



**Factores asociados a mortalidad en pacientes críticos con  
infecciones por bacterias productoras de  
carbapenemasas**

Autor:

**Troncoso Suárez, Juan Carlos**

Residente de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Trabajo presentado como requisito para optar por el

título de Especialista en Medicina

Crítica y Cuidado Intensivo

Bogotá - Colombia

2023

**Factores asociados a mortalidad en pacientes críticos con  
infecciones por bacterias productoras de  
carbapenemasas**

Autor

**Juan Carlos Troncoso Suárez**

Tutores

**Freddy Orlando Guevara Pulido**

**David Rene Rodríguez**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO  
HOSPITAL**

**UNIVERSITARIO FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTA PROGRAMA DE  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRITICA Y CUIDADO INTENSIVO**

**Bogotá- Colombia**

**2023**

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad Colegio mayor nuestra señora del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud Departamento de Medicina Crítica y cuidado Intensivo

## **Título de la investigación:**

Factores asociados a mortalidad en pacientes críticos con infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas.

## **Instituciones participantes:**

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá  
Residente de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.

## **Tipo de investigación:**

Estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva.

## **Investigador principal:**

Troncoso Suárez, Juan  
Residente de Medicina crítica y cuidado intensivo

## **Investigadores Asociados**

Pitta, Andrea Khaterine  
Residente de Medicina crítica y cuidado intensivo  
Vargas Villanueva, Andrea

Residente de Medicina crítica y cuidado intensivo

**Asesor clínico o temático:**

Guevara Pulido, Freddy Orlando

Médico especialista en infectología  
Hospital fundación Santa Fe de Bogotá

**Asesor metodológico:**

Rodríguez, David Rene

Médico Intensivista. Urgenciólogo  
Estudiante doctorado de investigación clínica.  
Hospital Universitario Mayor-MEDERI

## Tabla de Contenido

1. Resumen del Proyecto .....	9
2. Descriptores del Proyecto .....	10
2.1. Introducción.....	10
2.2. Planteamiento del Problema.....	10
2.3. Justificación.....	11
2.4. Marco Teórico .....	13
3. Pregunta de Investigación .....	25
4. Objetivos.....	25
4.1. Objetivo General .....	25
4.2. Objetivos Específicos.....	25
5. Formulación de Hipotesis.....	26
6. Metodología .....	27
6.1. Tipo y diseño de estudio .....	27
6.2. Población .....	27
6.3. Criterios de Inclusión y exclusión .....	28
6.4. Muestra .....	28
6.5. Definición y Operacionalización de Variables .....	29
6.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos .....	43
6.7. Plan de análisis de datos.....	43
6.8. Alcance y límites de la investigación .....	44
7. Consideraciones éticas .....	46
8. Aspectos Administrativos.....	47
8.1. Cronograma de actividades .....	47
8.2. Presupuesto.....	48
9. Resultados esperados y potenciales beneficiarios .....	50
10. Conformación y trayectoria del grupo de investigación .....	52
11. Resultados .....	54
12. Discusión .....	70
13. Conclusiones .....	77
14. Referencias .....	79

15. Anexos..... 90

## Tablas

Tabla 1 Caracterización de variables.....	30
Tabla 2. Características demográficas.....	55
Tabla 3. Tipo de diagnóstico y diagnóstico de ingreso.....	55
Tabla 4. Comorbilidades.....	56
Tabla 5. Factores de Riesgo.....	57
Tabla 6. Exposición a antimicrobianos.....	58
Tabla 7. Microorganismos aislados.....	59
Tabla 8. Diagnósticos de carbapenemasas.....	60
Tabla 9. Fuente de la muestra de cultivo.....	61
Tabla 10. Área de toma de la muestra de cultivo.....	61
Tabla 11. Condiciones del paciente el día del cultivo.....	62
Tabla 12. Infecciones asociadas a dispositivo.....	63
Tabla 13. Tratamiento antibiótico instaurado.....	64
Tabla 14. Días de estancia, de procedimientos y Reingreso.....	64
Tabla 15. Complicaciones y procedimientos.....	65
Tabla 16. Mortalidad en pacientes con aislamiento de microorganismos productores de de Carbapenemasas.....	66
Tabla 17. Puntuación en escalas de severidad.....	67
Tabla 18. Análisis bivariado.....	68
Tabla 19. Análisis Multivariado.....	69

## Figuras

<b>Figura 1. Factores de Riesgo para la adquisición de EPC (29)</b> .....	15
<b>Figura 2. APACHE II.(72)</b> .....	22
<b>Figura 3. Puntuación SOFA (75)</b> .....	23
<b>Figura 4. Puntuación Charlson (80)</b> .....	24
<b>Figura 5. PITT Score (84)</b> .....	24
<b>Figura 6. Selección de pacientes</b> .....	54

## 1. RESUMEN DEL PROYECTO

**Introducción:** Las infecciones por bacterias Gram negativas (BGN) productoras de carbapenemasas son un problema a nivel hospitalario y en particular en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Este estudio busca determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad intrahospitalaria en paciente con infección por este tipo de bacterias.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en una unidad de cuidado intensivos (UCI) de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre los años 2016-2020, con aislamiento microbiológico para enterobacterias productoras de carbapenemasas. Se evaluaron las variables sociodemográficas y clínicas a las cuales los pacientes habían estado expuestos y se calculó la presencia de asociación o independencia entre las variables de exposición y el desenlace de mortalidad intrahospitalaria por medio de la prueba chi cuadrado para las variables categóricas y para las variables continuas por medio de la prueba t o prueba de suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann-Whitney) al determinar la normalidad de las variables. Adicionalmente se realizó una regresión logística de entre las variables que se encontró asociación y el desenlace de mortalidad intrahospitalaria. la presencia de mortalidad intrahospitalaria.

**Resultados:** Se incluyeron 207 pacientes en el análisis, el 60.4 % fueron hombres la mediana de edad fue de 66 años (Rango intercuartílico (RIC): 20 años En los pacientes fallecidos la mediana del SOFA score fue de 7.7 puntos (RIC: 5 puntos) , del APACHE de 15.6 puntos (RIC: 9.75 puntos) y del INCREMENT de 9.3 puntos (RIC: 5 puntos).Las variables de exposición que tuvieron asociación con el desenlace de mortalidad intrahospitalaria al ajustar por las demás variables fueron: presencia de sepsis en la UCI (OR 16.8 (IC 95% 2-13.5)), exposición a esteroides (OR 2.7 (IC 95% 1.4- 5.5 )) y el antecedente de cáncer (OR 2.5 (IC 95% 1.1 -6.2). La mortalidad encontrada fue de 49.3%.

**Conclusiones:** Entre los pacientes que ingresan a cuidado intensivo con infección por carbapenemasas, el Odds de morir intrahospitalariamente es mayor entre los pacientes que presentan sepsis en la UCI, exposición a esteroides y antecedente de cáncer que entre los que no cuentan con estas variables que exposición, al ajustar por las demás variables de exposición.

**Palabras clave:** Enterobacterias, carbapenemasas, mortalidad, cuidado intensivo, sepsis, choque séptico.

## **2. DESCRIPTORES DEL PROYECTO**

### **2.1 Introducción**

El concepto de infección enmarcado en la definición operativa de sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial en todos los grupos etarios, en el último informe de la organización mundial de salud (OMS) en el 2020 sobre la epidemiología global y carga mundial de la sepsis, se estima que ocurre en más de 50 millones de personas cada año y es responsable de 1 de cada 5 muertes (1). La mayor carga de esta patología se trata a nivel hospitalario, donde la mortalidad oscila del 20 al 50%, siendo mayor en los que requieren manejo en unidad de cuidado intensivo, y los que desarrollan infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) en comparación a las infecciones adquiridas en la comunidad (2) y/o están asociadas con aislamientos por bacterias multidrogorresistentes (MDR) (es decir, resistencia a tres o más clases de antimicrobianos) (3) , y de estas últimas destacan, las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), un grupo cuya incidencia y prevalencia sobresale en la epidemiología nacional y mundial como principal causante de infecciones letales en esta población (2,4–7). En el presente estudio se presentan las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en una unidad de cuidado intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre los años 2016-2020 con aislamiento microbiológico para enterobacterias productoras de carbapenemasas y la asociación entre las variables de exposición con la mortalidad intrahospitalaria de dichos pacientes.

### **2.2 Planteamiento del problema**

A nivel hospitalario y específicamente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la sepsis es la principal causa de muerte alcanzando hasta un 28,6% de mortalidad y superando el 50% en casos de shock séptico (4,5). Desde el 2017 la Organización Mundial de la Salud (WHO) y la Asamblea Mundial de la Salud (WHA) reconocen a la sepsis como una prioridad a la salud mundial (8). La sepsis a nivel intrahospitalario se ve empeorada por la Infecciones asociadas al cuidado de la salud (IAAS), las cuales hacen parte de los principales problemas para la seguridad del paciente, afectando directamente la calidad en la prestación de los servicios y generando una gran carga a los sistemas de salud, dado que consumen hasta un 40 % del costo de atención en las UCI (3,9)

Dentro de las principales causas de estas infecciones se encuentran los bacilos Gram negativos, siendo encontradas hasta en un 67% de los aislamientos bacterianos (10) y dentro de estos hasta un 27% de gérmenes multidrogorresistentes (MDR) dependiendo del germen aislado (11). Existen múltiples mecanismos de resistencia, pero el más relevante en la actualidad es el que poseen las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), dado su rápida diseminación global y la falta de esquemas terapéuticos para su manejo (12,13). Se ha demostrado que el desarrollo de resistencia depende de múltiples variables, dentro de las que se encuentran: ambiente hospitalario, alta presión de selección por mal uso de antibióticos y factores de riesgo del paciente (14).

En este orden de ideas, la resistencia antimicrobiana por enterobacterias productoras de carbapenemasas, se debe entender como una amenaza mundial urgente; y la recolección de datos que generen información es de vital importancia para generar soluciones frente a este problema.

### **2.3 Justificación**

La verdadera carga de enfermedad que surge de la sepsis sigue siendo desconocida y se cree que es subestimada. El primer informe global de la OMS sobre la sepsis refiere que aproximadamente 49 millones de casos de sepsis y 11 millones de muertes relacionadas con sepsis ocurrieron en todo el mundo en 2017, esto representa cerca del 20% de las muertes por todas las causas a nivel mundial (1). Así mismo la tasa de mortalidad hospitalaria por sepsis se estimó en un 27% y se calcula que la mortalidad es del 42% en pacientes de cuidados intensivos (15).

Si bien las infecciones primarias o adquiridas en la comunidad son la principal causa de sepsis y mortalidad, es importante destacar que el 25% de los episodios sépticos en hospitales y la mitad de los casos de sepsis en UCI se deben a infecciones asociadas a la atención de la salud; así por cada 1000 pacientes hospitalizados, se estima que 15 pacientes desarrollarán sepsis como una complicación de recibir atención médica. Las estimaciones de mortalidad por sepsis asociada a la atención de la salud en pacientes adultos hospitalizados oscilan entre el 20% y el 30%. (1,16)

Como bien lo reconoce la WHO, los datos globales sobre sepsis probablemente estén subestimados, dado que la mayoría de los estudios provienen de hospitales y Unidades de cuidado intensivo de países de altos ingresos, por lo que la evidencia sobre países de medio y bajo ingreso, donde vive el 87% de la población mundial,

es mínima o nula, haciendo una necesidad imperante la recolección de información para solventar este vacío (3).

Las bacterias gramnegativas del grupo EPC son los principales patógenos responsables de estas infecciones intrahospitalarias, especialmente en aquellos que ingresan a las unidades de cuidado intensivos, siendo una causa mayor de los brotes hospitalarios en todo el mundo (14,17).

