

Título:

Infección por enterobacterias resistentes a carbapenemicos en pacientes postraplante hepático en la FSFB durante 2010 a 2016.

Investigadores:

Omar Javier Salamanca Villamizar

Médico internista

Universidad El Bosque

Contacto: omar.salamanca@fsfb.org.co

Cesar Augusto Barreto Zamora

Residente de tercer año Medicina Crítica y Cuidado intensivo

Medico Universidad del Tolima

Contacto: cesarbarretomd@gmail.com 3134318574

Fredy Orlando Guevara

Infectologo adscrito a la Fundación Santa Fe de Bogotá

Profesor asociado Universidad El Rosario

Médico Internista Universidad El Bosque

Contacto: freddyorlando79@gmail.com

Contenido

Resumen:.....	4
Introducción	5
Justificación:.....	7
Marco teórico:.....	8
Definiciones:.....	8
Resistencia a Betalactámicos:	8
Resistencia a aminoglucósidos:.....	9
Resistencia a Quinolonas:	10
Epidemiología:.....	10
Sitios de infección:	11
Factores de riesgo:	12
Tratamiento antibiótico:	13
Resistencia y mortalidad:	14
Pregunta de investigación:.....	14
Objetivos:	15
Objetivo principal:.....	15
Objetivos específicos:.....	15
Metodología:.....	15
Métodos:	15
Población de referencia:	15
<i>Criterios de inclusión:</i>	15
<i>Criterios de exclusión:</i>	16
Variables:.....	16
Métodos:.....	22
Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:	22
Intervenciones:.....	23
Alcances y límites de la investigación:	24
Sesgos:.....	24
Aspectos éticos de la investigación:.....	24
Resultados:.....	25
Discusión:	27
Conclusiones:	29

Trayectoria de los investigadores:	35
Presupuesto	51
Cronograma.....	52
Anexos:.....	53
Bibliografía:	55

Resumen:

Las infecciones en pacientes trasplantados de hígado, son la primera causa de mortalidad durante el primer año, además son causales de mayor tiempo de hospitalización y uso de diferentes tipos de antibióticos lo que podría aumentar la presencia de resistencia en los gérmenes que infectan a estos pacientes. Las enterobacterias son el grupo de gérmenes que es más frecuentemente aislado y se asocia a infecciones intraabdominales que aparecen posterior a la manipulación de la vía biliar.

Métodos: Estudio retrospectivo transversal descriptivo unicentrico, se evalúan todos los pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático que presenten infección por enterobacterias resistentes a carbapenemicos durante el 2010 a 2016.

Los objetivos son determinar la prevalencia de las enterobacterias resistentes a carbapenemicos, y definir factores de riesgo asociados con la mortalidad en este grupo de pacientes.

Resultados: La prevalencia de la infección por Enterobacterias fue de 4,6 casos por cada 100 pacientes trasplantados, como factores de riesgo para mortalidad asociada a la infección se encontró el nivel de transaminasas y los linfocitos, a diferencia de otros estudios el tiempo de hospitalización ni la ventilación mecánica fueron factores determinantes en la mortalidad.

Conclusiones: La prevalencia de la infección por enterobacterias resistente a carbapenemicos es similar a la reportada en otros estudios, con una mortalidad mayor, la mortalidad en este grupo de pacientes estuvo asociada a presentar la infección durante el primer año, niveles elevados de transaminasas y linfopenia.

Introducción

El trasplante hepático, se ha convertido en la única alternativa para mejorar la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática terminal, con tasas de supervivencia a uno y cinco años de 90% y 80% (1).

La primera causa de mortalidad en estos pacientes es la infección, siendo la bacteriana la causa más frecuente, seguida de las infecciones virales y las infecciones fúngicas. (5)

Las infecciones en pacientes pos trasplante hepático, son más frecuentes que en otros trasplantes, esto está principalmente relacionado con la manipulación quirúrgica de la vía biliar, y el tipo de inmunosupresión, por lo que durante el pos trasplante temprano, el foco intraabdominal, juega un papel importante, así como las bacterias que colonizan la vía biliar, que suelen ser Gram negativos, por esta razón el estudio de las infecciones en estos pacientes y el tipo de resistencia permiten evaluar si los esquemas de tratamiento usados en la actualidad son los ideales para este tipo de pacientes.

Según las descripciones de la literatura las infecciones bacterianas en pacientes trasplantados tienen dos picos, el inicial durante el primer mes pos trasplante más relacionado con complicaciones de la cirugía, e incluso con gérmenes transmitidos del donador, (5, 18) por lo que en estos pacientes la profilaxis puede jugar un papel importante, y después de los 6 meses donde se relaciona más con complicaciones biliares tardías, y exposición ambiental. (2)

El grupo de gérmenes más importantes relacionados con la infección en este tipo de paciente son las enterobacterias,(20) por varias causas, la primera el sitio de manipulación quirúrgica es la vía biliar, donde estos gérmenes hacen parte de la flora normal, y por tanto su potencial

crecimiento y diseminación después de la instrumentación es mayor, adicionalmente este grupo de pacientes generalmente han tenido un curso de la enfermedad hepática largo, que ha incluido complicaciones como peritonitis bacteriana secundaria a ascitis para lo que han recibido antibióticos lo cual asociado a las múltiples hospitalizaciones aumenta el riesgo de tener gérmenes multi resistentes.(19)

La pregunta que quiere resolver este estudio es cuál es la prevalencia de infección por enterobacterias resistentes a carbapenemicos, en los pacientes trasplantados en nuestra institución, esta pregunta surge teniendo en cuenta que la primera causa de mortalidad asociada en estos pacientes es la infección y que las enterobacterias son en algunos estudios los gérmenes más frecuentemente asociados a esta (2, 7, 19), además se ha evidenciado que la mortalidad por infección por estos gérmenes puede ser mayor, pero esto no está claramente definido (20), y para nuestra población se desconoce la prevalencia de infección por gérmenes multiresistentes, y que factores de riesgo podrían estar asociado con el aumento de la mortalidad, en este subgrupo de pacientes. Y si esto es realmente un problema que requiere acciones diferenciales en este grupo poblacional.

El estudio será un estudio retrospectivo de corte transversal que incluirá a todos los pacientes pos trasplante hepático que hayan presentado algún tipo de infección por enterobacterias resistentes a carbapenemicos.

El objetivo principal es describir la prevalencia de la infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas, en los pacientes pos trasplante entre 2010 y 2016.

Como objetivos secundarios se describirán los factores de riesgo para la mortalidad en pacientes con infección por estos gérmenes, y se describirá el manejo empírico y definitivo evaluando si hay diferencias significativas en la mortalidad con cada esquema.

Justificación:

Justificación y planteamiento del problema:

La infección es la primera causa de mortalidad en los pacientes pos trasplante hepático, en diferentes estudios en el mundo, y se ha demostrado que el tratamiento inicial acertado se traduce en mejores desenlaces en mortalidad, disminución de tiempo de estancia en unidad de cuidados intensivos, por lo que la sospecha clínica de presencia de gérmenes resistentes y el tratamiento antibiótico empírico adecuado permite mejorar la sobrevida de estos pacientes.

Por otro lado el tratamiento indiscriminado con antibióticos de amplio espectro no solo se traduce en aumento de costos sino también a largo plazo en aumento de resistencia bacteriana y el uso de estos también acarrea para el paciente mayor riesgo de efectos adversos.

Por lo tanto conocer la prevalencia de Enterobacterias resistentes en este grupo de pacientes, permitirá evaluar factores de riesgo asociados, y a largo plazo crear estrategias de manejo antibiótico dirigido según el tipo de paciente.

Los reportes de pacientes postraplante hepático hablan de que más o menos el 50% de los pacientes durante el primer año presentan algún tipo de infección (3). Aunque no se cuenta con estudios grandes los estudios descriptivos en enterobacterias, existe un estudio con 51 pacientes receptores de trasplante hepático en el que se describieron 53 episodios infecciosos de los cuales el 10 fueron por enterobacterias y 8 fueron resistentes, con una mortalidad de 32% con seguimiento a un año (7). En otro estudio de mortalidad atribuible a presencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas se encontraron 14 episodios infecciosos en un grupo de 175 pacientes trasplantados, de los cuales solo sobrevivieron 4 (28%), es decir la mortalidad atribuible a la infección en este grupo de pacientes fue del 62%. (12)

Aunque existen algunos estudios que hablan sobre la infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos en este grupo de pacientes, no existen estudios en nuestra población ni que evalúen factores de riesgo asociados a mortalidad por infección por estos gérmenes.

Por tanto el problema que se quiere resolver es cuál es la prevalencia de infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, para definir si es un problema en este grupo de pacientes, y definir cuales factores están asociados con la mortalidad en los pacientes infectados por enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

La respuesta a este problema nos permitirá determinar si hay un grupo de pacientes en los que haya mayor riesgo de mortalidad por infección por estos gérmenes y si valdría la pena iniciar terapia empírica que extendiera el cubrimiento para enterobacterias resistentes a carbapenémicos, hasta obtener cultivos.

Marco teórico:

Definiciones:

La familia *Enterobacteriaceae*, está compuesta por bacilos Gram negativos, oxidasa negativos, anaerobios facultativos, y fermentadores, existen más o menos 100 especies diferentes en esta familia, entre las de mayor relevancia clínica se encuentran: *Proteus spp*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (8).

La resistencia en las enterobacterias puede estar mediada diferentes mecanismos bien sea propios de la bacteria o adquiridos, dado el número de bacterias pertenecientes a esta familia se debe tener en cuenta que existen mecanismos comunes a todos y mecanismos propios de cada especie que es fundamental entender al momento de la elección de la terapia antibiótica, como se explicará más adelante.

