1135–1141. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03553.x>
- Daikos, George L, Petrikos, P., Psychogiou, M., Kosmidis, C., Vryonis, E., Skoutelis, A., ... Petrikos, G. (2009). Prospective Observational Study of the Impact of VIM-1 Metallo-β-Lactamase on the Outcome of Patients with *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 48(5), 1868–1873. <https://doi.org/10.1128/AAC.00782-08>
- Doi, Y. (2019). Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 69(7), s565–s575.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciz830>

Durante-Mangoni, E., Andini, R., & Zampino, R. (2019). Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(8), 943–950. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.013>

European Centre for Disease Prevention and Control. (2019). *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae – second update*. Stockholm. Retrieved from <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-rev-2.pdf>

Fariñas, M. C., & Martínez-Martínez, L. (2013). Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes : enterobacterias , Pseudomonas aeruginosa , Acinetobacter baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(6), 402–409. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.016>

Hilal-Dandan, R., & Brunton, L. (2015). *Manual de Farmacología y Terapéutica*. (N. García Carbajal, Ed.) (2da ed.). México D.F.: McGraw-Hill Interamericana.

Hurtado, C., Rincón, A., & Padilla, J. (2015). Factores Asociados a Colonización e Infección por Bacterias Gram Negativas Resistentes a Carbapenémicos. *Repositorio Universidad Del Rosario*, 1, 63.

Kallen, A. J., & Srinivasan, A. (2014). Current Epidemiology of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli in the United States. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 31(1), 51–54. <https://doi.org/10.1086/655996>

Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics : A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 33(3), 300–305. <https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP>

Karam, G., Chastre, J., Wilcox, M. H., & Vincent, J. (2016). Antibiotic strategies in the era

of multidrug resistance. *Critical Care*, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1320-7>

- Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., & Bellomo, R. (2015). Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1629–1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>
- Kritsotakis, E. I., Tsioutis, C., Roubelaki, M., Christidou, A., & Gikas, A. (2011). Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended- spectrum- b -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients : results of a double case – control study, (March), 1383–1391. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr116>
- Larrondo Muguercia, H. de las M. (2010). Infección por bacilos gram-negativos no fermentadores . Problemática en las unidades de cuidados intensivos Infection caused by the nonfermentative gram-negative bacilli . Problematic in the intensive cares units. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 9(5), 680–687.
- Lautenbach, E., Synnestvedt, M., Weiner, M. G., Bilker, W. B., Vo, L., Schein, J., ... Kim, M. (2014). Imipenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* : Emergence , Epidemiology , and Impact on Clinical and Economic Outcomes, (May). <https://doi.org/10.1086/649021>
- Majno, G. (1991). The ancient riddle of (Sepsis). *Journal of Infectious Diseases*, 163(5), 937–945. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.5.937>
- Medina, J., Paciel, D., Noceti, O., & Rieppi, G. (2017). Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos , PK / PD y equivalencias. *Revista Médica Uruguaya*, 33(3), 195–206.
- Mella, S., & Muñoz, M. (2009). Tigeciclina: Aspectos estructurales, farmacocinéticos y farmacodinámicos. *Revista Chilena de Infectología*, 26(1), 10–12.
- Montufar-Andrade, F., Mesa-Navas, M., Aguilar-Londoño, C., Saldarriaga-Acevedo, C.,

- Quiroga-Echeverr, A., Builes-Montaño, C. E., ... Hernández, C. (2016). Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa , en una institución de enseñanza universitaria en Medellín , Colombia. *Infectio*, 20(1), 17–24. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v20n1/v20n1a04.pdf>
- Nikaido, H. (2009). Multidrug Resistance in Bacteria. *Annual Review of Biochemistry*, 78(1), 119–146. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.082907.145923>
- Peterson, E., & Kaur, P. (2018). Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 9(NOV), 1–21. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02928>
- Petrosillo, N., Giannella, M., Lewis, R., & Viale, P. (2013). Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 11(2), 159–177. <https://doi.org/10.1586/eri.12.162>
- Piscitelli, S., Rodvold, K., & Pai, M. (2011). *Drug Interactions in Infectious Diseases*. (S. Piscitelli, K. Rodvold, & M. Pai, Eds.) (3rd ed.). Humana Press. <https://doi.org/10.1007/978-1-61779-213-7>
- Qureshi, Z. A., Paterson, D. L., Potoski, B. A., Kilayko, M. C., Sandovsky, G., Sordillo, E., & Polsky, B. (2012). Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* : Superiority of Combination Antimicrobial Regimens, 2108–2113. <https://doi.org/10.1128/AAC.06268-11>
- Rodríguez-Tudela, J. L., Barchiesi, F., Bille, J., Chryssanthou, E., Cuenca-Estrella, M., Denning, D., ... Verweij, P. E. (2003). Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeasts. *Clinical Microbiology and Infection*, 9(8), i–viii. <https://doi.org/10.1046/j.1469->

0691.2003.00789.x

- Rodríguez Camacho, E., & Díaz García, B. (2014). Infecciones / colonizaciones por Gérmenes Multirresistentes. *Galicia Clínica*, 75(1), 17–21.
- Ruppé, É., Woerther, P. L., & Barbier, F. (2015). Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Annals of Intensive Care*, 5(1).  
<https://doi.org/10.1186/s13613-015-0061-0>
- Scherag, A., Rubenfeld, G. D., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., ... Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801–810.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., ... Singer, M. (2016). Developing a new definition and assessing new clinical criteria for Septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(8), 775–787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
- Sidhu, S., Arora, U., & Devi, P. (2010). Prevalence of Nonfermentative Gram Negative Bacilli In Seriously ill Patients With Bacteraemia. *JK Science Journal of Medical Education and Research*, 12(4), 168–171.
- Suay-García, B., & Pérez-Gracia, M. T. (2019). Present and future of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections. *Antibiotics*, 8(3), 16.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics8030122>
- Troncoso, C., Pavez, M., Santos, A., Salazar, R., & Barrientos Díaz, L. (2017). Implicancias estructurales y fisiológicas de la célula bacteriana en los mecanismos de resistencia antibiótica. *International Journal of Morphology*, 35(4), 1214–1223.  
<https://doi.org/10.4067/S0717-95022017000401214>

- Tumbarello, M., Treccarichi, E. M., Rosa, F. G. De, Giannella, M., Giacobbe, D. R., Bassetti, M., ... Antinfettiva, I. T. (2015). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* : differences in therapy and mortality in a multicentre study, 13–15. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv086>
- Tumbarello, M., Viale, P., Viscoli, C., Treccarichi, E. M., Tumietto, F., Marchese, A., ... Bassetti, M. (2012). Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase – Producing *K. pneumoniae* : Importance of Combination Therapy, 55, 943–950. <https://doi.org/10.1093/cid/cis588>