Dado este contexto que involucra calidad de atención, costos al sistema y una alta mortalidad intrahospitalaria del paciente con dichas infecciones, su diagnóstico y terapia precoz se han convertido en preocupación de la sociedad médica nacional e internacional (18,19).

Así mismo, es importante la aplicación de escalas de gravedad como complemento para predecir el resultado del paciente, comparando la calidad de la atención y la estratificación para los ensayos clínicos. Aunque las puntuaciones de gravedad de la enfermedad no son los elementos clave del tratamiento, si son una parte esencial de la atención clínica, toma de decisiones e identificación de grupos de alto riesgo (20).

Es fundamental para incidir en decisiones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, evaluar los factores asociados a mortalidad en infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenemasas en pacientes hospitalizados en unidad de cuidado intensivo, así como aplicar las escalas de gravedad para predecir el resultado del paciente, comparando la calidad de la atención y la estratificación para los experimentos clínicos, generando nuevo conocimiento que impactará de forma directa en una mejor atención al paciente y por lo tanto mejores desenlaces.

Expuesto lo anterior, para identificar la asociación entre la presencia de mortalidad intrahospitalaria y las variables de exposición de los pacientes mayores de 18 años con infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenemasas hospitalizados en la UCI de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre los años 2016-2020, se realizó el presente estudio de cohorte retrospectivo.

## 2.4 Marco teórico

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) se definen como aquellas infecciones que se desarrollan después de las 48 horas del ingreso del paciente a un hospital o centro de salud, o que se desarrollan dentro de los primeros 30 días posteriores a que el paciente haya recibido algún cuidado de salud; estas infecciones no se encontraban activas ni en periodo de incubación al momento en que el paciente tuvo su ingreso médico (18,21). Este tipo de infecciones son de suma importancia debido a que son consideradas como el evento adverso más frecuente durante la prestación de la atención sanitaria (22) con un alto impacto en la morbimortalidad, asociándose con un aumento de la estancia hospitalaria, reintervenciones, administración de fármacos antimicrobianos, mayor discapacidad a largo plazo e incluso mayor mortalidad (23). Se estima que el costo anual de estas infecciones en los Estados Unidos oscila entre \$28 y \$45 billones de dólares, sin contar los años de vida ajustados que conllevan la muerte de cerca de 90.000 vidas anualmente (24). Las principales infecciones que se incluyen dentro de este grupo son las infecciones asociadas a líneas centrales, infecciones del tracto urinario asociadas a catéteres y las neumonías asociadas al ventilador, en donde los microorganismos más comunes causantes de estas son bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores (21). De acuerdo con el boletín epidemiológico del Instituto Nacional de Salud, en Colombia durante el año 2019 se notificaron un total de 333 casos relacionados a brotes de IAAS, de los cuales 27% se asociaron a *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida auris* y *Acinetobacter baumannii*, con *Klebsiella pneumoniae* como sexto microorganismo causante de estas infecciones (19).

Una de las características predominantes de las IAAS es la complejidad de la infección por su alta asociación con microorganismos MDR, XDR (extensamente drogo resistente) y PDR (pan drogo resistente) (11) Definidos como MDR cuando son no sensible al menos a un agente en tres o más categorías antimicrobianas, XDR cuando son no sensible al menos a un agente en todas las categorías excepto en una o dos de ellas (es decir, los aislamientos bacterianos siguen siendo sensibles solo a una o dos categorías) y PDR: no sensible a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas (es decir, ningún agente probado como sensible para ese organismo). (25) La multidrogorresistencia se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial, se estima que cada año cerca de 3 millones de norteamericanos presentan infecciones por bacterias resistentes a antibióticos y ocurren aproximadamente 36.000 muertes por esta causa (26). Cabe resaltar la importancia de la identificación microbiológica de los microorganismos MDR, la cual es predominantemente por bacterias Gram negativas. Es así como, el reporte de resistencia antimicrobiana del “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC)

del año 2019 muestra que 10 de los 18 microorganismos resistentes a antibióticos considerados como amenazantes, son Gram negativos con poca disponibilidad de manejo antibiótico (26).

### Factores de riesgo para infección por Bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas

La resistencia a carbapenémicos tiene múltiples factores causales, la mayoría de los datos provienen de estudios en países de altos ingresos y existen muchas brechas en la carga de patógenos resistentes en áreas endémicas de economías de bajos y medianos ingresos (27). A nivel Latinoamérica; Colombia tiene una alta tasa de gérmenes productores de carbapenemasas (28). El sistema de vigilancia de Colombia reporta que *K. pneumoniae* es el segundo microorganismo más frecuente aislado en UCI y por fuera de ella, (16 y 12%, respectivamente), con tasas moderadas (14%) de resistencia a carbapenémicos (3,28)

Diversos metaanálisis reportan con respecto a los factores de riesgo para adquirir infecciones por EPC, que los principales factores son el uso de dispositivos médicos (odds ratio [OR] = 5,09; intervalo de confianza [IC] del 95 % = 3,38 a 7,67), seguido del uso de carbapenémicos (OR = 4,71; IC del 95% = 3,54 a 6,26); este último en clara relación con el uso inadecuado de los antibióticos, principalmente cefalosporinas y carbapenémicos lo cuales aumentan de 4 a 5 veces el riesgo de estas infecciones (29).

Trece fueron los principales factores de riesgo encontrados en una revisión sistemática reciente, figura 1. (29). Cienfuegos-Gallet y col. encontraron en su estudio que el uso (incluida la duración de la exposición) de Meropenem y Cefepime, el uso de sonda urinaria, ventilación mecánica y accesos venosos centrales, son factores importantes para la infección por *Klebsiella* productora de carbapenemasas (30).

Associated risk factor	No. of times identified	Pooled OR (95% CI)	P value for risk of publication bias by use of the indicator of:	
			Egger et al. (28)	Begg and Mazumdar (29)
<b>Antibiotic exposure</b>				
Carbapenem use	25	4.71 (3.54–6.26)	<0.05	<0.05
Cephalosporin use	16	4.49 (2.42–8.33)	<0.05	<0.05
Quinolone use	10	2.46 (1.44–4.23)	<0.05	0.29
Other $\beta$ -lactam use	9	2.00 (1.49–2.70)	<0.05	0.26
Glycopeptide use	5	4.18 (2.30–7.60)	<0.05	<0.05
<b>Other risk factors</b>				
Underlying disease or condition	31	2.54 (2.08–3.09)	<0.05	0.12
Invasive procedures	20	4.67 (3.59–6.07)	<0.05	<0.05
Medical devices	17	5.09 (3.38–7.67)	<0.05	<0.05
ICU admission	15	4.62 (2.46–8.69)	<0.05	<0.05
Patient demographic characteristics	13	1.08 (1.03–1.14)	<0.05	<0.05
Exposure to hospital care	12	1.05 (1.02–1.08)	<0.05	<0.05
Mechanical ventilation	11	1.96 (1.42–2.69)	<0.05	<0.05
CRE exposure	5	4.10 (1.46–11.52)	<0.05	0.23

<sup>a</sup>Abbreviations: CRE, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ICU, intensive care unit.

## Figura 1. Factores de Riesgo para la adquisición de EPC (29)

### **Bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas**

En los últimos años, se ha visto un incremento de BGN MDR en el ámbito hospitalario (31) siendo más prevalentes que las infecciones por bacterias Gram positivas. Las bacterias Gram negativas se caracterizan por ser patógenos altamente adaptativos que desarrollan resistencia antimicrobiana a través de diferentes mecanismos, siendo la producción de betalactamasas el principal mecanismo contra la familia de antibióticos más comúnmente usado (32). Una de las familias de betalactamasas más versátil son las carbapenemasas, capaces de hidrolizar antibióticos como penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos (33). Este mecanismo de resistencia se transfiere por genes encontrados en plásmidos, donde se encuentran otros genes de resistencia a antibióticos como fluoroquinolonas y aminoglucósidos (34).

Una de las formas de catalogar las carbapenemasas es por medio de la Clasificación de Ambler, en donde se dividen las carbapenemasas en función de sus secuencias de aminoácidos, agrupándolas en serina betalactamasas (Clase A y Clase D) y metalobetalactamasas (MBLs). La Clase A, se caracteriza por presentar un residuo de serina en el sitio activo lo que les confiere un amplio espectro de sustratos. Las enzimas más comunes dentro de este grupo son la *Klebsiella pneumoniae* productora de Carbapenemasas (KPC), la no metalo-carbapenemasas de clase A (NMC-A), las betalactamasas de espectro extendido de Guyana (GES) y las beta-lactamasa que hidroliza imipenem (IMI). Las Clase B, o MBLs, se caracterizan por el requerimiento de iones de zinc en el sitio activo para su actividad hidrolítica, con un espectro similar al de las KPC exceptuando por el aztreonam. Las enzimas más comunes de este grupo son la betalactamasa de clase B activa contra imipenem (IMP), metalo-beta-lactamasas codificadas por el integrón verona (VIM) y New Delhi MBL (NDM-1). Finalmente, la Clase D, también llamada oxacilinasas es uno de los grupos más prevalentes y diversos con una débil actividad hidrolítica contra carpabenémicos y cefalosporinas de espectro extendido. La enzima más común de este grupo es la OXA-48(35). En Colombia se ha descrito que la principal causa de resistencia a carbapenémicos es por carbapenemasas (82%), las cuales se encuentran principalmente en *Acinetobacter spp* (97%), seguido de Enterobacterias (87%) y *Pseudomonas spp* (76%)(36). Por otro lado, geográficamente las regiones donde se evidencia una mayor presencia de microorganismos productores de carbapenemasas son Antioquia y Valle del Cauca con presencia de las enzimas KPC, VIM, OXA-23, NDM y GES; seguidas

por Santander y Norte de Santander con KPC, VIM, OXA-23 y NDM, a diferencia de Bogotá con presencia de KPC, VIM, NDM e IMP(37).

Desde la primera vez que se detectó un microorganismo KPC en Latinoamérica, más específicamente en Colombia, se ha hecho fundamental la realización de estudios epidemiológicos, no sólo para conocer las cepas de bacterias Gram negativas multidrogorresistentes (MDR-GN), sino para determinar cuáles son los factores de riesgo que pueden ser modificables al momento de disminuir la infección por estos microorganismos (38). Se han descrito diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de una infección por bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas, siendo los más relevantes el aumento de la estancia hospitalaria, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, uso previo de antibióticos, exposición previa de carbapenémicos, uso de dispositivos médicos, procedimientos invasivos, requerimiento de ventilación mecánica e inmunosupresión, entre otros (39–41).

### **Diagnóstico y detección de carbapenemasas**

Existen diversos métodos para la identificación de bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas. De acuerdo con el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio

(CLSI), se considera resistencia a carbapenémicos una concentración mínima inhibitoria (CMI)  $\geq 1$  g/ml a meropenem o imipenem y CMI  $\geq 0,5$  g/ml para de ertapenem en medios sólidos con discos(42). Una vez evidenciada la positividad a resistencia a carbapenémicos, se debe identificar o descartar la presencia de carbapenemasas mediante métodos fenotípicos y genotípicos (43).

#### ***Métodos fenotípicos***

##### **Test de Hodge modificado (MHT)**

Consiste en utilizar una décima dilución de la suspensión de McFarland 0.5 de E. coli ATCC 25922 para inocular una placa de agar Mueller-Hinton (MHA) y colocar un disco impregnado con carbapenémico en el centro de la placa. La cepa por evaluar se siembra desde el borde del disco hasta la periferia de la placa para formar una línea recta de inóculo grueso. Después de la incubación de 18 a 20 horas, si la cepa de prueba produce una carbapenemasa, el carbapenémico en la placa de agar se hidroliza, permitiendo que la E. coli susceptible en el fondo crezca hacia el disco (35). Presenta un alto nivel de sensibilidad (>90%) y especificidad

(>90%) en la detección de productores de carbapenemasas de tipo KPC (44), pero presenta baja sensibilidad para las MBLs (45). Un problema secundario importante con el THM es la preponderancia de resultados falsos positivos entre Enterobacteriaceae que producen betalactamasas de AmpC (46).