Resistencia a Betalactámicos:

El principal mecanismo de resistencia a betalactámicos es enzimático por producción de Betalactamasas, estas pueden ser cromosómicas como en el caso del *Enterobacter* o pueden ser inducidas como la Betalactamasa tipo C que se encuentra en algunas especies de *K.*

pneumoniae y *E. coli* y que por alteración asociada a la permeabilidad también confiere resistencia intermedia a carbapenémicos. (9)

La resistencia natural puede dividir a las enterobacterias en 4 subgrupos según el tipo de betalactamasa que tienen la capacidad de producir.

En el primer grupo se encuentran las enterobacterias que naturalmente son sensibles a todos los betalactámicos y por tanto si presentan resistencia esta siempre es adquirida en este grupo encontramos de relevancia clínica la *E. coli*, *Salmonella* y *P. mirabilis*.

En el segundo grupo se localizan *Klebsiella spp*, *Citrobacter koseri* y *Citrobacter amalonaticus*, que de manera natural presentan resistencia a aminopenicilinas, sensibilidad intermedia a ureidopenicilinas, sin otra resistencia natural a los carbapenémicos, sin embargo en este grupo es importante hacer referencia a *K. pneumoniae* que tiene una enzima SHV-1 una betalactamasa tipo A, que confiere la presencia de resistencia extendida a los betalactámicos.

En el grupo tres aparecen las enterobacterias que presentan resistencia intrínseca a aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación a este grupo pertenecen: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia spp.*, y *Proteus vulgaris*, dentro de este grupo algunos gérmenes presentan betalactamasa clase C, que los hace resistentes a Cefuroxima, este mecanismo es importante en *Enterobacter* y *C. freundii*. (9)

En el grupo 4 se encuentra la *Y. enterocolitica* con resistencia a penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación.

Por otro lado es importante recordar que algunos gérmenes como *Proteus* y *Morgagnella* presentan alteraciones en la permeabilidad que les confieren una resistencia intrínseca de bajo a nivel a todos los betalactámicos. (9)

Resistencia a aminoglucósidos:

La resistencia a aminoglucósidos puede estar mediada por diferentes mecanismos como alteración de permeabilidad y afinidad por la subunidad 16s a nivel ribosomal, sin embargo la de mayor importancia clínica es la inactivación enzimática, existen diferentes enzimas que se encargan de conferir esta resistencia: acetiltransferasas, fosfotransferasas, y nucleótido transferasas, cada una con una diana diferente y por lo tanto con perfiles de resistencia distintos.

La resistencia natural a aminoglucósidos se presenta en *S. marcescens* y mutaciones a la proteína natural de este germen pueden conferir resistencia de alto grado a todos los amino glucósidos.

Resistencia a Quinolonas:

La resistencia a quinolonas en general se da por una mutación en una de las dos dianas terapéuticas, la DNA girasa o la topoisomerasa IV, las alteraciones en la pared celular que impiden la entrada del antibiótico o las bombas de expulsión activa del antibiótico tienen un papel secundario en la resistencia sin embargo se pueden encontrar resistencias mixtas, que pueden tener alguna importancia clínica.

Epidemiología:

La infección es la primera causa de mortalidad en los pacientes pos trasplante hepático, en diferentes estudios se ha demostrado que la infección bacteriana es la más importante en estudios previos en Colombia alcanza el 71% de todas las infecciones, y es la causa atribuible de muerte durante el primer año de 57%. (6).

La infección por enterobacterias, en general en estos pacientes suele ubicarse entre la tercera y la quinta causa de infección, especialmente después del primer mes, ya que durante esta época la principal causa de infección son los cocos Gram positivos.

La presencia de cepas BLEE en Colombia en la población general va desde 15% para *E. coli* hasta 40% en *K. pneumoniae*, según el reporte GREBO de 2015, y la resistencia a carbapenémicos puede ir hasta un 17% en *K. pneumoniae*. Por lo tanto la aparición de estas cepas se está convirtiendo poco a poco en un problema de salud pública (4).

En una revisión sistemática sobre resistencia de enterobacterias en Colombia, hasta el año 2011, se evidenció aumento progresivo de la presencia de *K. pneumoniae*, resistente a carbapenémicos en las diferentes publicaciones de los grupos a nivel nacional con una incidencia para 2011 que estuvo por encima del 10% en el grupo GREBO y por encima del 5% para el grupo GERMEN.(21) Lo cual está en concordancia con la hipótesis de que las infecciones por estos gérmenes están aumentando, convirtiéndose en un problema de salud pública en la población general.

En un estudio de seguimiento hasta 2014 se evidenció un aumento importante especialmente en las cepas aisladas de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, en pacientes en unidad de cuidados intensivos. (22).

En un estudio en China, para seguimiento a gérmenes multiresistentes en pacientes pos trasplante hepático, se encontró *E. coli* BLEE en el 81% de los pacientes infectados y hasta 61% para *K. pneumoniae*. (3)

Sin embargo no hay muchos estudios donde se evaluó la presencia de enterobacterias resistentes a Carbapenémicos, existe un acercamiento inicial con los gérmenes del grupo ESKAPE, dentro de los que se encuentran *Klebsiella* y *Enterobacter* que hacen parte de la familia de las enterobacterias y aunque no era el motivo del estudio la resistencia en los aislamientos de *Klebsiella* fue casi del 90%, además se determinó que la infección por cualquiera de estos gérmenes era un predictor independiente de mortalidad. (7)

En un estudio colombiano en el que se evaluó la prevalencia de infección por Enterobacterias productoras de carbapenemasas en todo tipo de pacientes se evidenció que la mortalidad fue de 51% de la cual el 86% la causa atribuible fue la infección. (11)

Hay pocos estudios en pacientes pos trasplante hepático en nuestro país pero en el estudio de Vera et al, se demostró que la principal causa de infección en este grupo de paciente son las bacterias fueron el 71% de las causas y en este grupo la infección más frecuente es la infección por *E. coli* con el 40% de todas las infecciones bacterianas (6).

Sitios de infección:

Los sitios de infección se deben dividir según el tiempo que ha transcurrido pos trasplante es así cómo podemos dividir en tres grupos a los pacientes:

Durante el primer mes pos trasplante: Un estudio en seguimiento a un año pos trasplante demostró que durante el primer mes se presenta el mayor número de bacteriemias, siendo para este grupo de pacientes los bacilos Gram negativos el 52.9%, seguido de cocos Gram positivos con 32% y enfermedad fúngica con el 14%, el promedio de tiempo para desarrollar la infección fueron 23 días para los bacilos Gram negativos. (4) En este mismo estudio las Enterobacterias *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron los aislamientos más frecuentes. El primer foco infeccioso es intraabdominal, y luego la bacteriemia, la infección urinaria y la neumonía son las causas de infección durante el primer mes.

En otro estudio que evaluó todos los focos de infección los cocos Gram positivos fueron más prevalentes durante el primer mes de infección. (5)

Durante los primeros seis meses: Por el estado de inmunosupresión durante este tiempo las infecciones virales, la reactivación de enfermedades latentes juegan un papel importante en estos pacientes, y los gérmenes oportunistas como *P. jirovecii*, sin embargo las infecciones bacterianas siguen teniendo una cabida importante y son principalmente por bacilos Gram negativos (2).

Después de los primeros seis meses la mayoría de las infecciones están relacionadas con complicaciones quirúrgicas tardías, fístulas biliares por lo que los bacilos Gram negativos que hacen parte de la flora intestinal juegan un papel muy importante.

Factores de riesgo:

Existen diferentes factores de riesgo asociados con la infección por Enterobacterias resistentes, entre los cuales cuentan principalmente el uso durante los últimos tres meses de antibióticos de amplio espectro, edad mayor de 60 años (1), uso de nutrición parenteral, infección intraabdominal documentada, complicaciones biliares, e intubación oro traqueal prolongada (3).

Otros factores de riesgo asociados con la infección son el trasplante, a estancia mayor a 48 horas en unidad de cuidados intensivos, y el requerimiento de diálisis pos trasplante (1).

Dentro de las comorbilidades asociadas la obesidad la diabetes y la enfermedad pulmonar crónica parecen ser factores de riesgo independientes para la aparición de infecciones en los pacientes pos trasplante hepático (1, 11).

Tratamiento antibiótico:

El inicio de un tratamiento antibiótico empírico apropiado ha demostrado cambios en la mortalidad especialmente en pacientes con gérmenes multiresistentes.

Sin embargo la escogencia del antibiótico apropiado ha demostrado ser tan baja como 7% (11). Esto puede estar asociado a la falta de sospecha de presencia de gérmenes multiresistentes, por el desconocimiento de los factores de riesgo asociados a estas infecciones, el desconocimiento de la flora local de nuestros hospitales, el riesgo mayor de efectos adversos asociados con algunos de los medicamentos que se utilizan y la falta de guías claras para el manejo antibiótico en este tipo de pacientes.

Las guías europeas para el manejo de infección por enterobacterias resistentes es un primer acercamiento a dar pautas claras sobre la instauración del manejo antibiótico ante la sospecha o la confirmación microbiológica, de enterobacterias resistentes, sin embargo las recomendaciones no explican claramente si el uso de terapia combinada está justificado o no (10).

En un estudio colombiano se demostró que el uso de terapia combinada en la que estaba presente un carbapenemico, tenía menor mortalidad especialmente en el subgrupo de pacientes que tenían una MIC menor a 4, (11). Sin embargo era un estudio unicéntrico retrospectivo por lo tanto no se puede dar una recomendación firme.

Algunos meta análisis del uso de terapia combinada tampoco han logrado demostrar cambios estadísticamente significativos en la mortalidad con respecto a la monoterapia, sin embargo la dificultad para realizar estudios prospectivos en este grupo de pacientes, puede explicarse en parte porque el inicio de terapia antibiótica es empírico, y la falta de opciones terapéuticas en estos gérmenes, al revisar las opciones el arsenal terapéutico se reduce a Carbapenemicos,

fosfomicina, polimixina B, colistina y según el perfil de resistencia en algunos casos aminoglucósidos.