### **Método de inactivación de carbapenémico (CIM)**

*Consiste en incubar un disco de meropenem de 10 µg durante 2 h en una suspensión acuosa de un microorganismo productor de carbapenemasa. El disco se retira de la suspensión y se coloca en una placa de MHA sembrada con una suspensión de un organismo indicador susceptible a carbapenémico (47). Después de la incubación se mide la zona de inhibición, si existe indica que el meropenem en el disco ha preservado su actividad y que el aislado no produce una carbapenemasa (45). Este método ha sido validado contra cepas de Enterobacteriaceae que producen carbapenemasas KPC, OXA 48, NDM, VIM e IMP, con una sensibilidad que alcanza el 99%(35). Existen preocupaciones basadas en las limitaciones de CIM con la detección de carbapenemasas con actividad hidrolítica reducida (p. Ej., Carbapenemasas de tipo OXA), enzimas MBL que requieren cationes divalentes para la actividad, o en entornos de niveles más bajos de expresión de carbapenemasas (48). Se ha sugerido que la modificación del paso de inactivación de carbapenémico preparando la suspensión bacteriana (1 µl de Enterobacteriaceae) en medio de cultivo TSB (tryptic soy broth) y extendiendo el tiempo de incubación a 4 h podría mejorar aún más la detección de carbapenemasas, siendo definido como método de inactivación de carbapenémico modificado (mCIM) (45). El mCIM es altamente sensible y específico, sin embargo, no diferencia las enterobacterias productoras de carbapenemasas que expresan serina carbapenemasas de aquellas que elaboran MBL (49).*

### **Prueba de inactivación de carbapenémico con ácido etilenedianiaminatetraacético (EDTA)**

La premisa básica de este ensayo es que el EDTA inhibirá la producción de MBLs, al actuar como un quelante del Zn y evitando su acción como cofactor enzimático, dando como resultado que el disco de meropenem no se hidrolice tan eficientemente como se esperaba en ausencia de EDTA. Este método implica agregar 20 µl de EDTA 0,5 M a un segundo tubo TSB de 2 ml. Los discos de meropenem de los tubos se colocan en las mismas placas de AMH, inoculadas con la cepa indicadora E. coli ATCC 25922 (45). El aislamiento es positivo para la

producción de MBLs cuando el tamaño de la zona aumenta en 5 mm en comparación con el tamaño de zona observado para el mCIM (50).

### **Prueba de inactivación con ácido borónico**

Se sabe que el ácido borónico es un excelente inhibidor de las carbapenemasas de clase A al unirse covalentemente a la serina 70 del sitio activo, afectando su capacidad hidrolítica(51). Se aplican 300 o 400 mg de ácido 2-aminofenilborónico a un disco de ertapenem o meropenem. Un aumento en la zona de inhibición de 5 mm o más en comparación con el disco de ertapenem o meropenem solo (control) es indicativo de la producción de carbapenemasas de clase A (35).

### **Carba NP (Carbapenemase Nordmann-Poirel)**

Se basa en la hidrólisis in vitro del anillo de imipenem beta-lactamasa en presencia de una carbapenemasa, lo que da como resultado un producto ácido y variaciones de pH detectadas utilizando un indicador cromogénico (solución de fenol rojo, pH = 7.8). La prueba generalmente da un resultado en de dos horas y cualquier cambio de color de rojo a amarillo o naranja se interpreta como positivo (52). La prueba tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 100% (45). CarbaNP ha mostrado una menor sensibilidad para los aislados que expresan beta-lactamasas con baja actividad de carbapenemasas, como las enzimas similares a OXA-48 (53). El RAPIDEC® CARBA NP es la versión comercial y es un ensayo listo para usar con solo el material incluido en el kit y un circuito de inoculación de 10 ml, sin requerimiento de habilidades técnicas específicas y proporciona resultados dentro de 5 a 10 minutos para productores de KPC, 10 a 15 minutos para MBLs, y hasta 20-30 minutos para productores de clase D (54). La prueba CarbAcineto NP, que se encuentra dirigida para *A. baumannii*, se realiza reemplazando la solución de NaCl 5 M. La actividad de carbapenemasas se detecta mediante un cambio de color de la solución de rojo fenol (rojo a amarillo / naranja) resultante de la hidrólisis de imipenem (55), con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% para detectar carbapenemasas (45).

## **Desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS)**

Existen dos aplicaciones principales para la identificación rápida de la producción de carbapenemasas. En la primera, o "enfoque de hidrólisis", los antibióticos carbapenémicos se incuban con cultivos bacterianos, estos se centrifugan y los sobrenadantes se analizan para determinar la hidrólisis de la betalactamasa por MALDI-TOF MS (45), teniendo una sensibilidad y especificidad entre el 77-100% y del 94- 100%, respectivamente, con un tiempo de respuesta de 4 h. MALDI-TOF MS tiene dificultades para detectar enzimas similares a OXA-48, sin embargo, la adición de bicarbonato al tampón de reacción podría mejorar la detección de estas, aumentando la sensibilidad general al 98% sin comprometer la detección de otras enzimas (56). La segunda, o "enfoque de pico asociado a plásmido", implica la detección de un pico de proteína asociado a plásmido que contiene carbapenemasas (45). Se identifica un pico de espectro de masa (MS) de aproximadamente 11,109 Da que corresponde a un producto génico del plásmido pKpQIL portador de blaKPC-3 (57).

## **Métodos genotípicos**

Las técnicas moleculares se han convertido en una herramienta eficiente para la detección de carbapenemasas. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) realizada en colonias puede dar resultados dentro de 4 a 6 h con excelente sensibilidad y especificidad (58). PCR multiplex detecta y distingue con éxito genes que codifican cinco familias diferentes de MBLs adquiridas (VIM, IMP, SPM, GIM y SIM) en una sola reacción. En 2011 Poirel et al desarrollaron PCR multiplex para la detección de 11 genes de carbapenemasas pertenecientes a clases Ambler A (KPC), B (NDM, IMP y VIM) y D (OXA-48). Han surgido diferentes actualizaciones, con PCR multiplex con detección de otras 25 familias de  $\beta$ -lactamasas, incluidas las  $\beta$ -lactamasas de AmpC mediadas por plásmidos, metalocarbapenemasas, carbapenemasas y OXA  $\beta$ -lactamasas (59). Los ensayos de PCR en tiempo real realizados directamente en colonias bacterianas o muestras primarias tienen una alta sensibilidad y especificidad (60), teniendo aprobación por la Food and Drug Administration BioFire Film array, filmArray de identificación en hemocultivo (BCID) y GeneXpert Carba-R (60).

## **Secuenciación genómica**

La secuenciación del metagenoma utiliza una tecnología similar a la secuenciación del genoma completo, pero en lugar de utilizar ADN de cultivo puro como material de partida, utiliza ADN extraído directamente de muestras biológicas como el esputo. Debido al alto costo y la complejidad del análisis de datos, actualmente se evalúa para el diagnóstico de infecciones para las cuales los métodos de diagnóstico disponibles no son suficientes (35).

### **Manejo de infecciones por carbapenemasas**

El tratamiento de infecciones por bacterias MDR-GNB en pacientes críticos presenta muchos desafíos (61), más aun con el surgimiento en las últimas décadas de GNB como los Enterobacterales resistentes a carbapenémico (CRE), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémico (CRPA) y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémico (CRAB) (62). Teniendo en cuenta el hecho de que gran parte de la efectividad del manejo antimicrobiano se basa en la prontitud tanto del diagnóstico como del inicio del antibiótico adecuado, se debe realizar un enfoque multifactorial, con puntos claves a la hora del manejo, como antecedentes relevantes como hospitalizaciones, uso previo de antibiótico y aislamiento microbiológicos recientes(63) y epidemiología local (61). Todo esto aplicado en algoritmos de uso cada vez más común, conocidos como bundles de cuidado o stewardship que facilitan y guían el tratamiento de infecciones por MDRGNB, los cuales ayudan a retrasar el desarrollo y difusión de resistencia antibiótica a los nuevos agentes y optimizar el uso de “viejos” antimicrobianos(62).

Usualmente las BGN resistentes a carbapenemasas son resistentes a todos los Betalactámicos, incluyendo carbapenémicos y la combinación de inhibidores de Betalactamasas (35). Así el arsenal disponible para el manejo de estas infecciones se reduce a un limitado número de terapias, usualmente en combinación de uno o más antibióticos, los cuales incluyen polimixinas, aminoglucósidos, gliciliclinas (Tigeciclina), epóxidos (fosfomicina), carbapenémicos entre otros, todas estas con un margen terapéutico estrecho, asociadas a complicaciones y efectos adversos, entre las cuales la falla renal es una de las principales (64). Ante esta propagación mundial de microorganismo MDR, han surgido nuevas combinaciones de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas conocidos por sus siglas en inglés como BL-BLI (Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor)(65,66). Dentro de estos se encuentran antibióticos como ceftazidima / avibactam, meropenem / vaborbactam y ceftolozano / tazobactam (61,66,67), los cuales se consideran una alternativa a los carbapenémicos para tratar bacterias productoras de beta lactamasas de

espectro extendido (BLEE) y ciertas enterobacterias productoras de carbapenemasas (65,66,68–70).

El ceftolozano / tazobactam es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* MDR/XDR. La ceftazidima / avibactam es el mejor fármaco disponible para tratar las enterobacterias productoras de carbapenemasas KPC y OXA48(68,70). Ambos agentes se consideran ahorradores de carbapenémicos para tratar las enterobacterias productoras de BLEE. El papel claro de carbapenem/inhibidores está aún en investigación (65,69). Los futuros algoritmos terapéuticos para las infecciones por CRE deberían tener en cuenta cuidadosamente las características peculiares y el espectro de actividad de cada uno de estos nuevos compuestos, a fin de maximizar la efectividad de las terapias anti-CRE en cada situación seleccionada para preservar la actividad de ambas drogas a largo plazo (61,66,68,70).

### **Escalas de riesgo**

Los sistemas de puntuación son un componente esencial, dado que nos permiten estimar la gravedad del estado clínico de los pacientes críticos, prediciendo así la mortalidad y la morbilidad en las unidades de cuidados intensivos. Además, estiman pronóstico y ayudan en las conductas clínicas, mejorando así la calidad de la atención en las unidades de cuidados intensivos.

#### **APACHE II**

(20)

Uno de los sistemas de puntuación más usados y validados en clínica es el sistema de puntuación APACHE II, el cual ha sido exitoso en la predicción de la mortalidad de los enfermos críticos, fue desarrollada en 1985 usando una base de datos de América del Norte pacientes de UCI. Este score usa una puntuación basada en valores de 12 fisiológicos tomadas durante las primeras 24 h después de ingreso), edad y estado de salud previo, luego se calcula una puntuación de 0 a 71 en base a estas mediciones; a mayores puntuaciones mayor es la gravedad enfermedades y un mayor riesgo de muerte **figura 2** (71).