Uno de los gérmenes en el que el tratamiento ha sido más estudiado ha sido la *Klebsiella* KPC, en este algunos estudios han demostrado que tigeciclina, y aminoglucósidos, solos o en combinación han tenido mejores desenlaces, entendidos por cura microbiológica, y sobrevida, que carbapenemicos o polimixinas solas. (12).

Resistencia y mortalidad:

La mortalidad asociada en infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenemicos, ha sido documentada como un factor de riesgo independiente para mortalidad (23), que puede aumentar la mortalidad hasta 2 veces con respecto a los pacientes que tienen infecciones por enterobacterias sensibles a carbapenemicos. En los estudios la infección más relacionada con la mortalidad es la bacteriemia. (23, 24)

En Colombia hay algunos estudios en instituciones de cuarto nivel que evidenciaron mortalidad de 48% en pacientes con infección por enterobacterias resistentes a carbapenemicos, algunos de los incluidos en este estudio el 25% de los pacientes infectados tenían entre sus diagnósticos trasplante de órgano sólido, y en este estudio se evidencia aumento de mortalidad para los pacientes infectados por enterobacterias resistentes a carbapenemicos. (24)

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia y los factores de riesgo asociados a mortalidad para la infección por Enterobacterias resistentes a carbapenemicos en pacientes pos trasplante hepático durante los años 2010 a 2016?

Objetivos:

Objetivo principal:

Describir la prevalencia de infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, en pacientes pos trasplante hepático en la Fundación Santa fe de Bogotá durante los años 2010 a 2016

Objetivos específicos:

- Caracterizar a la población de pacientes adultos con diagnóstico de infección por Enterobacterias resistentes a Carbapenémicos en pacientes pos trasplante hepático.
- Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad por Enterobacterias multiresistentes en pacientes pos trasplante hepático.
- Describir el tratamiento antibiótico recibido por los pacientes con infección por Enterobacterias multiresistentes
- Comparar el desenlace de mortalidad de acuerdo al tipo de antibiótico utilizado y el tipo de enterobacteria aislada

Metodología:

Métodos:

Se realizará un estudio de prevalencia con un estudio descriptivo de corte transversal

Tipo de estudio: Descriptivo de corte transversal

Población de referencia:

La población del estudio incluye a todos los pacientes con trasplante hepático; que tengan diagnóstico de infección por enterobacterias durante los años 2010 a 2016.

Criterios de inclusión:

Infección confirmada por enterobacteria resistente a carbapenémico

Sobrevida después del trasplante hepático mayor de 48 horas

Criterios de exclusión:

Colonización por Enterobacterias resistentes a carbapenemicos – No diagnostico infeccioso confirmado

Infección por el mismo germen en los últimos tres meses

Infección polimicrobiana

Variables:

Matriz de variables					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional (Indicador)	Nombre	Tipo (según nivel de medición)	Codificación
Variables demográficas					
Identificación	Identificador único del paciente	Número de cédula	ID	Cuantitativa, razón.	
Edad (años)	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Diferencia entre la fecha de la historia clínica y la fecha de nacimiento.	EDAD	Cuantitativa, razón.	Años cumplidos.
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Sexo biológico manifestado.	SEXO	Nominal.	1=Masculino 2=Femenino
Antecedentes					

Fecha del trasplante	Tiempo transcurrido desde el momento del trasplante	Tiempo en días transcurrido desde el trasplante hepático	Fecha del trasplante	Cuantitativa	Días transcurridos
Inmunosupresión	Medicación inmunosupresora recibida durante el último mes previo a la infección	Nombre y dosis de los medicamentos inmunosupresores recibidos durante el último mes	Inmunosupresión	Cuantitativa, razón	Nombre y dosis de los medicamentos
Antibióticos previos	Manejo antibiotico previo en los últimos tres meses	Reporte en la historia clínica de manejo antibiótico en los últimos 3 meses	Antibioticoterapia previa	Nominal.	0= NO 1= SI
Evento ingreso					
Días totales de estancia hospitalaria	Días de permanencia en hospitalización tanto general como en cuidado intensivo para manejo de la infección	Días totales de hospitalización	Hospitalización	Cuantitativa, continua	Días totales de estancia hospitalaria
Días de hospitalización en UCI	Días de permanencia en unidad de	Días totales en UCI	Estancia en UCI	Cuantitativa, continua	Días totales de estancia en UCI

	cuidados intensivos				
Días de Intubación orotraqueal	Días de requerimiento de Intubación orotraqueal	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva	IOT	Cuantitativa , continua	Días totales de IOT
APACHE	Puntaje de severidad de paciente hospitalizado en Unidad de Cuidados intensivos, clasificación por riesgo de mortalidad a 30 días.	Puntos dados por: temperatura, presión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, valor de FiO2, pH, HCO3, Na, K, creatinina, hematocrito, leucocitos y Glasgow	APACHE	Cuantitativa	Puntaje de APACHE II al ingreso
Sitio de infección	Tipo de infección inicial para la que se recibe tratamiento y se aísla germen	Sitio de infección	Sitio de infección	Nominal.	1= Bacteriemia primaria 2= Neumonía 3= IVU 4= Colangitis 5= Infección intraabdominal
Paraclínicos al ingreso del paciente					

Creatinina inicial	Producto de desecho del metabolismo muscular, producido a tasa constante, filtrada por los riñones por lo que funciona como medición indirecta de la función renal.	Valor de la creatinina reportado por el laboratorio clínico	Creatinina sérica	Cuantitativa , continua	
TGO	Enzima bilocular, que se produce principalmente en el hígado y permite valoración indirecta de la función hepática.	Valor de la TGO reportado por el laboratorio	TGO	Cuantitativa , continua	
TGP	Enzima principalmente producida en el Hígado que permite valoración indirecta de la función hepática	Valor de la TGP reportado por el laboratorio	TGP	Cuantitativa , continua	

Leucocitos totales	Número total de células blancas en el hemograma	Total de leucocitos reportado por el laboratorio	Leucocitos totales	Cuantitativa , continua	
Linfocitos totales	Número total de linfocitos en el hemograma	Total de linfocitos en el hemograma inicial	Linfocitos totales	Cuantitativa , continua	
Albumina de ingreso	Valor inicial de albumina sérica	Valor inicial de albumina sérica	Albumina	Cuantitativa , continua	
Manejo intrahospitalario					
Manejo antibiótico inicial	Tratamiento antibiótico inicial, nombre y dosis del medicamento cuando se sospecha la infección.	Primer tratamiento antibiótico iniciado con la sospecha de infección	Antibiótico inicial	Nominal.	
Tratamiento antibiótico definitivo	Nombre y dosis del antibiótico definitivo posterior a tener el cultivo	Tratamiento antibiótico instaurado después de contar con el cultivo y antibiograma	Terapia final	Nominal.	
Duración del tratamiento antibiótico	Tiempo en días de tratamiento antibiótico exitoso	Tiempo en días que se administró antibiótico al	Antibioticoterapia	Cuantitativa , continua	

		que el germen fuera sensible			
Eventos intrahospitalarios					
Mortalidad	Muerte del paciente durante su estancia hospitalaria	Fallecimiento del paciente	MUERTE	Nominal.	0= NO 1= SI
Reinfección	Evidencia de nueva infección durante la estancia hospitalaria o las 72 posteriores al egreso de ese evento	Presencia de nueva infección	REINFECCIÓN N	Nominal.	0= NO 1= SI
Aislamiento					
Germen aislado	Nombre de la Enterobacteria aislada y culpable de la infección	Germen aislado culpable de la infección	Germen	Nominal.	
Resistencia antibiótica	Resistencia antibiótica dada por MIC, mayor de la determinada para ese antibiótico	MIC mayor para cada antibiótico, que genera la multiresistencia	Resistencia	Nominal.	

Métodos:

Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:

Se obtuvo la base de datos de todos los pacientes trasplantados en la Fundación Santa Fe de Bogotá, y posteriormente se cruzó con la base de datos del laboratorio clínico de los aislamientos por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, durante 2010 a 2016, y se definieron los pacientes que se encontraban en las dos listas, posteriormente se revisaron las historias clínicas y se eliminaron los dobles registros.

Se realizó la recolección de los datos de cada paciente y se codificó cada uno en un registro en Excel, la base de datos y la recolección de información se realizaron por dos investigadores diferentes y se revisó por el tutor temático para evitar sesgos de recolección.

Sexo

Edad

Antibióticos previos

Tiempo transcurrido desde el trasplante

Inmunosupresión

Creatinina

Transaminasas

Leucocitos

Linfocitos

Uso de nutrición parenteral

Tiempo de estancia en unidad de cuidados intensivos

Los resultados de las variables de caracterización de la población se determinaron; para las variables categóricas la distribución por frecuencias y porcentajes, y para las variables continuas se obtuvo la media, la mediana, la moda y las frecuencias.

Para el análisis univariante se realizó una comparación de la frecuencia de la edad, el sexo, de los diferentes tipos de infección, los antibióticos empíricos y definitivos. Para las variables cuantitativas se realizaron medidas de dispersión, para evaluar la normalidad de los datos.

La información cualitativa y la cuantitativa se organizaron y se resumió en tablas, se ha representado a través de gráficos (diagrama de sectores y diagrama de barras)

Todas las comparaciones se consideraron significativas con una $p < 0.05$. En el cálculo de las medidas estadísticas se empleó el programa R.

Para determinar la relación de variables específicas y su significancia estadística en relación con la mortalidad se utilizó la prueba de chi cuadrado cuando se trataba de solo la comparación entre dos grupos (Promedio de transaminasas, promedio de linfocitos, uso de nutrición parenteral, días de estancia en UCI, días de hospitalización, días de ventilación mecánica, y su relación con la mortalidad).

Para realizar la comparación entre más de dos grupos y su significancia estadística asociada a la mortalidad se utilizó la prueba de anova (Tipo de tratamiento antibiótico inicial y final, tipo infección, tipo de inmunosupresión y su relación con mortalidad).

Adicionalmente para determinar los factores de riesgo se realizó una prueba de regresión logística para las transaminasas, el valor de linfocitos y el valor de creatinina.