A: Acute physiological score (12 variables)									
Physiologic variable	High abnormal range				Normal range	Low abnormal range			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature rectal (°C)	≥41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.0
Mean arterial pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart rate-ventricular response	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory rate per minute-non-ventilated or ventilated	≥50	35-490		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygen: A-a DO <sub>2</sub> or PaO <sub>2</sub> (Torr)									
FiO <sub>2</sub> ≥ 0.5 record A-a DO <sub>2</sub>	≥500	350-499	200-349		≤200	PO <sub>2</sub> 61-70		PO <sub>2</sub> 55-60	PO <sub>2</sub> <55
FiO <sub>2</sub> < 0.5 record only PaO <sub>2</sub>					PO <sub>2</sub> >70				
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum HCO <sub>3</sub> (mmol/L)-only if no ABGs	≥52	41-51.9		32-40.9	23-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Serum sodium (mmol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum potassium (mmol/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		≤2.5
Serum creatinine (μmol/L)	≥350	200-340	150-190		60-140		<60		
Hematocrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤20
White blood cell count (× 1,000/mm <sup>3</sup> )	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow coma score = 15 minus actual GCS									

B: Age points		C: Chronic health points		Apache II score	
Age (years)	Points	History	Points for elective surgery	Points for emergency surgery	Sum of A+B+C
≤44	0	Liver: Biopsy-proven cirrhosis and documented portal hypertension or prior episodes of hepatic failure	2	5	A: APS
45-54	2	Cardiovascular: NYHA Class IV	2	5	B: Age points score
55-64	3	Respiratory: e.g., severe COPD, hypercapnia, home O <sub>2</sub> , pulmonary hypertension	2	5	
65-74	5	Immunocompromised	2	5	C: Chronic health point score
≥75	6	Renal: Chronic dialysis	2	5	
Total score					

APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation; A-a DO<sub>2</sub>: Alveolar-arterial oxygen tension difference; PaO<sub>2</sub> (Torr) arterial oxygen tension; FiO<sub>2</sub> (%): Fractional concentration of inspired oxygen; HCO<sub>3</sub>: Bicarbonate; ABG: Arterial blood gas; NYHA: New York heart association; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease. To compute predicted death rates for groups of acutely ill patients, the individual risk of hospital death is calculated with the following equation; the individual risks are then summed up and the value is divided by the total number of patients.  $R/1-R = -3.517 + (APACHE\ II\ score \times 0.146) + (0.603, \text{ only if post-emergency surgery}) + (\text{diagnostic category weight as shown below})$ , where R is the estimated risk of hospital death

Figura 2. APACHE II.(72)

## SOFA

La evaluación secuencial de insuficiencia orgánica o puntaje SOFA, es una escala que se creó para valorar la morbilidad aguda de patologías críticas a nivel poblacional, y es una de las más ampliamente validades en diferentes entornos clínicos del paciente séptico, convirtiéndola en una de las herramientas más utilizadas (73). Se ha integrado en una variedad de aspectos de la atención crítica desde su desarrollo a principios de la década de 1990, y ahora se emplea ampliamente en el control diario de la morbilidad aguda en las unidades de atención crítica. La puntuación SOFA basal es CERO en pacientes sin disfunción orgánica preexistente y un cambio en la puntuación SOFA de 2 o más, es actualmente una característica definitoria del síndrome de sepsis (74). **Figura 3.**

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	< 400	< 300	< 200 with respiratory support	< 100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (> 204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) <sup>a</sup>	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

**Figura 3. Puntuación SOFA (75)**

## CHARLSON SCORE

El índice de comorbilidad de Charlson (ICC) se encuentra entre los índices de comorbilidad más conocidos y ampliamente utilizados (77). Dado que las comorbilidades son un determinante importante del resultado de estancia en la UCI y puede mejorar las predicciones de pronóstico para los pacientes en estado crítico. Este índice es una herramienta de evaluación diseñada específicamente para predecir la mortalidad a largo plazo, consiste en una simple suma de los pesos, donde las puntuaciones más altas indican no solo un mayor riesgo de mortalidad sino también condiciones comórbidas más graves (76). Dicho score está validado en diversas poblaciones de paciente en cuidado crítico, incluyendo sepsis y pacientes con COVID 19 (77). **Figura 4**

Comorbidity	Score
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS)	6

doi:10.1371/journal.pone.0154627.t003

## Figura 4. Puntuación Charlson (80)

### PITT SCORE

La bacteriemia en el contexto hospitalario se asocia a una alta morbimortalidad, aumento de la estancia hospitalaria y costos elevados de atención (79). El índice de Pitt es específico para la bacteriemia y tiene en cuenta solo parámetros clínicos (carece de criterios de laboratorio). Creado a finales de los años 90, fue una herramienta útil en establecer el pronóstico en pacientes con bacteriemias por microorganismo grampositivos, con posterior validación para bacteriemias por gramnegativos. Esta puntuación se calcula basada en parámetros como la temperatura, el estado mental, las funciones circulatorias y respiratorias del paciente. (80). Este score también fue modificado y valido para predecir mortalidad en infecciones no bacteriemias (81) e incluso un esquema simplificado denominado quick Pitt score (82) para su aplicación a la cabecera del paciente.

### Figura 5

Variable	Point allocation
Temperature	
36.1–38.9 °C	0
35.1–36.0 °C or 39.0–39.9 °C	1
≤35 °C or ≥40 °C	2
Hypotension (systolic blood pressure <90 mmHg or vasopressor use)	2
Mechanical ventilation	2
Cardiac arrest	4
Mental status	
Alert	0
Disoriented	1
Stuporous	2
Comatose	4

### Figura 5. PITT Score (84)

### **3. Pregunta de investigación:**

¿Cuáles son los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivos de la Fundación Santa Fe con infecciones por bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas?

### **4. Objetivos**

#### **Objetivo General**

Identificar los factores asociados a la presencia de mortalidad intrahospitalaria en pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivos de la Fundación Santa Fe con presencia de infecciones por bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas entre enero de 2016 y diciembre de 2020.

#### **Objetivos Específicos**

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes mayores de 18 años con aislamiento microbiológico de BGN productoras de carbapenemasas entre enero de 2016 y diciembre de 2020.
2. Identificar las variables de exposición que se asocian con la presencia de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes mayores de 18 años con aislamiento microbiológico de BGN productoras de carbapenemasas entre enero de 2016 y diciembre de 2020.
3. Determinar la frecuencia de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes mayores de 18 años con aislamiento microbiológico de BGN productoras de carbapenemasas entre enero de 2016 y diciembre de 2020.
4. Describir las medidas de soporte vital (vasopresor, inotrópicos, reanimación volumétrica, uso de esteroides, ventilación mecánica, soporte renal, soporte nutricional parenteral) aplicados a los pacientes con infecciones por patógenos multi drogo resistentes en la UCI de la Fundación Santa Fe entre enero de 2016 y diciembre de 2020.
5. Identificar los gérmenes más prevalentes de infecciones por Gram negativos productores de carbapenemasas

## **5. Formulación de hipótesis**

### **5.1. Hipótesis nula**

No hay asociación entre alguna de las variables de exposición (edad, sexo, antecedente de cáncer, uso de esteroides, presencia de sepsis, choque séptico, hígado en choque, requerimiento de nutrición parenteral e INCREMENT score mayor a 7) y la mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes mayores de 18 años con aislamiento microbiológico de BGN productoras de carbapenemasas hospitalizados en la UCI de la Fundación Santa Fe entre enero de 2016 y diciembre de 2020.

### **5.2. Hipótesis alterna**

Al menos una variable de exposición (edad, sexo, antecedente de cáncer, uso de esteroides, presencia de sepsis, choque séptico, hígado en choque, requerimiento de nutrición parenteral e INCREMENT score mayor a 7) se asocia con la presencia de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes mayores de 18 años con aislamiento microbiológico de BGN productoras de carbapenemasas hospitalizados en la UCI de la Fundación Santa Fe entre enero de 2016 y diciembre de 2020.

## **METODOLOGÍA**

### **6.1 Tipo y diseño de estudio:**

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva. Se revisaron historias clínicas de los pacientes con aislamiento microbiológico de BGN productoras de carbapenemasas hospitalizados en la UCI de la Fundación Santa Fe entre enero de 2016 y diciembre de 2020, el desenlace de interés era la mortalidad intrahospitalaria. Posterior a la identificación de los pacientes con la exposición y desenlace de interés, se recolectaron los datos de las variables de exposición que se habían definido en el protocolo del presente estudio.

Las variables de exposición que se tuvieron en cuenta, fueron: edad, sexo, antecedente de cancer, uso de esteroides, presencia de sepsis, choque séptico, hígado en choque, requerimiento de nutrición parenteral e INCREMENT score mayor a 7.

### **6.2 Marco muestral**

Historias clínicas de todos los pacientes mayores de 18 años ingresados en la Unidad de Cuidado Intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre enero de 2016 y diciembre de 2020, con aislamiento por BGN productora de carbapenemasas confirmado en hemocultivos, secreción orotraqueal, cultivo de lavado broncoalveolar y urocultivo.

#### **6.2.1 Tamaño de muestra**

Para el presente estudio se realizó un cálculo de tamaño de muestra con base en las simulaciones propuestas por Peduzzi, que recomiendan que para modelos de regresión se deben incluir entre 5 y 10 eventos por coeficiente calculado de cada variable (1). Según los datos reportados en la literatura, en Colombia, la mortalidad en UCI con aislamiento microbiológico de bacterias productoras de carbapenemasas confirmado en hemocultivos, secreción orotraqueal (SOT), cultivo de lavado broncoalveolar (BAL) y urocultivo es del 55,17%. (2) Ante tal panorama y dado que la variable de desenlace es mortalidad, para el cálculo de tamaño de muestra según las frecuencias esperadas, con una proporción de mortalidad de 55,17% y ajustando el modelo de regresión logística a 11 variables y coeficientes de cada variable, ajustando 10 eventos por cada coeficiente de cada variable, se requieren 110 eventos de mortalidad, por lo cual el tamaño de muestra estimado fue de 199 pacientes, sin embargo, se recolectaron los datos de 204 pacientes.

### **6.2.2 Muestreo**

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia de manera consecutiva hasta alcanzar el tamaño de muestra.

### **6.3 Criterios de inclusión y exclusión**

#### Criterios de inclusión:

- Adultos mayores de 18 años que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá con aislamiento por BGN productores de carbapenemasas.

#### Criterios de exclusión:

Adultos mayores de 18 años que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá con aislamiento por BGN productores de carbapenemasas con las siguientes condiciones:

- Cultivos reportados como flora mixta normal.
- Cultivos positivos para gérmenes Gram positivos.
- Pacientes que tuvieron que ser remitidos a otro hospital en menos de 48 horas posteriores a la toma de la muestra.
- Pacientes a quienes se le realizó la toma de la muestra microbiológica pero su ingreso fue por una cirugía ambulatoria.
- Pacientes quienes hayan ingresado a la Unidad de Cuidado Intensivo por motivo de cuidado paliativo de su patología de base.

### **6.5 Definición y operacionalización de variables**

## **Variable dependiente**

La variable dependiente es la mortalidad intrahospitalaria en pacientes infectados con aislamiento de BGN productores de carbapenemasas en la cohorte estudiada. (Variable cualitativa dicotómica). La variable de desenlace por ende es la mortalidad intrahospitalaria, variable que será manejada como 0 si no presenta el desenlace y 1 si lo presenta.

## **Variables independientes**

Las variables de exposición (sociodemográficas y clínicas), se determinaron como las variables independientes y son aquellas que se usaron en el modelo de regresión logística y se ajustaron para determinar la presencia de asociación o no del desenlace con dichas variables. A continuación se presentan las variables que se tuvieron en cuenta para controlar la confusión en el modelo de regresión logística:

- Variables sociodemográficas: edad, sexo,
- Variables clínicas: edad, sexo, antecedente de cáncer, uso de esteroides, presencia de sepsis, choque séptico, hígado en choque, requerimiento de nutrición parenteral e INCREMENT score mayor a 7.

En la tabla 1 se presentan las variables sociodemográficas y clínicas que se tuvieron en cuenta como variables de exposición para controlar la confusión en el modelo de regresión logística y se presentan las variables clínicas usadas para realizar la caracterización clínica de los pacientes.