También se diferenciaron estas variables si tenían distribución normal o no para esto se utilizó la prueba d'Agostino-Pearson, para las variables normales, se utilizó la prueba t, mientras que para las variables que no tienen distribución normal se utiliza la prueba de Mann-Whitney.

Intervenciones:

Este estudio al ser un estudio descriptivo transversal no incluye intervenciones sobre los pacientes, la reproducción del mismo en otros centros de referencia se pueden tomar las

mismas variables que mediremos en este estudio, para determinar si la prevalencia de infección en pacientes trasplantados es similar en otras instituciones a la nuestra.

Alcances y límites de la investigación:

En este trabajo de investigación se pretende hacer una caracterización de la población pos trasplante hepático con infección por enterobacterias multiresistentes y evaluar si existen factores de riesgo para infección por este grupo de gérmenes en nuestro hospital, comparándola con controles infectados por gérmenes menos agresivos, con el fin de poder proponer herramientas que disminuyan las infecciones por este tipo teniendo en cuenta que son la principal causa de mortalidad reportada en este grupo de pacientes.

Adicionalmente es un estudio unicentrico lo cual también limita la extrapolación de los resultados teniendo en cuenta que se realiza en un centro de cuarto nivel con tasas de resistencia que podrían estar por encima de las tasa a nivel nacional.

Sesgos:

Al ser un estudio descriptivo transversal unicentrico puede presentar sesgos de confusión teniendo en cuenta que las tasas de resistencia de nuestra institución podrían ser mayores por ser una institución de cuarto nivel. Esto se informara en las conclusiones del estudio.

Además puede tener un sesgo de información ya que al hacer revisión de historias clínicas podrían faltar datos lo que dificultará la tabulación de la información. Para controlar este tipo de sesgos la información será recolectada por dos investigadores diferentes, y luego se comparara por el tutor temático, para obtener toda la información de las historias clínicas.

Aspectos éticos de la investigación:

Este estudio respeta la declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial, para fundamentar su desarrollo bajo los principios éticos de cualquier investigación en seres humanos.

El estudio representa muy bajo riesgo teniendo en cuenta que es un estudio retrospectivo, en el que no se hará intervención de ningún tipo, se respetara la privacidad de los pacientes y no se incluirá su nombre ni documento de identidad en la base de datos ni en la presentación de los resultados.

Este protocolo fue aprobado por el comité de ética de la Fundación Santafé de Bogotá, como un estudio sin riesgo.

Resultados:

Para la presentación del objetivo principal del estudio, la prevalencia de infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos se calculó en un 4,6% para los años 2010 a 2016, se reportan 13 pacientes infectados, de los 277 pacientes trasplantados, el único microorganismo aislado con este patrón de resistencia en la institución fue *Klebsiella pneumoniae*, sin embargo en este apartado es importante aclarar que la prevalencia de la infección no es homogénea dado que en los años 2010, 2011 y 2016, no se presentó ningún caso, y en los años 2013 y 2015 se presentó la incidencia más alta con 4 casos en cada uno de estos años (Grafica 1), la mortalidad global fue de 38% (5 pacientes muertos) y fue más prevalente en mujeres. La prevalencia de la infección según el sexo fue de 85% eran hombres (Grafica 2). El promedio de edad de los pacientes al momento de la infección fue de 57 años con una desviación estándar de 14 años, los pacientes que sobrevivieron tenían un promedio de edad mayor de 60 años con desviación de 11 años, y los pacientes que fallecieron tenían una edad promedio de 53 años con una desviación estándar de 18 años.

Las causas del trasplante fueron: Alcohólica en tres casos (23%), hepatitis C y cirrosis biliar primaria 2 casos (15%) cada una, hepatocarcinoma y otra enfermedad en 4 casos (30%) y hepatitis autoinmune y criptogenica un caso cada una (7,6%).

La infección más frecuente fue la colangitis, seguida de infección de vías urinarias y posteriormente bacteriemia (Grafica 3), en este apartado es importante aclarar que el aislamiento se realizó en sangre pero los pacientes tenían diagnósticos adicionales que sugieren que no se trataba de bacteriemias primarias (colangitis, biliomas sobre infectados).

En cuanto al estudio de los factores de riesgo asociados a mortalidad en esta población se estudió el promedio de transaminasas en los pacientes que fallecieron y en los que sobrevivieron, el promedio de creatinina, de leucocitos, de linfocitos, el apache al ingreso, la albumina al ingreso, los días de ventilación mecánica, los días de hospitalización total durante ese evento, los días de estancia en uci, y el uso o no de nutrición parenteral.

Los niveles de transaminasas promedio fueron, ALT 179 Versus 483 mg/dl) y AST 289 versus 644 mg/dl y en esta comparación se encontró asociación con la mortalidad que es estadísticamente significativa (P menor de 0.05), en las gráficas 6 y 7 se evidencia la distribución y las diferencias entre las transaminasas, aunque los bigotes se acercan la mediana es estadísticamente inferior en los pacientes que sobrevivieron.

Además el promedio de linfocitos también fue significativamente menor en los pacientes que fallecieron, (687 versus 283 células) sin embargo en este apartado es importante decir que la mediana en este grupo de pacientes es similar (420 versus 350 células) y la diferencia está marcada por 3 pacientes que ingresaron con linfocitosis marcada en los pacientes que sobrevivieron. (Grafica 8).

Para estas variables en particular se aplicaron las pruebas de Mann-Whitney (transaminasas y creatinina) y t (linfocitos), con lo que se evidencio que no había diferencias estadísticamente significativas al comparar las variables sin distribución normal, sin embargo es importante tener en cuenta que esta prueba está afectada por el número pequeño de pacientes. (Tabla 2)

Para los linfocitos tanto en la regresión logística como en la prueba t, se evidencio una diferencia estadísticamente significativa, los valores más altos de linfocitos están relacionados con la supervivencia de los pacientes. (Tabla 2)

El tiempo de hospitalización fue similar entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, fue en promedio 39 días de hospitalización, sin embargo los pacientes que sobrevivieron estuvieron un tiempo menor en la unidad de cuidados intensivos fue de 10 días para los pacientes que fallecieron y de 2,4 para los que sobrevivieron, también el tiempo de ventilación mecánica fue mayor en los pacientes que fallecieron (0,5 versus 3,8 días), sin embargo ninguna de estas variables fue estadísticamente significativa.

En cuanto al tipo de inmunosupresión el medicamento más utilizado en todos los pacientes fue la prednisona a diferentes dosis entre 5 a 40 mg día en 12 de los 13 pacientes, sin encontrar diferencias significativas entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, dentro de los otros fármacos inmunosupresores el siguiente fármaco más utilizado fue micofenolato a dosis entre 1000 a 2000 mg día) que se utilizó en 10 pacientes, 8 pacientes utilizaban

ciclosporina a dosis de 100 a 400 mg día, y por último 4 pacientes utilizaron tacrolimus a dosis entre 6 mg a 15 mg día, no existieron diferencias significativas entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron.

El manejo antibiótico empírico más frecuentemente utilizado fue piperacilina/tazobactam, con un 46.1% de los pacientes infectados seguidos por ampicilina/sulbactam utilizado en un 23% de los pacientes, en este respecto no se logran realizar comparaciones dado que se utilizan diferentes terapias y algunas tienen menos de tres pacientes por lo que no se puede aplicar pruebas estadísticas.

En cuanto al manejo específico la terapia dirigida más frecuentemente utilizada fue la triple terapia, definida como el uso de un carbapenémico + una polimixina + un tercer antibiótico activo, la mortalidad asociada para este grupo de medicamentos fue del 50% seguida por el carbapenémico asociado a colistina o terapia con carbapenémico.

La mortalidad asociada a uso de antibióticos fue más frecuente con el uso de carbapenémicos como terapia única que fue del 66%, en los pacientes que se utilizó carbapenémico + colistina la mortalidad asociada fue de 33%.

Discusión:

La prevalencia reportada de infección por Enterobacterias en distintos estudios es de aproximadamente 60% (6), sin embargo no hay estudios que evalúen la prevalencia de enterobacterias resistentes a carbapenémicos, por lo que no hay estudios en los que se pueda hacer comparación directa, con la prevalencia que encontramos en nuestra población. En el estudio de Lin et al (7), se encontraron 13 aislamientos de *K. pneumoniae* 8 con presencia de resistencia BLEE, y ninguno con resistencia a carbapenémicos. Existen estudios más recientes como el de Pereira et al (13) con incidencia de infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos de 6,6% y en estudios con mayor número de pacientes la incidencia más baja encontrada es de 3.9% en el estudio de Barchiesi et al (14), por lo que podemos decir que la aparición de resistencia en nuestros pacientes está en concordancia con la aparición a nivel mundial.

Sin embargo llama la atención que al compararnos con estos estudios nuestra mortalidad es menor (38% versus 71% y 86%) esto puede estar asociado a que las infecciones reportadas

en otros estudios ocurren solamente con seguimiento durante el primer mes pos trasplante mientras que nuestros casos están más allá de los 180 días en la mayoría de los pacientes, también puede haber relación con el inicio de terapia combinada que en nuestros pacientes fue mayor al 50% versus monoterapia efectiva como es en todos los casos reportada en el estudio de Kalpoe et al(15).

Dentro de los datos interesantes en este estudio es de resaltar que la elevación de transaminasas al ingreso está relacionada con aumento de la mortalidad, en este grupo de pacientes siendo esto diferente a lo reportado en otros estudios de cohortes como el de Pedersen et al (5) donde los pacientes que desarrollaban infección tenían niveles de transaminasas más bajos, sin embargo, esto podría indicar el nivel de compromiso general de los pacientes y explicar la relación aumenta con mortalidad.

En los estudios en los que se hizo seguimiento de pacientes con *K. pneumoniae* resistente a carbapenemicos, no se evaluaron los factores de riesgo para mortalidad por este germen específicamente sin embargo es de resaltar que en todos estos estudios se evidencio que la infección por este germen es un factor de riesgo independiente para mortalidad (13, 14,15). Lo que sustenta la importancia de buscar otros predictores de complicación en estos pacientes.