**Tabla 1 Caracterización de variables:**

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades o categorías</b>
1.Edad	Tiempo entre fecha de nacimiento e ingreso a unidad de cuidados intensivos registrados en historia clínica	Cuantitativa	Continua	Años

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades o categorías</b>
2. Sexo	Sexo del paciente como se encuentre reportado en la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	0: Mujer 1: Hombre

3. Microorganismo aislado	Microorganismo identificado en medio de cultivo	Cualitativa	Nominal	1: Proteus mirabilis 2: Escherichia coli 3: Shigella 4: Salmonella 5: Citrobacter koseri 6: Citrobacter amalonaticus 7: Klebsiella spp 8: Aeromonas 9: Acinetobacter baumannii 10: Morganella morganii 11: Proteus vulgaris 12: Proteus penneri
---------------------------	---	-------------	---------	--

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
-----------------------	------------	------------	--------	-----------------------

				<p>13:Pseudomonas aeruginosa</p> <p>14: Providencia</p> <p>15:Citrobater freundii</p> <p>16: Enterobacter</p> <p>17:Serratia marcescens</p> <p>18:Hafnia alvei</p> <p>19: Yersinia</p>
4. Confirmación fenotípica de carbapenemasa	Determinación por pruebas fenotípicas de presencia de carbapenemasas	Cualitativa	Nominal	<p>0: No</p> <p>1: Hodge modificado</p> <p>2: Carba NP</p> <p>3: Método de inactivación de carbapenémico</p> <p>4: Método de inactivación de carbapenémico modificado</p> <p>5: MALDI TOF MS</p> <p>6: Otro</p>
5. Tipo de carbapenemasa expresada	Tipo de carbapenemasa de microorganismo	Cualitativa	Nominal	<p>1: KPC</p>

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	identificado por métodos moleculares			2: GES 3: IMI 4: VIM 5: IMP 6: NDM 7: OXA – 48 8: OXA-23 9: Otro
6. Origen de la muestra	Sitio de donde se recolecto la muestra del aislamiento	Cualitativo	Nominal	1: Orina 2: Esputo 3: Secreción orotraqueal 4: Liquido pleural 5: Dispositivo 6: Sangre 7: Liquido peritoneal 8: Líquido cefalorraquídeo 9: Piel y tejidos blandos

7. Origen de la infección	Sistema orgánico de donde se sospecha origen de infección por microorganismo	Cualitativo	Nominal	0: Foco desconocido 1: Urinario
---------------------------	--	-------------	---------	------------------------------------

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	productores de carbapenemasas			2: Respiratorio 3: Gastrointestinal 4: Sistema nervioso central 5: Hematógeno 6: Piel 7: Tejidos blandos
8. Área de toma de muestra	Área hospitalaria en donde se dio lugar a la recolección de la muestra del aislamiento	Cualitativo	Nominal	1: urgencias 2: hospitalización 3: UCI 4: quirófano
9. Procedencia de otra institución	Paciente quien ingresa remitido de otra institución	Cualitativo	Nominal	0: No 1: Si
10. Diabetes mellitus	Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2 previo a ingreso a institución	Cualitativo	Dicotómica	0: No 1: Si

11. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Diagnóstico de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica previo a ingreso a institución	Cualitativo	Dicotómica	0: No 1: Si
12. Enfermedad renal crónica	Diagnóstico de Enfermedad renal crónica previo a ingreso a institución con estadio	Cualitativo	Dicotómica	0: No 1: Sí

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	de clasificación según KDIGO			2: Estadio 3B (30 – 44 ml/min) 3: Estadio 4 (15 – 29 ml/min) 4: Estadio 5 (< 15 ml/min)
13. Enfermedad hepática	Diagnóstico de enfermedad hepática previo a ingreso a institución	Cualitativo	Nominal	0: No 1: Cirrosis 2: Esteatohepatitis no alcohólica 3: Hígado graso 4: Patología autoinmune hepática
14. Antecedente de trasplante	Antecedente de trasplante de órgano solido	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si

15. Inmunosupresión	Antecedente de inmunosupresión previo a ingreso a hospitalización	Cualitativa	Nominal	0: No 1: VIH 2: Inmunosupresión farmacológica
16. Diagnóstico de cáncer	Diagnostico confirmado de cáncer previo a hospitalización	Cualitativo	Dicotómica	0: No 1: Si
17. SOFA	Sistema de evaluación de fallo multiorgánico en	Cuantitativa	Discreta	Entre 0 a 24

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades o categorías</b>
	enfermos al ingreso de UCI			
18. APACHE II	Sistema de clasificación de enfermedad crítica al ingreso a UCI	Cuantitativa	Discreta	Entre 0 a 45
19. Días de estancia hospitalaria	Número de días desde ingreso a hospitalización a egreso	Cuantitativa	Continua	Total de días
20. Días de estancia en UCI	Número de días desde ingreso a UCI a egreso de esta	Cuantitativa	Continua	Total de días
21. Exposición previa a carbapenémicos	Paciente quien recibió carbapenémicos en los últimos 3 meses previos a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si

22. Exposición previa a cefalosporinas	Paciente quien recibió cefalosporinas en los últimos 3 meses previos a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
23. Exposición previa a Quinolonas	Paciente quien recibió quinolonas en los últimos 3 meses previos a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
24. Exposición previa a aminoglucósidos	Paciente quien recibió aminoglucósidos en los últimos 3 meses previos a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades o categorías</b>
25. Exposición previa a glucopéptidos	Paciente quien recibió glucopéptidos en los últimos 3 meses previos a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
26. Exposición previa a macrólidos	Paciente quien recibió macrólidos en los últimos 3 meses previos a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
27. Exposición previa a otros betalactámicos	Paciente quien recibió otros betalactámicos en los últimos 3 meses previos a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si

28. Procedimientos invasivos	Realización de procedimiento invasivo 48 horas previas al aislamiento	Cualitativo	Dicotómica	0: No 1: Si
29. Área de realización de procedimiento invasivo	Área hospitalaria de realización de procedimiento invasivo	Cualitativa	Nominal	0: extrainstitucional 1: Quirófano 2: UCI 3: Hospitalización 4: Urgencias
30. Sonda uretral	Presencia de sonda uretral mínimo 48 horas previo a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
31. Traqueostomía	Presencia de cánula de traqueostomía mínimo	Cualitativa	Dicotómica	0: No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	48 horas previo a aislamiento microbiológico			1: Si
32. Gastrostomía	Presencia de sonda de gastrostomía mínimo 48 horas previo a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si

33. Catéter central	Presencia de catéter central mínimo 48 horas previo a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
34. Sonda oro o nasogástrica	Presencia de oro o nasogástrico mínimo 48 horas previo a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
35. Colostomía	Presencia de colostomía mínimo 48 horas previo a aislamiento microbiológico	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
36. Ventilación mecánica	Ventilación mecánica invasiva 48 horas o más durante la hospitalización	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
37. Días de ventilación mecánica invasiva	Número de días desde intubación orotraqueal hasta retiro de tubo orotraqueal	Cuantitativa	Dicotómica	Total días
38. Días de traqueostomía	Número de días desde canulación hasta decanulación de tubo de traqueostomía	Cuantitativa	Dicotómica	Total días

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
-----------------------	------------	------------	--------	-----------------------

39. Infección del Torrente Sanguíneo Asociada a Catéter	Aislamiento microbiológico en 1 o más hemocultivos no relacionados con infección en otro sitio en paciente con catéter central dentro de las 48 horas previas	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
40. Infección del torrente sanguíneo confirmado por laboratorio	Aislamiento microbiológico en 1 o más hemocultivos no relacionados con infección en otro sitio	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
41. Neumonía asociada a ventilación mecánica	Diagnóstico de neumonía en paciente bajo ventilación mecánica dentro de 48 horas previas al inicio de evento	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
42. Infección sintomática del tracto urinario asociada catéter	Paciente con diagnóstico de infección de vías urinarias con tiene un catéter urinario permanente en el momento o dentro de las 48 horas previas al inicio de evento	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
43. Uso de esteroides	Utilización de corticoesteroides sistémicos durante hospitalización	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
44. Nutrición parenteral	Administración de nutrición parenteral durante hospitalización	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades o categorías</b>
45. Manejo con Ceftazidima/ avibactam	Terapia antimicrobiana de germen aislado con Ceftazidima/ avibactam	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
46. Manejo con Ceftolozano/ tazobactam	Terapia antimicrobiana de germen aislado con Ceftolozano/ tazobactam	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
47. Manejo con colistina	Terapia antimicrobiana de germen aislado con colistina	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
48. Manejo con Polimixina B	Terapia antimicrobiana de germen aislado con Polimixina B	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
49. Manejo con tigeciclina	Terapia antimicrobiana de germen aislado con tigeciclina	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
50. Manejo con carbapenémico	Terapia antimicrobiana de germen con carbapenémico	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Meropenem 2: Doripenem 3: Imipenem 4: Ertapenem
51. Manejo con fosfomicina	Terapia antimicrobiana de germen con fosfomicina	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si

52. Manejo con aztreonam	Terapia antimicrobiana de germen con aztreoman	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
53. Manejo con aminoglucósido	Terapia antimicrobiana de germen con aminoglucósido	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Amikacina
<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades o categorías</b>
				2: Gentamicina
54. Sepsis	Cambio agudo en el SOFA score de más o dos puntos debido a infección	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
55. Choque séptico	Evidencia de lactato >2mmol/L o requerimiento de soporte vasopresor para mantener TAM >65	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
56. Sitio de fallecimiento	Área hospitalaria donde falleció paciente	Cualitativa	Nominal	0: No falleció 1: UCI 2: Hospitalización
57. Limitación de esfuerzo terapéutico	Paciente en quien por patologías o pronóstico se haya definido limitación o re-direccionamiento de esfuerzo terapéutico definido en historia clínica.	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si

## **6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos**

En conjunto con la sección de microbiología de la Fundación Santa Fe de Bogotá, se obtuvo la base de datos con las cédulas de los pacientes a quienes se les haya realizado un aislamiento microbiológico para detección de carbapenemasas entre el año 2016-2020. Una vez se obtuvieron los datos de identificación, se procedió a ingresar al sistema HIS-ISIS a revisar las historias clínicas de cada paciente, y se determinó si cumplían los criterios de inclusión y se diligenció una base de datos en Excel (Anexo N°1) el cual tenía las variables mencionadas en el punto anterior. La base de datos del estudio se anonimizó dejando un identificador secuencial para cada uno de los pacientes y eliminando cualquier información que permita su identificación. Este archivo de Excel se encuentra bajo clave y sólo podrán acceder a ella los investigadores pertenecientes a este trabajo.

La información necesaria para el análisis estadístico se envió por un medio seguro al epidemiólogo encargado del análisis, comprobando que no incluya ninguna información que permita la identificación directa e indirecta de los sujetos. El Investigador Principal del estudio tiene la responsabilidad de realizar visitas periódicas y controles aleatorios para supervisar el avance del estudio clínico.

## **6.7 Plan análisis de datos**

El análisis estadístico se realizó en el programa estadístico R versión 4.2.0. Se realizó un análisis descriptivo univariado de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en la UCI de la Fundación Santa Fé con infección por gérmenes productores de carbapenemasas. Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias relativas y absolutas. Se evaluó la normalidad de las variables continuas mediante el valor del sesgo de la variable y mediante métodos gráficos con diagramas de cajas y bigotes e histogramas. Las variables continuas se describieron mediante media y desviación estándar en caso de contar con una distribución normal o con mediana y rango intercuartílico (RI) en caso contrario.