Dentro de los otros probables factores de riesgo asociados con infección que están reportados en la literatura, en nuestro estudio no se determinó diferencias significativas ni en el tipo ni en el nivel de inmunosupresión de los pacientes, sin embargo es importante recalcar que aunque esto se ha determinado como un factor de riesgo para infección su mayor valor es en pacientes que debutan con infección por citomegalovirus y virus del herpes, y la mayor prevalencia se relaciona con el uso de micofenolato y azatioprina, además dentro de los pocos estudios que han evaluado los factores de riesgo en esta población este no ha sido un factor independiente para infecciones bacterianas (1).

Al igual que en el estudio de Songet al (7) en el que se estudió los factores de riesgo para mortalidad por gérmenes ESKAPE, en el que se contó con aislamiento de 6 *Klebsiella* multiresistentes, el valor de linfocitos fue un predictor independiente de mortalidad estadísticamente significativo cuando este se encuentra por debajo de 300 células.

Por otra parte en nuestro estudio se hizo seguimiento al nivel de albumina sérica de los pacientes, y aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fallecen o no si es de resaltar que al igual que en otros reportes la desnutrición en esta población es marcada (promedio de albumina menor de 2,5 para todos los pacientes infectados) lo cual se puede relacionar directamente con mayor riesgo de infección para determinar esto se necesitan estudios comparando pacientes no infectados.

Conclusiones:

De este estudio podemos concluir que la prevalencia de enterobacterias resistentes a carbapenemicos en pacientes trasplantados hepáticos en nuestra institución está por debajo de la resistencia presentada a nivel Colombia que esta entre el 5 y el 10% de todos los pacientes, y es similar a la presentada en otros estudios en este grupo de pacientes.

Por tanto en el grupo de pacientes que tenemos mayor mortalidad (elevación de transaminasas o linfopenia al ingreso), especialmente los pacientes que estén sometidos a ventilación mecánica, y en los pacientes que tienen sospecha de infección intraabdominal que demostraron tener la mortalidad más elevada, podría estar justificado el inicio de terapia que de cubrimiento para gérmenes resistentes a betalactamicos, hasta que se obtengan cultivos que demuestren lo contrario.

Es importante tener en cuenta las limitaciones de nuestro estudio, ya que se trata de un estudio retrospectivo, con una muestra pequeña, y esto puede llevar a sesgos de confusión, además porque al tratarse de una institución de cuarto nivel la tasa de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenemicos puede ser mayor.

Además la metodología utilizada para determinar los factores de riesgo para mortalidad no es la más adecuada sin embargo este fue un objetivo secundario, y por esto se planteó esta metodología, que era la forma más simple de determinar el objetivo primario. Se considera se deben realizar estudios de casos y controles para buscar mejorar la calidad metodológica del estudio.

Tabla 1

VARIABLES	MORTALIDAD	NO MORTALIDAD	TOTAL	VALOR DE P
Edad Promedio	62	44.8		
Sexo				
Hombres	27,2% (3 casos)	72,8% (8 casos)	84,6% (11 casos)	
Mujeres	100% (2 casos)	0	15,4% (2 casos)	
Tipo de infección	38.4% (5 casos)	61,6% (8 casos)		
Infección de vías urinarias	66.6% (2CASOS)	33.3% (1 CASO)	23% (3casos)	
Peritonitis	100% (1CASO)	0	7.6%(1 caso)	
Colangitis	25% (1 CASO)	75% (3 CASOS)	30,7% (4casos)	
Neumonía		100% (1CASO)	7.6%(1 caso)	
Absceso hepático	0	100% (1 caso)	7.6%(1 caso)	
Bacteriemia	0	100% (3CASOS)	23% (3casos)	
Promedio ALT (MG/DL)	483	179		0,0003
Promedio AST (MG/DL)	644	289		0,0003
Promedio Creatinina (MG/DL)	0.85	1.14		0.22
Promedio Leucocitos células	7800	5825		0.22
Promedio Linfocitos CELULAS	278	673		0,0003
Promedio días en UCI	10	2.4		0.22
Promedio de días de ventilación mecánica	3,8	0.5		0.22
Nutrición parenteral	15,3% (2 casos)	7,6% (1 caso)		0,024229559

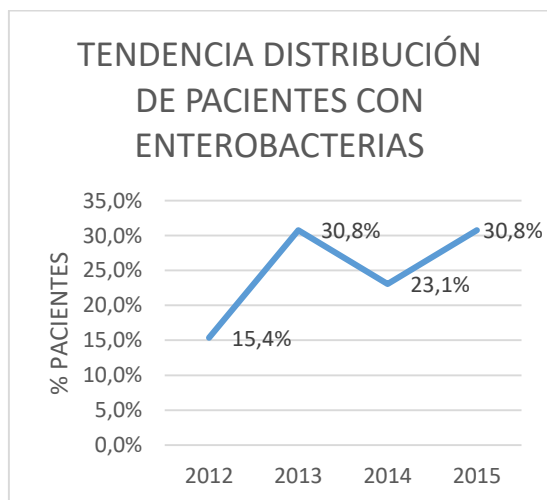
Promedio días de hospitalización	39,8	39,2		0.22
Albumina promedio al ingreso	2.4	2,61		0.22
Promedio dosis de prednisolona día	22	14		0.22
Antibiótico inicial				
Piperacilina/Tazobactam	0	100% (6 casos)	46.1% (6 casos)	
Ampicilina/sulbactam	33% (1 caso)	66% (2casos)	23% (3 casos)	
Meropenem	100% (2 casos)	0	15,3% (2 casos)	
Cefepime	100% (1 caso)	0	7,6% (1 caso)	
Terapia combinada	100% (1 caso)	0	7,6% (1 caso)	
Antibiótico final				
Carbapenemico	66.6% (2 casos)	33.3% (1 caso)	23% (3 casos)	
Aztreonam	0	100% (1 caso)	7,6% (1 caso)	
Colistina + carbapenemico	33.3% (1 caso)	66.6% (2 casos)	23% (3 casos)	
Triple terapia	50% (2 casos)	50% (2 casos)	30,7% (4casos)	
Piperacilina/Tazobactam	0	100% (1 caso)	7,6% (1 caso)	
Ampicilina/sulbactam	0	100% (1 caso)	7,6% (1 caso)	

Tabla 2:

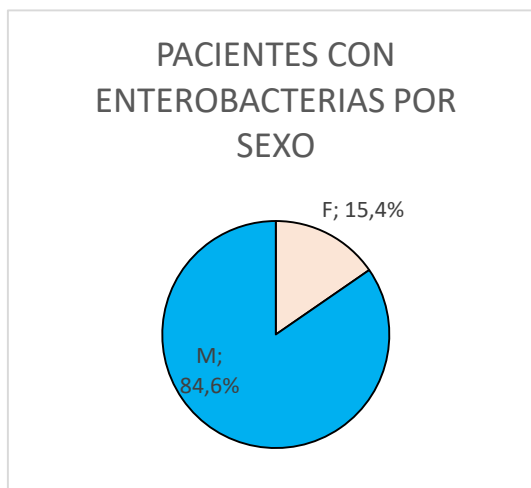
VARIABLES		n	Mean	Standard Error	Median	d'Agostino-Pearson	p-value	Test
ALT INICIAL	NO MUERTOS	8	179,3	74,6	100,0	4,9E-06	0,943	MW
	MUERTOS	5	483,4	268,1	131,0	0,4583		
AST INICIAL	MUERTOS	8	289,4	210,4	71,5	8,7E-10	0,524	MW
	NO MUERTOS	5	644,0	329,5	230,0	0,2563		
LINFOCITOS TOTALES	MUERTOS	8	672,5	143,9	615,0	0,1199	0,030	T
	NO MUERTOS	5	278,0	47,3	300,0	0,5271		
CREATININA INICIAL	MUERTOS	8	1,0	0,2	0,8	0,0296	0,524	MW
	NO MUERTOS	5	1,0	0,3	0,7	0,2243		

Graficas:

Grafica 1

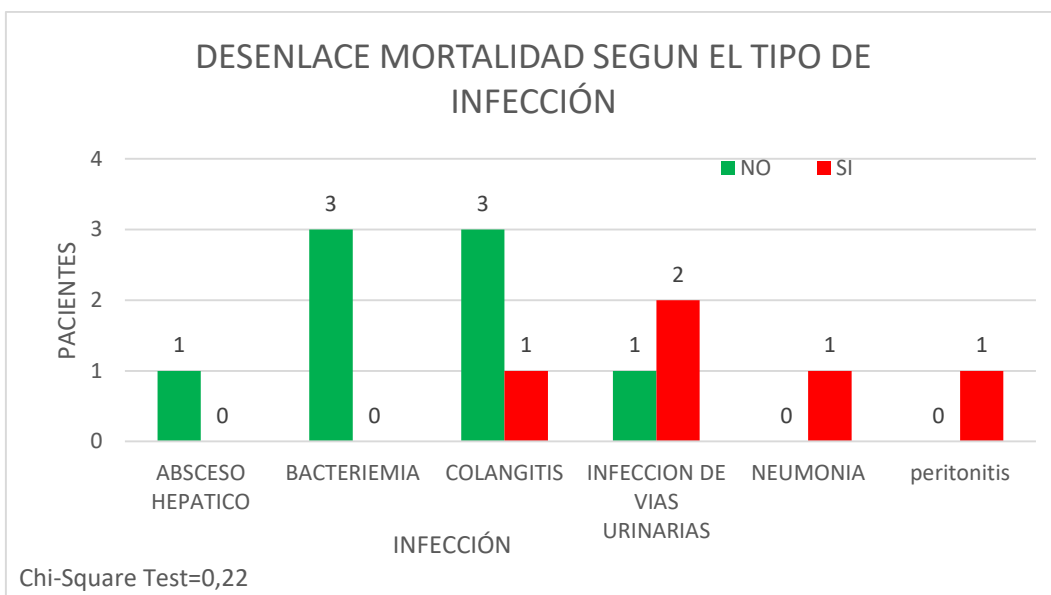


Grafica 2



Grafica 3

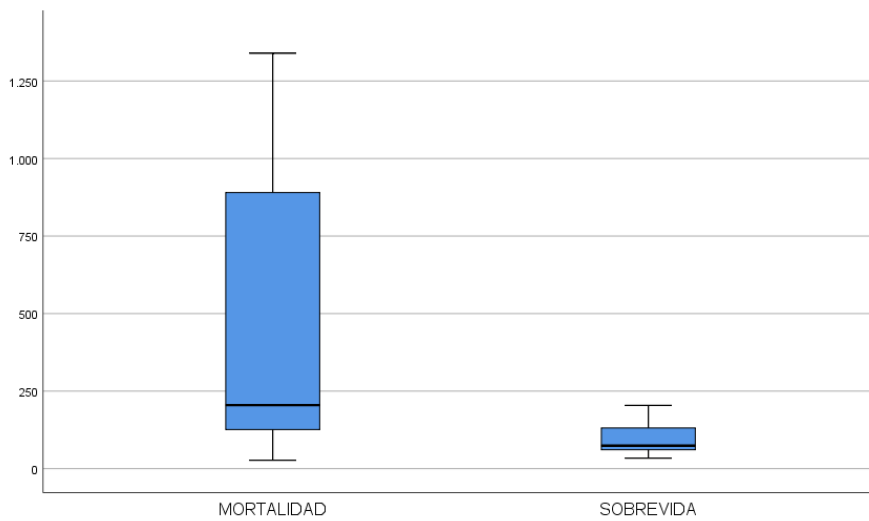
Datos demográficos del estudio, se encontraron 13 casos de infección por Enterobacterias resistentes a carbapenemicos, en las gráficas anteriores se muestra la representación por edad, sexo y número de pacientes según el año del diagnóstico de la infección.



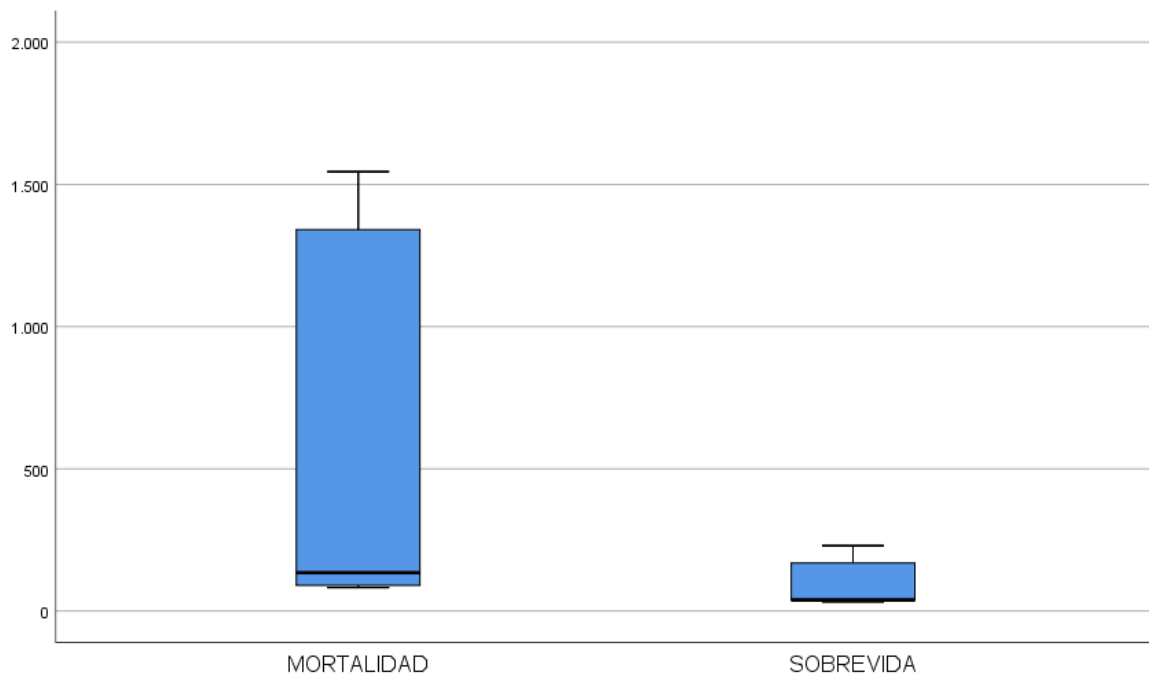
En la gráfica anterior se muestra la distribución de los casos según el tipo de infección y la mortalidad según el tipo de infección.

No hay diferencias estadísticamente significativas en el tipo de infección, lo que puede deberse al número reducido de casos sin embargo la mortalidad más alta ocurrió en infección de vías urinarias.

Grafica 6 (Relación AST y mortalidad)



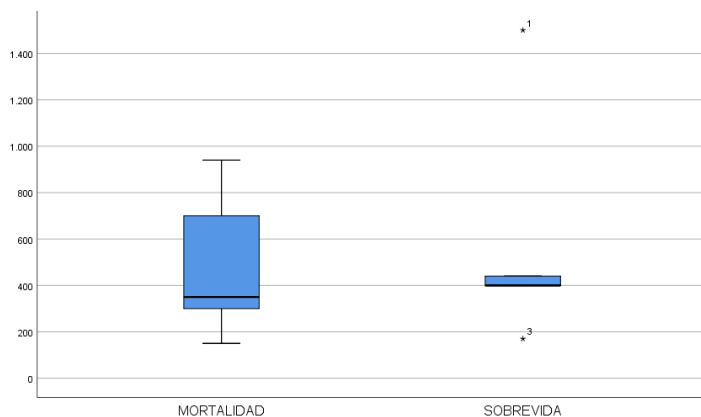
Grafica 7 (Relación ALT y mortalidad)



En las gráficas anteriores se evidencia la relación de las transaminasas al ingreso de esa hospitalización de los pacientes, en relación con la mortalidad por infección por

enterobacterias resistentes a carbapenemicos, la elevación de las transaminasas es estadísticamente significativa en cuanto a la mortalidad de estos pacientes.

Grafica 8 (Relación nivel de linfocitos y mortalidad)



La linfopenia también se determinó como un factor de riesgo con significancia estadística relacionado con la mortalidad en este grupo de pacientes.

Trayectoria de los investigadores:

Investigador Principal:

Omar Javier Salamanca Villamizar

Médico internista institucional FSFB

omarsalamancav@hotmail.com – omar.salamanca@fsfb.org.co

Especialización en Medicina Interna

Universidad El Bosque – Fundación Santa Fe de Bogotá

Jefe de Residentes Medicina Interna Abril 2010 – Agosto 2011

Agosto 2008 – Julio 2011

Diplomado de Gestión en Salud

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

Agosto 2005

Médico Cirujano

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Diciembre 2000

JOHNS HOPKINS Physician leadership academy

JOHNS HOPKINS MEDICINE

Octubre 2016

Recertificación como Proveedor del Programa de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada – ACLS

AMERICAN HEART ASSOCIATION Y FUNDACIÓN INTERAMERICANA DEL CORAZÓN

Junio 2016

Recertificación como Proveedor del Programa de Reanimación Básica para profesionales de la Salud – BLS

AMERICAN HEART ASSOCIATION Y FUNDACIÓN INTERAMERICANA DEL CORAZÓN.

Junio 2016

Recertificación como Proveedor del Programa de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada – ACLS

AMERICAN HEART ASSOCIATION Y FUNDACIÓN INTERAMERICANA DEL CORAZÓN

Noviembre 2013

Recertificación como Proveedor del Programa de Reanimación Básica para profesionales de la Salud – BLS

AMERICAN HEART ASSOCIATION Y FUNDACIÓN INTERAMERICANA DEL CORAZÓN.

Noviembre 2013

VI Curso taller de ventilación mecánica (SORBA)

Medicina crítica, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Junio 2013

Curso de accesos venosos guiados por ultrasonido

Fundación INSIMED

Junio 2013

Simposio de anticoagulación en Fibrilación Auricular

Fundación Santa Fe de Bogotá

Noviembre 2012

Curso de Soporte Básico de Reanimación en adultos

Fundación Santa Fe de Bogotá

Noviembre 2009

Curso síntomas extraesofágicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Programa de excelencia en Medicina Interna

Fundación Santa Fe de Bogotá

Mayo 2009

Curso de dislipidemias

Fundación Santa Fe de Bogotá

Mayo 2009

Curso teórico práctico de Soporte Metabólico y Nutricional

Fundación Santa Fe de Bogotá

Marzo 2009

Curso de Educación Médica Continuada Osteoporosis y Vitamina D

Fundación Santa Fe de Bogotá

Noviembre 2008

Curso de Hipertensión Arterial

Fundación Santa Fe de Bogotá

Septiembre 2008

Curso “Una aproximación moderna al manejo de la dislipidemia”

Fundación Santa Fe de Bogotá

Agosto 2008

Recertificación como Proveedor del Programa de Reanimación Cardiopulmonar
Avanzada – ACLS

AMERICAN HEART ASSOCIATION Y FUNDACIÓN INTERAMERICANA DEL
CORAZÓN

Fundación Santa Fe - Universidad de los Andes

Noviembre 2006

Recertificación como Proveedor del Programa de Reanimación Básica para profesionales de la Salud – BLS

AMERICAN HEART ASSOCIATION Y FUNDACIÓN INTERAMERICANA DEL CORAZÓN. Fundación Santa Fe - Universidad de los Andes

Noviembre 2006

Advance Trauma Life Support – ATLS

COLEGIO AMERICANO DE CIRUJANOS

Mayo 2006

Basic Disaster Life Support – BDLS

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

Agosto 2005

Advance Burns Life Support - ABLIS

FUNDACIÓN DEL QUEMADO Y ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE QUEMADURAS. Clínica Del Country

Julio 2005

Proveedor Salva corazones RCP y DEA

AMERICAN HEART ASSOCIATION

Fundación Interamericana del Corazón y Consejo Nacional de Resucitación de Colombia

Agosto 2004

Certificación como Proveedor del Programa de Reanimación Básica para profesionales de la Salud - BLS

AMERICAN HEART ASSOCIATION Y FUNDACIÓN INTERAMERICANA DEL CORAZÓN. Universidad El Bosque

Julio 2003

Certificación como Proveedor del Programa de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada - ACLS

AMERICAN HEART ASSOCIATION Y FUNDACIÓN INTERAMERICANA DEL CORAZÓN. Universidad El Bosque

Julio 2003

Certificate in English Studies

LANGUAGE STUDIES INTERNATIONAL LSI - CAMBRIDGE (UK)

Octubre 2002 - Mayo 2003

XXIV Congreso Colombiano de Medicina Interna ACMI

Conferencista

Octubre 2016

Primer encuentro de expertos en Porfiria Intermitente Aguda

Recordati Rare Diseases Colombia.