Se realizó un análisis bivariado entre la variable de desenlace y las variables de exposición para determinar la presencia de asociación o de independencia. Para las variables categóricas se realizó prueba de independencia de chi-cuadrado (Pearson) y para las variables continuas se realizó prueba t o suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann Whitney a dos colas según la normalidad de las mismas. La normalidad de las variables se evaluó mediante métodos visuales y estadísticos. Se evaluó el valor del sesgo (entre -0.2 y 0.2 para las variables normales) y se evaluó la simetría de los diagramas de cajas y bigotes y de los histogramas. Adicionalmente, se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnov (corrección Lilliefors)

para determinar la normalidad de las variables. Se realizó un modelo de regresión logística de asociación. Para la selección de las variables que entraron al modelo de regresión logística para identificar las variables de exposición que se asociaban con el desenlace de mortalidad, dado que nos enfrentamos ante un desenlace dicotómico. se realizó por criterio clínico y por criterio estadístico (aquellas cuyo valor p en el análisis bivariado fuera  $< 0.2$  entraron al modelo). Se realizó un modelo de regresión logística de asociación para identificar las variables de exposición que se asociaban con la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en la UCI con infección por gérmenes productores de carbapenemasas.

## **6.8 Alcance y límites de la investigación**

El presente estudio, podría presentar limitaciones frente la calidad de las historias clínicas de la población objetivo, limitación que se puede presentar al realizar estos tipos de estudios observacionales retrospectivos.

Dada la naturaleza observacional y retrospectiva del presente estudio, se tiene riesgo de presentar sesgo de confusión, de selección y de información, sin embargo, se buscaron formas de disminuir dichos sesgos. El sesgo de confusión ocurre cuando hay causas comunes para la elección de la intervención y del desenlace y que pueden producir que la asociación entre la intervención y el resultado difiera de su efecto causal. El sesgo de selección ocurre cuando algunos de los participantes elegibles o el inicio del seguimiento de algunos participantes o algunos eventos del desenlace son excluidos, de modo tal, que la asociación entre la intervención y el desenlace difiere de la realidad, y el sesgo de información, se puede dar cuando el estado de la intervención se clasifica incorrectamente, si los resultados se clasifican incorrectamente o se miden con error.

Para disminuir el sesgo de confusión en la asociación de las variables de exposición y la variable de desenlace, se realizó una regresión logística de asociación, sin embargo, es importante tener en cuenta que pudo haber variables que no fueron medidas y que por lo tanto no se logró controlar la confusión de estas en este modelo de regresión logística. Para disminuir el riesgo de sesgo de selección, previo a la recolección de los datos de las historias clínicas, se definieron los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia de manera consecutiva hasta alcanzar el tamaño de muestra y se realizó una lectura adecuada de las historias clínicas y sólo si contaban con alguno de los criterios de exclusión, fueron eliminados del análisis.

Para disminuir el riesgo de sesgo de información, un residente de último año de la especialidad de cuidado crítico se encargó de revisar las historias clínicas y de identificar inconsistencias en las mismas. Así mismo, el residente contó con el control del personal de microbiología para disminuir el riesgo de tener información errónea.

Es necesario resaltar que los resultados del presente estudio no aplican para toda la población, sino que aplican para los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en la UCI de la Fundación Santa Fé de la ciudad de Bogotá en el periodo de tiempo comprendido entre el año 2016 y 2020.

En estudios anteriores, la mortalidad combinada asociada con las infecciones por CRKP se estimó entre el 33 % (IC del 95 %: 28–38) y el 42 % (37–47). Muchos de estos son observacionales y retrospectivos, con importantes sesgos, incluido el sesgo de selección y el control inadecuado de los factores de confusión. Entre nuestras debilidades encontramos que el estudio fue unicéntrico, desarrollado en una institución de IV nivel en la ciudad de Bogotá, a una población de altos recursos, por lo que podría ser difícil extrapolar los resultados a otros escenarios. Tampoco se caracterizaron los aislamientos que se consideraron colonización, por lo que no se pudo hacer una discriminación ni de las bacterias ni de las fuentes más frecuentes entre pacientes infectados y aquellos colonizados, además al 10,2% (n=21) de los pacientes no tuvieron consignado en la historia clínica el método de confirmación de las carbapenemasas. Tampoco se tomó en cuenta la infección asociada a dispositivo como una variable independiente por lo que no conocemos el impacto de esta complicación en mortalidad.

Un importante factor confusor fue la realización de parte de la investigación durante la pandemia por SARS-CoV-2, lo que pudo haber influido a que los principales aislamientos se realizaran a nivel respiratorio, sin embargo, debido a que el diagnóstico de Covid-19 no hizo parte de las variables del estudio no se pudo realizar una adecuada distinción entre aquellos que pudieran haber tenido una sobreinfección bacteriana sobre una neumonía viral. De manera adicional, haber tenido en cuenta la nutrición enteral en nuestra cohorte pudo habernos aportado algún factor protector.

Entre las fortalezas más relevantes de nuestro estudio, encontramos la muestra estadísticamente representativa que obtuvimos, la obtención de escalas de mortalidad tanto a corto como a largo plazo que se tuvieron en cuenta, la

discriminación entre los métodos de confirmación de los mecanismos de resistencia bacteriano, el uso de Ceftazidime avibactam que había ingresado recientemente al país y adicionalmente, de manera interesante la relevancia del hígado de choque encontrada en nuestro estudio, muy contrario a la mayoría de estudios.

## **7. CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

El eje ético central del presente estudio se basa en parámetros nacionales e internacionales como el Código de Núremberg, informe Belmont establecidos y lo establecido en ley Estatutaria 1581 de 2012 , todo lo cual además se regirá en el marco de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki de la 64ª Asamblea General, Fortaleza-Brasil de octubre de 2013, tendiendo claro que la investigación médica con seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas, así mismo no se llevaran a cabo intervenciones a las variables biológicas o fisiológicas de los individuos que participaran en el estudio, ya que los datos usados provendrán de los ya incluidos en la historia clínica, por lo tanto el presente estudio de investigación es considerado según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia como “Investigación sin riesgo” para los participantes. Se garantizarán las pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud de 2017.

Adicionalmente para dar inicio con la investigación, se solicitará aprobación escrita por el Comité Corporativo de Ética en investigación con seres humanos de la Fundación Santa Fe de Bogotá y de cada uno de los comités de ética de los centros recolectores. Todos los resultados sean favorables o desfavorables serán publicados de acuerdo con la declaración de Helsinki. No se usará datos de identificación de pacientes en el instrumento de recolección de información.

## 8. Aspectos administrativos

### 8.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Actividad / Mes	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes	Mes	Mes	Mes	15 Mes	16 Mes	17 Mes	Mes
Redacción de protocolo																	
Revisión y aprobación por la Subdirección de Estudios Clínicos y aprobación por Comité de Ética																	
Recolección de datos																	
Análisis de datos y redacción de artículo																	
Publicación y presentación																	

## 8.2 PRESUPUESTO

Rubros	Fuentes			TOTAL
	Fundación Santa Fe	Propios	Otras fuentes	
Personal	\$ 0	\$12.122.800	\$0	\$12.122.800
Equipos	\$ 0	\$ 0	\$0	\$ 0
Materiales, papelería	\$ 0	0	\$500.000	\$ 500.000
Asesoría metodológica	\$ 500.000	0	\$500.000	\$ 1.000.000
Asesoría análisis estadístico y publicación	\$ 1.500.000	0	0	\$ 1.500.000
<b>Total</b>	<b>\$ 2.000.000</b>	<b>\$12.122.800</b>	<b>\$ 1.000.000</b>	<b>\$ 15.122.800</b>

### Recurso humano

<i>Investigador</i>	<i>Formación académica</i>	<i>Función dentro del proyecto</i>	<i>Dedicación hr/semana</i>	<i>Recursos propios</i>	<i>Otras fuentes</i>
<i>Dr. Freddy Guevara</i>	<i>Médico especialista en medicina Interna e Infectología</i>	<i>Investigador principal</i>	<i>5</i>	<i>\$2.587.200</i>	<i>\$ 0</i>
<i>Juan Troncoso</i>	<i>Médico general</i>	<i>Coinvestigador</i>	<i>2</i>	<i>\$1.774.080</i>	<i>\$ 0</i>
<i>Andrea Pita</i>	<i>Médico general</i>	<i>Coinvestigador</i>	<i>2</i>	<i>\$1.774.080</i>	<i>\$ 0</i>
<i>Andrea Vargas</i>	<i>Médico general</i>	<i>Coinvestigador</i>	<i>2</i>	<i>\$1.774.080</i>	<i>\$ 0</i>
<i>TOTAL</i>				<i>\$12.122.800</i>	<i>\$ 0</i>

**Materiales**

<b>MATERIAL</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>CONTRAPARTIDA RECURSOS PROPIOS</b>
Papelería impresa	Impresión de copias del protocolo y demás documentos	\$ 500.000
<b>TOTAL</b>		<b>\$ 500.000</b>

## 9. RESULTADOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

### 9.1 Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos:

Resultado	Indicador	Beneficiario
Publicación de los resultados obtenidos a nivel nacional e internacional.	Poster y presentación oral.	Sociedad científica nacional e internacional.
	Publicación como artículo en revista indexada.	Sociedad científica nacional e internacional, profesionales en formación.

### 9.2 Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
- Caracterizar microbiológicamente a los patógenos causantes de infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos	Publicación como artículo en revista indexada internacional o nacional con presencia de colaboración de la Fundación Santa Fe de Bogotá como centro en Colombia	- Pacientes hospitalizados en la FSFB en Unidad de Cuidados Intensivos o en ala general.
- Identificar los principales mecanismos de resistencia a carbapenémicos de los microorganismos causantes de IAAS en la FSFB		- Médicos intensivistas e internistas, administradores de hospitales, comunidad médica internacional.
- Contribuir a la evidencia existente sobre IAAS basado en los datos encontrado en la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB)		

**9.3 Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:**

<b>Resultado/Producto esperado</b>	<b>Indicador</b>	<b>Beneficiario</b>
Presentación de trabajo en eventos de investigación nacional y/o internacional.	Ponencias en Congresos, Seminarios.	Investigadores, Fundación Santafé de Bogotá.

**9.4 Dirigidos al cumplimiento de los objetivos trazados por la Fundación Santa Fe de Bogotá:**

<b>Resultado/Producto esperado</b>	<b>Indicador</b>	<b>Beneficiario</b>
Mejorar la atención en salud intrahospitalaria de todo paciente admitido a la Fundación Santa Fe de Bogotá.	Evaluación de la prevalencia de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas  Generación de datos que contribuyan a la generación de guías de manejo basado en datos epidemiológicos reales.	Pacientes, médicos, Fundación Santa Fe de Bogotá.
Liderar y contribuir a la mejoría de la atención en salud en individuos y comunidades en Colombia.	Generación de estadísticas sobre la epidemiología local contextualizadas a la población colombiana.	Población Colombia a sistema de salud colombiano.

**9.5 Impactos esperados a partir del uso de los resultados:**

<b>Impacto esperado</b>	<b>Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más).</b>	<b>Indicador verificable</b>
Mejoramiento del servicio de hospitalización y de Cuidados Intensivos de la FSFB	Corto, mediano y largo plazo.	Disminuir la prevalencia de IAAS en ala general y en la Unidad de Cuidado Intensivo de la FSFB.
Estandarización del paciente con alto riesgo de IAAS por microorganismos	Corto-largo plazo	Realización de guías clínicas para el adecuado manejo antibiótico de los pacientes con IAAS por
resistentes a carbapenémicos		microorganismos resistentes a carbapenémicos
Identificación de los desenlaces clínicos de los pacientes con falla terapéutica	Mediano-largo plazo	Identificación del desempeño de los pacientes que ingresan a la FSFB.