Conferencista.

Bogotá D.C., (Agosto 2016)

25° Foro internacional de la Organización para la Excelencia de la Salud (OES)

Cartagena (Julio 2016)

XXIX Curso Anual de Actualización en Medicina Interna 2016.

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ

Partners Forum 2015 Developing a Global Approach to Clinical Quality and Outcomes.

Johns Hopkins Medicina International. Porto Alegre Brasil (Octubre 14 – 15)

24° Foro internacional de la Organización para la Excelencia de la Salud (OES).

Garantizar la calidad en salud: Un sueño posible

Conferencista, Grupo de Alta Hospitalaria: Una estrategia innovadora para el egreso del paciente.

Bogotá D.C. (Junio 2015)

XXVIII Curso Anual de Actualización en Medicina Interna 2015. HOSPITAL

UNIVERSITARIO FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ

XXIII Congreso Colombiano de Medicina Interna ACMI

Cartagena (Agosto 2014)

23° Foro internacional de la Organización para la Excelencia de la Salud (OES) y 3° Encuentro Latinoamericano de Calidad y Seguridad del Paciente. Bogotá D.C. (Junio 2014)

XXVII Curso Anual de Actualización en Medicina Interna 2014

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ

XXVI Curso Anual de Actualización en Medicina Interna 2013

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ

VIII Simposio Internacional de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Cartagena (Marzo 2013)

XXII Congreso Colombiano de Medicina Interna ACMI

Cartagena (Octubre 2012)

XXV Curso Anual de Actualización en Medicina Interna 2012

FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ

III International Simposio on Prevention of Nosocomial Infections: What is new? VII International Simposio on Antimicrobial Resistance

Cartagena (Marzo 2012)

XXIV Curso Anual de Actualización en Medicina Interna 2011

FUNDACION SANTA FÉ DE BOGOTÁ (Marzo 2011)

Segundo Simposio Nacional de Residentes de Medicina Interna

ACMI, Bogotá D.C. (Julio 2010)

XXIII Curso Anual de Actualización en Medicina Interna 2010

FUNDACION SANTA FÉ DE BOGOTÁ (Febrero 2010)

XXII Curso Anual de Actualización en Medicina Interna 2009

FUNDACION SANTA FÉ DE BOGOTA (Febrero 2009)

Foro Internacional de Cardiología. Cleveland Clinic

BOGOTA D.C. (Abril 2008)

XXI Curso Anual de Actualización en Medicina Interna 2008

FUNDACIÓN SANTA FÉ DE BOGOTÁ (Febrero 2008)

XIX Congreso Colombiano de Medicina Interna ACMI

CARTAGENA (Octubre 2006)

Avances Tecnológicos y Terapéuticos en Medicina Interna

FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ (Febrero 2006)

XX Congreso Colombia de Medicina Interna ACMI y American College of Physicians

ARMENIA – QUINDÍO (Septiembre 2005)

V Congreso Nacional de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

BOGOTÁ, D.C. (Abril 2005)

XVIII Congreso Colombiano de Medicina Interna

BOGOTÁ, D.C. (Octubre 2004)

Curso de Medicina Interna HMC 2004

HOSPITAL MILITAR CENTRAL. Bogotá, D.C. (Agosto 2004)

XVII Curso Anual de Actualizaciones en Medicina Interna 2004

FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ (Febrero 2004)

XV Curso Anual de Actualizaciones en Medicina Interna 2002. Práctica Clínica Interdisciplinaria

FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ (Febrero 2002)

[Investigador secundario](#)

Cesar Augusto Barreto Zamora

Residente Segundo año Medicina Crítica y Cuidado intensivo

Medico Universidad del Tolima

Tutor Temático:

Freddy Orlando Guevara

Infectologo adscrito a la Fundación Santa Fe de Bogotá

Profesor asociado Universidad El Rosario

Médico Internista Universidad El Bosque

Publicaciones:

Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. *Transpl Infect Dis.* 2011 Dec;13(6):608-15.

Guevara F, Idrovo A, Mosquera G, Alvarez C. Miocarditis. Capítulo de libro, Corporación de Investigaciones Biológicas, Medellín, en proceso de impresión.

Guevara F, Cardona JS, Prada G. Bacilos gram negativos no fermentadores. Capítulo de libro, Corporación de Investigaciones biológicas, Medellín, en proceso de impresión.

Guevara F, Cardona JS. Bacteriemia relacionada con el catéter intravascular: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Infectio*, en publicación.

Cuervo-Maldonado SI, Gomez-Rincon JC, Rivas P, Guevara F.

Actualización en aspergilosis con énfasis en aspergilosis invasora. *Infectio* Vol 14 suppl. 2, 2010, pag S131-S144.

Guevara F, Arredondo M, Blanco F. Inhibidores de la integrasa y raltegravir en el manejo de la infección por el VIH en la era de la resistencia a múltiples medicamentos. Infectio Vol 14 No. 2, 2010, pag 132-42

Guevara F, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH utilizando los criterios del ATP III y de la IDF. Acta Medica Colombiana Vol 33 No. 4 – Oct-Dic - 2008, Pag 282 - 288.

Blanco F, Arredondo M, Guevara F, Garrido C, Morello J, Rodriguez-Novoa S, Córdoba M, González-Lahoz J, Soriano V. Raltegravir: a potent and safe integrase inhibitor with a favourable impact on cardiovascular and liver profile. Journal of the international AIDS Society. Vol 11 Suppl 1, 2008:p20

Blanco F, Arredondo M, Guevara F, Córdoba M, Garrido C, Morello J, González-Lahoz J, Soriano V. Raltegravir is an effective and well tolerated integrase inhibitor in heavily pretreated HIV+ patients. AIDS, en prensa

Blanco F, Arredondo M, Guevara F, Garrido C, Morello J, Rodriguez

– Novoa S, Córdoba M, González-Lahoz J, Soriano V. Switch to raltegravir in HIV patients with undetectable plasma viraemia experiencing or at risk for toxicities using other antiretroviral drugs, AIDS, en prensa

Guevara F, Díaz M. Escleroderma, revisión de tratamiento. Acta Medica Colombiana ISSN 0120-2448 Vol 31 No. 2 – Abril-Jun – 2008, Pg 83 – 91.

Presentaciones en cursos y congresos:

2013

Conferencista, II Foro Latinoamericano de Infectología, Panama, Agosto,

2013.

Conferencia:

Diagnóstico de la infección por VHC.

Conferencista, XI Congreso Colombiano de Infectología, Cartagena, Julio, 2013.

Conferencia:

Tuberculosis en el trasplante de medula ósea.

Conferencista, XII Congreso Peruano de Infectología Lima-Perú, Julio, 2013.

Conferencias:

Manejo de la infección por VIH con los nuevos antiretrovirales.

Manejo del paciente coinfectado VIH/VHC en la era de los Nuevos inhibidores de proteasas.

Conferencista, ciclo de conferencias para residentes y especialistas de medicina interna y cuidado crítico, Bogotá D.C. Junio-Julio 2013.

Conferencias:

Enfóque y manejo de la infección por *Acinetobacter baumannii*. Enfoque y manejo de la infección intraabdominal.

Conferencista, actividad académica ACIN (Asociación Colombiana de Infectología), Bogotá D C, Mayo 2013.

Conferencia:

Caso clínico de tuberculosis por *Micobacterium bovis*.

Conferencista, Congreso de actualización en Medicina Interna FSFB Bogotá D.C. Abril 2013.

Conferencia: Enfoque preoperatorio del paciente inmunosuprimido. 2012

Conferencista, curso de actualización para infectólogos en resistencia a los antiretrovirales en el manejo de la infección por VIH. Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. 25-26 Octubre de 2012, Lima-Perú.

Conferencias:

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa.

Inhibidores de proteasa. Paciente con comorbilidades metabólicas.

Presentación oral, VIII Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Armenia, Julio 2012.

Efectividad de la profilaxis antifúngica primaria en pacientes sometidos a trasplante alogénico de medula ósea: revisión sistemática. 2010

Presentación oral. VII Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Paipa, Julio 2010.

Conferencista, Inicio de tratamiento en la infección por VIH

Asociación Colombiana de infectología, Diciembre 2010 – Bogotá D.C.

Conferencista, Endocarditis por aspergillus – caso clínico.

Asociación Colombiana de infectología, Noviembre 2010 – Bogotá D.C.

Conferencista, Lípidos en el paciente con VIH en tratamiento.

Curso de educación médica continuada, FSFB, Abril 2009 - Bogotá D.C.

2009

5 th IAS Conference on HIV Pathogenesis, treatment and prevention. 19-22 julio 2009, South Africa.

Raltegravir QD is as effective and safe as raltegravir BID, with an added benefit in QOL, Poster B31

5 th IAS Conference on HIV Pathogenesis, treatment and prevention. 19-22 julio 2009, South Africa.