## 10. CONFORMACIÓN Y TRAYECTORIA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

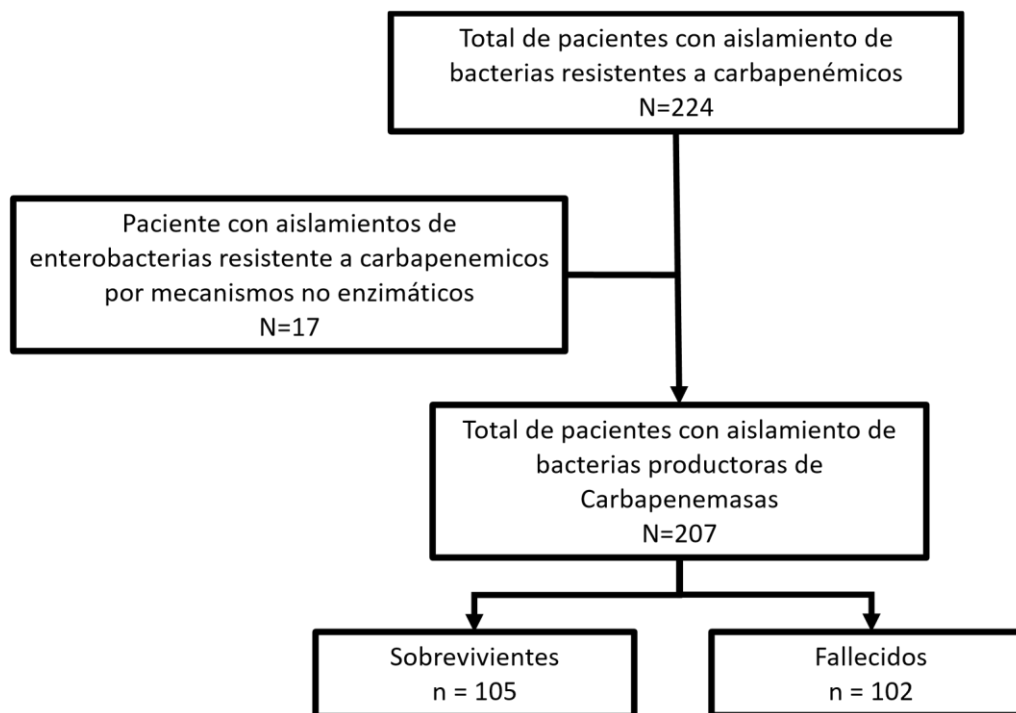
El Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, ha dirigido gran parte de sus esfuerzos al fortalecimiento de la comunidad científica de la institución, con el objetivo de contribuir a la solución de problemas en el área de salud de la comunidad, mediante la generación de conocimiento científico por medio de la investigación. Por tal motivo se formó un grupo de investigación conformado por médicos especialistas, subespecialistas, médicos generales y estudiantes en formación de la unidad de

cuidado intensivo y el departamento de anestesia de la Fundación Santa Fé de Bogotá. La creación del grupo de investigación conlleva a la identificación de problemas de la población con el posterior desarrollo de protocolos de investigación, con el fin de proponer soluciones a dichos problemas y así impactar positivamente en la salud y condiciones de la dicha comunidad. Además, con el objetivo secundario de mejorar la capacidad de investigación de los profesionales participantes y de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Es así como aspiramos que la FSBF sea reconocida como una institución con cultura de investigación, generadora de conocimiento científico, con responsabilidad social.

Este proyecto se realizará bajo la supervisión de Doctor Freddy Guevara, médico internista – infectólogo, con la autorización del Doctor Edgar Celis, (jefe del Departamento de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos) y los residentes Dr. Juan Carlos Troncoso, Dra. Andrea Katherine Pita y la Dra. Andrea Vargas Villanueva.

## 11.RESULTADOS

### 1. Descripción de la cohorte



**Figura 6. Selección de pacientes**

En este estudio se incluyeron inicialmente 224 pacientes, de los cuales 17 fueron excluidos debido a que los aislamientos microbiológicos consignados en las historias clínicas tenían un mecanismo de resistencia diferente a la producción de carbapenemasas, por lo que el análisis estadístico se realizó con base a 207 pacientes (Figura 1). En el análisis descriptivo univariado de la muestra obtenida de los 207 pacientes, 125 fueron hombres (60.4%), y 82 fueron mujeres (39.6%), con una mediana de edad de 66 años (RIC: 20 años). La mediana de la edad de los pacientes que fallecieron fue de 67 años (RIC: 18 años) y de los pacientes que no fallecieron de 63 años (RIC: 20.5 años). En la tabla 2 se presentan las características sociodemográficas de la muestra analizada.,

<b>Características demográficas</b>				
Características	Total, pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	Valor p *
Edad en años				
Mediana (RIC)	66 (53 - 73)	63 (51,5 - 72)	67 (56 - 74)	p<0.001
Sexo - No (%)				
Hombres	125 (60,4%)	61 (59,8%)	64 (61%)	p=0.97
Mujeres	82 (39,6%)	41 (40,2%)	41 (39%)	

**Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes mayores de 18 años ingresados en la Unidad de Cuidado Intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre enero de 2016 y diciembre de 2020, con aislamiento por BGN productora de carbapenemasas**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann Whitney) para las variables continuas y para las variables categóricas de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

El 69,6% (n=144) de los 207 pacientes ingresó a la UCI por una causa médica y el 30,4% (n=63) por presentar alguna etiología quirúrgica, siendo el principal diagnóstico respiratorio, seguido por sepsis y patología gastrointestinal en un 40%, 23,6% y 14%, respectivamente. Las causas de ingreso a la UCI se presentan en la tabla 3.

<b>Tipo de Diagnóstico y diagnóstico de Ingreso</b>				
Características	Total, pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p valor
Tipo de Diagnóstico - No (%)				
Médico	144 (69,6%)	76 (74,5%)	68 (64,8%)	p=0.16
Quirúrgico	63 (30,4%)	26 (25,5%)	37 (35,2%)	
Diagnóstico de Ingreso - No (%)				
Respiratorio	83 (40%)	39 (37,1%)	44 (43,1%)	p=0.57
Sepsis	49 (23,6%)	25 (23,8%)	24 (23,5%)	
Gastrointestinal	29 (14%)	13 (12,3%)	16 (15,6%)	

**Tabla 3. Causas de ingreso a la UCI.**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

La comorbilidad más común en los 207 pacientes analizados fue la infección por Virus de la Inmunodeficiencia humana, presente en 46 pacientes (22,2%), seguida por cáncer en 40 pacientes (19,3%), Diabetes Mellitus en 39 pacientes (18,8%), Enfermedad Renal crónica en 23 personas (11,1%) y antecedente de trasplante y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 21 pacientes cada una (10,1%). En menor frecuencia encontramos historia de cirrosis hepática en 20 pacientes (9,6%) e inmunosupresión farmacológica en 16 personas (7,7%). La muestra de 207 pacientes la mediana del índice de Charlson fue de 3 puntos (RIC: 3 puntos).

En la tabla 4 se presentan las comorbilidades presentes en los pacientes analizados.

<b>Comorbilidades de los pacientes</b>				
Características	Total pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p valor
<b>Patología - No (%)</b>				
VIH	46 (22,2%)	21 (20%)	25 (24,5%)	p=0.34
Cáncer	40 (19,3%)	14 (13,3%)	26 (25,4%)	p=0.04
Diabetes Mellitus	39 (18,8%)	18 (17,1%)	21 (20,5%)	p=0.64
Enfermedad Renal Crónica	23 (11,1%)	12 (11,4%)	11 (10,7%)	p=1
Enfermedad Pulmonar Crónica	21 (10,1%)	7 (6,6%)	14 (13,7%)	p=0.14
Antecedente de Trasplante	21 (10,1%)	12 (11,4%)	9 (8,8%)	p=0.69
Cirrosis Hepática	20 (9,6%)	8 (7,6%)	12 (11,7%)	p=0.36
Inmunosupresión farmacológica	16 (7,7%)	6 (5,7%)	10 (9,8%)	p=0.34
<b>Índice de comorbilidad de Charlson en puntos</b>				
Mediana (RIC)	3 (3)	3 (4)	4 (2)	p=0.02

**Tabla 4. Comorbilidades de los pacientes mayores de 18 años ingresados en la Unidad de Cuidado Intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre enero de 2016 y diciembre de 2020, con aislamiento por BGN productora de carbapenemasas**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann Whitney) para las variables continuas y para las variables categóricas de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

Entre los factores de exposición clínica, en los 207 pacientes de la muestra, encontramos con mayor frecuencia la nutrición parenteral y el uso de corticoesteroides en un 70.5% y un 57.4%, respectivamente. Otros factores de riesgo menos encontrados fueron la estancia previa en UCI (38,1%), rastreo KPC positivo (25,6%) y ser remitidos de otra institución (23,6%). En la tabla 5 se presentan los factores de exposición clínica.

<b>Factores de exposición clínica</b>				
Característica	Total, pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p
Factor de exposición - No (%)				
Estancia previa en UCI	79 (38,1%)	34 (32,3%)	45 (44,1%)	p=0.1
Remitidos	49 (23,6%)	26 (26,7%)	23 (22,5%)	p=0.83
Nutrición parenteral UCI	146 (70,5%)	65 (61,9%)	81 (79,4%)	p ≤ 0.001
Corticoesteroides	119 (57,4%)	47 (44,7%)	72 (70,5%)	p ≤ 0.001
Rastreo KPC (positivo)	53 (25,6%)	27 (25,7%)	26 (25,4%)	p=0.14

**Tabla 5. Factores de exposición clínica de los pacientes mayores de 18 años ingresados en la Unidad de Cuidado Intensivos de la Fundación Santa Fe de**

**Bogotá entre enero de 2016 y diciembre de 2020, con aislamiento por BGN productora de carbapenemasas**

Respecto a la exposición previa a antimicrobianos en los últimos 90 días, de los 207 pacientes, se encontró que la mayoría de los pacientes (71%), recibió previamente algún betalactámico (incluida piperacilina tazobactam en 49,2% y otros betalactámicos con una frecuencia de 21,7%), seguida de carbapenémicos (52,7%), siendo más utilizados aquellos con espectro contra *Pseudomonas* spp. (41,5%) respecto a Ertapenem (11,1%). El tercer grupo de antibiótico al que los pacientes estuvieron más expuestos fue a glucopéptidos (31,8%), seguido por la categoría de otros antibióticos (30,9%), los cuales fueron diferentes a cefalosporinas, aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos. La administración en los 3 meses previos de cualquier antibiótico evaluado no representó una diferencia significativa entre el grupo de pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron. En la tabla 6 se presentan los antimicrobianos a los cuales los pacientes estuvieron expuestos.

<b>Exposición a antimicrobianos</b>				
Característica	Total, pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p
Grupo de antibióticos - No (%)				
Betalactámicos	147 (71%)	79 (75,2%)	68 (66,6%)	p=0.38
Carbapenémicos	109 (52,7%)	51 (48,5%)	58 (56,7%)	p=0.43
Glucopéptidos	66 (31,8%)	28 (26,6%)	38 (37,2%)	p=0.13
Otros Antibióticos	64 (30,9%)	31 (29,5%)	33 (32,3%)	p=0.7

**Tabla 6. Exposición a antimicrobianos de los pacientes mayores de 18 años ingresados en la Unidad de Cuidado Intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre enero de 2016 y diciembre de 2020, con aislamiento por BGN productora de carbapenemasas**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

## 2. Microbiología

En los 207 pacientes, los principales microorganismos aislados fueron *Klebsiella Pneumoniae* y *Pseudomonas spp*, encontradas en un 47.8% y un 37.1%, siendo baja la frecuencia de otros microorganismos (14.8%); sin embargo, es llamativo que hasta en un 14.5% de los pacientes se aislaron 2 microorganismos, siendo los más frecuentes *Klebsiella Pneumoniae* y *Pseudomonas spp* como germen acompañante en un 33.3% y un 23.3%, respectivamente. Ningún microorganismo específico infiere mayor mortalidad ( $p=0.81$ ). En la tabla 7 se presentan los microorganismos aislados. A 186 pacientes se les detectó carbapenemasa positivo (89.8%), diagnosticado por test de CarbaNP en 57,4% de los pacientes y test de Hodge en 28%; un 14.6% con presencia de carbapenemasas contaban con ambas pruebas ( $n=9$ ) y los 21 pacientes restantes (10.2%) no tenían consignado en la historia clínica método de confirmación, pero se manejaron como enterobacterias resistentes a Carbapenémicos por probable método enzimático basado en las características del antibiograma. En la tabla 8 se presentan los diagnósticos de carbapenemasas.