Hepatic safety profile of Raltegravir in HIV patients with chronic hepatitis C. Poster. 2008
XX Congreso Colombiano de Medicina Interna, Medellín 2008.

Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes infectados con VIH utilizando los criterios del ATP III y de la IDF. Presentación oral.

IX International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK
9-13 November 2008.

Raltegravir: a potent and safe integrase inhibitor with a favourable impact on cardiovascular and liver profile. Poster 20.

VI Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas,

Santa Marta, Julio 2008.

Infecciones relacionadas con el trasplante autologo de células progenitoras en la Fundación Santafé de Bogotá. Poster.

Presupuesto

El trabajo de investigación se realizara con recursos propios que incluyen:

Computador para recolección y procesamiento de los datos

Hojas en blanco

Impresora

Tiempo de recolección de los datos asumido por el investigador

Recursos de la Universidad

Bases de datos para búsqueda de marco teórico

Programas estadísticos y apoyo del tutor metodológico para procesamiento de los datos

Tiempo del tutor temático

Rubro	Cantidad	Descripción	Valor individual	Valor total
Personal				
Tutor Metodológico	120 horas	Apoyo en revisión de protocolo, análisis de datos y conclusiones	30.000	3600000
Investigador principal	300 horas	Creación de protocolo, análisis de	30.000	7200000

		datos, creación de documento final		
Bioestadístico	50 horas	Apoyo en análisis de datos	30.000	1.500.000
Material				
Impresora	1		250.000	250.000
Papelería	120 hojas		100	12000
Esferos	3		1000	3000
Equipos				
Computador	1	Recolección y procesamiento de datos	1500.000	1500.000
Total				14065000

Cronograma

Fecha	Actividad
Mayo a 31 de octubre de 2016	Realización y revisión de protocolo de investigación
20 de febrero a 15 de abril de 2017	Correcciones de protocolo y presentación ante comité de ética de la FSFB
16 de abril al 16 de mayo de 2017	Aprobación de protocolo final
17 de mayo al 31 de julio de 2017	Recolección de datos de casos y controles
1 de agosto al 30 de septiembre de 2017	Procesamiento de datos
	Vacaciones
1 al 31 de octubre de 2017	Procesamiento de datos

1 de noviembre al 31 de noviembre de 2017	Análisis de datos y comparación con la literatura
1 de diciembre al 15 de enero de 2018	Creación de documento final
16 de enero al 28 de febrero de 2018	Revisión por tutores
1 de marzo al 30 de mayo de 2018	Presentación y aprobación del documento final

Anexos:

Diagrama de grantt

Actividad	Fecha Inicial	Fecha Final	10/15/2016	11/15/2016	12/15/2016	1/15/2017	2/15/2017	3/15/2017	4/15/2017	5/15/2017	6/15/2017	7/15/2017	8/15/2017	9/15/2017	10/15/2017	11/15/2017	12/15/2017	1/15/2018	2/15/2018	3/15/2018	4/15/2018	4/30/2018	5/31/2018	
Realización y revisión de protocolo de investigación	10/15/2016	6/15/2017	■	■	■	■	■	■	■	■	■													
Correcciones de protocolo y presentación ante comité de ética de la FSPB	6/16/2017	7/15/2017								■	■													
Aprobación de protocolo final	7/16/2017	8/15/2017								■	■													
Recolección de datos de casos y controles	8/16/2017	10/15/2017								■	■	■												
Procesamiento de datos	10/16/2017	12/15/2017											■	■	■									
Análisis de datos y comparación con la literatura	12/16/2017	1/15/2018														■	■	■						
Creación documento final	2/16/2018	3/15/2018																■	■	■				
Revisión por los tutores	3/16/2018	4/30/2018																		■	■			
Presentación y aprobación del documento final	5/01/2018	5/31/2018																				■	■	

Instrumento de recolección

A	I	S	E	F	I	C	A	A	L	L	A	A	U			N	A	M	P	T	C	S	A	C	C	C	C	A	C	T	D	M	R		
Ñ	L	H	D	E	N	R	L	S	E	I	L	P	A	C	I	H	P	B	M	R	A	I	I	I	E	E	E	E	A	M	N	E	U	O	E
C	X	A	C	F	E	T	T	U	N	B	A	B	I	C	T	F	E	C	C	R	S	F	F	F	F	R	C	L	R	R	R	I			
		C	D	H	E	A		C	F	U	C		T	S	I	D	R	L	O	L	A	A	A	A	B					A	A	T	N		
				A	C	T			C	M	H	P		P	N	N	O	O	L	A	S	S	A							P	C	A	F		
						C			S	I	E	E			I	I	L	S	I	M	1	3	P						I	I	L	E			
										N	V				C	S	I	P	M	I	2	4	E						A	Ó	I	C			
											A	I			I	O	M	O	E	C	C	N								N	D	C			

Bibliografía:

1. Hoek, B. Van, Ph, D., Rooij, B. De, Verspaget, H. W., & Ph, D. (2012). Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 26(1), 61–72. <http://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.01.004>
2. Kim, H. K., Park, Y. K., Wang, H., Kim, B. W., Shin, S. Y., Lim, S., & Choi, Y. H. (2013). Epidemiology and Clinical Features of Post-Transplant Bloodstream Infection : An Analysis of 222 Consecutive Liver Transplant Recipients. *Infection and Chemotherapy*, 45(3), 315–324.
3. Zhong, L., Men, T., Li, H., Peng, Z., & Gu, Y. (2012). Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation e Spectrum and risk factors. *Journal of Infection*, 64(3), 299–310. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.12.005>
4. Boletín GREBO. (2015). Infecciones micóticas en nuestros hospitales, (2027).
5. Pedersen, M., & Seetharam, A. (2014). Infections After Orthotopic Liver Transplantation. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 4(4), 347–360. <http://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.07.004>
6. Vera, A., & Contreras, F. G. (2011). Incidence and risk factors for infections after liver transplant : single-center experience at the University of Santa Fe de Bogotá. *Transplant Infectious Disease*, 13, 608–615. <http://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00640.x>
7. Song, S. H., Li, X. X., Wan, Q. Q., & Ye, Q. F. (2016). Risk Factors for Mortality in Liver Transplant Recipients With. *Transplantation Proceedings*, 3563(2014), 3560–3563. <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.08.049>
8. González, L., & Cortés, J. A. (2014). Revisión sistemática de la farmacorresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. *Biomedica*.
9. Navarro, F., & Miro, E. (2016). Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 28(9), 638–645. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.05.002>
10. Miguel, J., Cobos-trigueros, N., Fresco, G., Francisco, C. N., Gudiol, C., Pablo, J., ... Pe, C. (2015). Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Jesús Rodríguez-Ba no. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 33(5)
11. Oliveros, A., Uribe, N., Sierra, P., & Jaimes, F. (2015). Asociación Colombiana de Infectología Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal y Javier Mauricio González e. *Infectio*, 19(2), 60–66.
12. Qureshi, Z. A., Paterson, D. L., Potoski, B. A., Kilayko, M. C., Sandovsky, G., Sordillo, E., & Polsky, B. (2012). Treatment Outcome of Bacteriemia Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* : Superiority of Combination Antimicrobial Regimens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(4), 2108–2113. <http://doi.org/10.1128/AAC.06268-11>
13. Barchiesi, F., Montalti, R., Castelli, P., Nicolini, D., Staffolani, S., Mocchegiani, F., ... Vivarelli, M. (2016). Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* influences the outcome of early infections in liver transplant recipients. *BMC Infectious Diseases*, 1–6. <http://doi.org/10.1186/s12879-016-1876-5>

14. Kalpoe, J. S., Sonnenberg, E., Factor, S. H., Martin, R., Schiano, T., Patel, G., & Huprikar, S. (2012). Mortality Associated With Carbapenem- Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation*, *18*, 468–474. <http://doi.org/10.1002/lt>.
15. Pereira, M Scully, B. (2016). Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation*, *21*(12), 1511–1519. <http://doi.org/10.1002/lt.24207>.Risk
16. Tumbarello, M., Trecarichi, 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. *J Antimicrob Chemother*, 1 –11. <http://doi.org/10.1093/jac/dkv086>
17. Jacobs, D. M., Safir, M. C., Huang, D., Minhaj, F., Parker, A., & Rao, G. G. (2017). Triple combination antibiotic therapy for carbapenemase - producing *Klebsiella pneumoniae* : a systematic review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 1–12. <http://doi.org/10.1186/s12941-017-0249-2>
18. Infectious complications after orthotopic liver transplantation. *Patel G, Huprikar S.Semin Respir Crit Care Med. 2012 Feb; 33(1):111-24. Epub 2012 Mar 23.*
19. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(4):835–843
20. Singh, N., Wagener, M. M., Obman, A., Cacciarelli, T. V., de Vera, M. E., & Gayowski, T. (2004). Bacteremias in liver transplant recipients: shift toward gram-negative bacteria as predominant pathogens. *Liver transplantation*, *10*(7), 844-849.
21. González, L., & Cortés, J. A. (2014). Revisión sistemática de la farmacorresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. *Biomédica*, *34*(2).
22. Ovalle, M. V., Saavedra, S. Y., González, M. N., Hidalgo, A. M., Duarte, C., & Beltrán, M. (2017). Resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas a la atención de salud, Colombia, 2012-2014. *Biomédica*, *37*(4), 473-485.
23. Falagas, M. E., Tansarli, G. S., Karageorgopoulos, D. E., & Vardakas, K. Z. (2014). Deaths Attributable to Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Emerging Infectious Diseases*, *20*(7), 1170–1175. <http://doi.org/10.3201/eid2007.121004>
24. Montúfar-Andrade, F. E., Mesa-Navas, M., Aguilar-Londoño, C., Saldarriaga-Acevedo, C., Quiroga-Echeverr, A., Builes-Montaña, C. E., ... & Hernández, C. (2016). Clinical experience with infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care teaching institution in Medellín, Colombia. *Infectio*, *20*(1), 17-24.