<b>Microorganismos aislados</b>				
	Total, pacientes ( $n=207$ )	Sobrevivientes ( $n=105$ )	Fallecidos ( $n=102$ )	s p
<b>Bacterias - No (%)</b>				
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	99 (47,8%)	53 (50,4%)	46 (45%)	p=0.81
<i>Pseudomonas spp</i>	77 (37,1%)	37 (35,2%)	40 (39,2%)	
<i>Enterobacter</i>	8 (3,8%)	4 (3,8%)	4 (3,9%)	
<i>E. Coli</i>	7 (3,3%)	2 (1,9%)	5 (4,9%)	
Otros	16 (7,7%)	9 (8,5%)	7 (6,86%)	
Mas de 2 microorganismos	30 (14,5%)	19 (18%)	11 (10,7%)	

**Tabla 7. Microorganismos aislados**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria)

<b>Diagnóstico de Carbapenemasas</b>				
Características	Total pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p
Diagnóstico - No (%)				
Positiva	186 (89.8%)	96 (91,4%)	90 (88,2%)	p=0.19
Confirmación - No (%)				
CarbaNP	119 (57,4%)	57 (95%)	62 (91,1%)	p=0.61
Hodge	58 (28%)	35 (97,2%)	23 (88,4%)	p=0.38

**Tabla 8. Diagnóstico de carbapenemasas.**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

De los 207 pacientes, las principales fuentes de las muestras para cultivo provenían de secreción orotraqueal (22.2%), orina (19.8%), piel y tejidos blandos (13.5%) y sangre (11.5%). Otros sitios de cultivo donde se incluyeron esputo, líquido pleural, dispositivos, líquidos peritoneales, líquido cefalorraquídeo, líquido biliar, lavado bronco alveolar y heces, representaron un 32.8% de todas las muestras. En la tabla 9 se presentan las fuentes de la muestra. Por otra parte, el servicio donde tomaron la mayoría de las muestras fue la Unidad de Cuidado Intensivo (86.4%), seguido por Quirófano (11.5%) y una pequeña proporción en piso y Urgencias (1.44% y 0.48%). En la tabla 10 se presenta el área de toma de la muestra.

Fuente de la Muestra				
Característica	Total, pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p
Sitio de toma - No (%)				
Secreción orotraqueal	46 (22,22%)	19 (18%)	27 (26,4%)	p=0.23
Orina	41 (19,8%)	24 (22,8%)	17 (16,6%)	
Piel y tejidos blandos	28 (13,5%)	17 (16,1%)	11 (10,7%)	
Sangre	24 (11,5%)	9 (8,5%)	15 (14,7%)	
Otros	68 (32,8%)	36 (34,2%)	32 (31,3%)	

**Tabla 9. Fuente de la muestra**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

Área de toma de la muestra				
Características	Total, pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p
Servicio - No (%)				
UCI	179 (86,4%)	84 (80%)	95 (93,1%)	p ≤ 0.001
Quirófano	24 (11,5%)	19 (79,1%)	5 (4,9%)	
Piso	3 (1,44%)	2 (1,9%)	1 (0,9%)	
Urgencias	1 (0,48%)	0 (0%)	1 (0,9%)	

**Tabla 10. Área de toma de la muestra**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

De los 207 pacientes, las condiciones clínicas que se consideraron de gran importancia al día de la toma de cultivos fue Sepsis, ventilación mecánica, y choque séptico en 83%, 81.1% y 33.8%, sin que alguna de ellas representara un impacto respecto a mortalidad y supervivencia no estadísticamente significativa (p=0.57). A su vez, el día de la toma de cultivo, hasta un 30.4% de los pacientes tenían un dispositivo invasivo, siendo el catéter venoso central el más frecuente (51.6%), seguido por sonda uretral (41%), sonda orogástrica (35.2%), tubo orotraqueal (28.5%) y Traqueostomía (18.8%). La gastrostomía y la colostomía fueron

infrecuentes, con una frecuencia correspondiente del 5.3% y 3.8%. En la tabla 11 se presentan las condiciones que presentaba el paciente el día del cultivo.

83 pacientes (40.1%), se encontraban en ventilación mecánica y tenían diagnóstico de sepsis el día del cultivo, de estos sobrevivieron 41 (49.4%) y murieron 42 (50.6%); a diferencia de aquellos ventilados con diagnóstico de shock choque séptico (n=61), de quienes solo sobrevivieron 16 (26.2%) y fallecieron 45 (73.8%), 35.7% de los pacientes tenían en el momento del cultivo catéter venoso central asociado a sonda vesical, seguido un 24.15% de aquellos con catéter venoso central y tubo orotraqueal, como combinación de dispositivos invasivos.

<b>Condiciones del paciente el día del cultivo</b>				
Característica	Total pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p
<b>Condición clínica - No (%)</b>				
<b>Ventilación mecánica invasiva</b>	168 (81,1%)	73 (69,5)	95 (93,1%)	p=0.57
<b>Sepsis</b>	172 (83%)	79 (75,2%)	93 (91,1%)	p=0.57
<b>Choque séptico</b>	70 (33,8%)	22 (20,9%)	48 (47%)	p=0.57
<b>Dispositivo invasivo</b>	63 (30,4%)	35 (33,3%)	28 (27,4%)	
<b>CVC</b>	107 (51,6%)	55 (52,3%)	52 (50,9%)	p=0.95
<b>Sonda Uretral</b>	85 (41%)	40 (38%)	45 (44,1%)	p=0.45
<b>SOG</b>	73 (35,26%)	30 (28,5%)	43 (42,1%)	p=0.05
<b>TOT</b>	59 (28,5%)	29 (27,6%)	30 (29,4%)	p=0.89
<b>Traqueostomía</b>	39 (18,8%)	17 (16,1%)	22 (21,5%)	p=0.41
<b>Gastrostomía</b>	11 (5,3%)	7 (6,6%)	4 (3,9%)	p=0.56
<b>Colostomía</b>	8 (3,8%)	3 (2,8%)	5 (4,9%)	p=0.68

**Tabla 11. Condiciones del paciente el día del cultivo.**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

De los 207 pacientes, se encontró que 15.9% (n = 33) tuvieron infección asociada a dispositivos, de estos la más frecuente fue la neumonía asociada a la ventilación, afectando a 14 pacientes (6.7%), seguida por la bacteriemia asociada a catéter en 13 pacientes (6.2%), con muy poca frecuencia de la infección de vías urinarias asociada a sonda vesical e infección del sitio operatorio (4 y 2 pacientes, respectivamente). Llamativamente se encontró que un 26% de los pacientes (n = 54) estaban colonizados y no infectados; de estos, el 72.2% (n= 39) sobrevivieron frente al 27.7% que fallecieron (n =15). En la tabla 12 se presentan las infecciones asociadas a dispositivos presentes en los pacientes analizados.

<b>Infecciones asociadas a dispositivos (IAD)</b>				
Característica	Total, pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p
Condición clínica - No (%)				
Total IAD	33 (15,9%)	21 (20%)	12 (11,7%)	
NAV	14 (6,7%)	6 (5,7%)	8 (7,8%)	p=0.73
Bacteriemia	13 (6,2%)	9 (8,5%)	4 (3,9%)	p=0.27
Infección de vías urinarias AC	4 (1,9%)	4 (3,8%)	0 (0%)	p=0.13
ISO	2 (0,9%)	2 (2,8%)	0 (0%)	p=0.49
Colonización	54 (26%)	39 (3,7%)	15 (14,7%)	p ≤ 0.001

**Tabla 12. Infecciones asociadas a un dispositivo.**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

### 3. Tratamiento

Entre los 207 pacientes, los tratamientos antibióticos más utilizados fueron en orden de frecuencia Carbapenémicos (35,2%), Polimixina B (22,2%), Ceftazidima Avibactam (18,3%), Tigeciclina (14,9%) y Aminoglucósidos (12,5%) solos o asociados a otros antibióticos, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad. A 67 pacientes se les inició ceftazidima avibactam, de los cuales fallecieron 34 (53,3%). En la tabla 13 se presentan los tratamientos antibióticos administrados.

<b>Tratamiento Antibiótico administrado</b>				
Característica	Total, pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p
Antibiótico - No (%)				
Carbapenémicos	73 (35,2%)	35 (33,3%)	38 (37,2%)	p=0.17
Polimixina B	46 (22,2%)	19 (18%)	27 (26,4%)	p=0.29
Ceftazidima				
Avibactam	38 (18,3%)	16 (15,2%)	22 (21,5%)	p=0.46
Tigeciclina	31 (14,9%)	13 (12,3%)	18 (17,6%)	p=0.38
Aminoglucósido	26 (12,5%)	16 (15,2%)	10 (9,8%)	p=0.33

**Tabla 13. Tratamiento antibiótico administrado.**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

### Desenlaces

De los 207 pacientes, la mediana de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 24 días (RIC: 27.5 días). En cuanto a los días de ventilación mecánica, la mediana fue de 16 días (RIC: 23 días), la mediana de los días de hospitalización fue de 38 días (RIC: 39.5). En la tabla 14 se presentan los desenlaces clínicos de los pacientes analizados.

<b>Días de estancia, días de procedimientos y reingreso</b>				
Característica	Total, pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p
Días UCI				
Mediana (RIC)	24 (27.5)	24 (32)	23,5 (23)	p=0.59
Días VMI				
Mediana (RIC)	16 (21)	19 (28)	15 (20.5)	p=0.87
Días Hospitalización				
Mediana (RIC)	38 (39,5)	46 (47)	33,5 (29)	p=0.02
Reingreso a las 48 horas - No (%)				

Sí	5 (2,4%)	2 (1,9%)	3 (2,9%)	p=0.97
----	----------	----------	----------	--------

**Tabla 14. Días de estancia, de procedimientos y reingreso**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann Whitney) para las variables continuas y para las variables categóricas de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

De los 207 pacientes, la complicación más frecuente fue sepsis en UCI en 183 pacientes, correspondiente al 88.3% de todos los pacientes, con una mortalidad en 48.7% de la toda la muestra y en 99% de todos los que fallecieron. De manera consecuente a 70 de los pacientes se les hizo diagnóstico de shock séptico en UCI durante el estudio como la segunda complicación, 48 de los cuales fallecieron, correspondiente al 47% de todos los que murieron, también estadísticamente significativa. La tercera complicación más frecuente fue la terapia de reemplazo renal, presente en 31,4% de toda la muestra y en 44,1% de todos los pacientes fallecidos. En la tabla 15 se presentan las complicaciones y los procedimientos realizados a los pacientes.

<b>Complicaciones y procedimientos</b>				
Característica	Total, pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p
<b>Complicaciones - No (%)</b>				
Sepsis UCI	183 (88,4%)	82 (78,1%)	101 (99%)	p<0.001
SHOCK Séptico UCI	70 (33,8%)	22 (20,9%)	48 (47) %	p<0.001
Hígado de choque	25 (12%)	7 (6,6%)	18 (17,6%)	p=0.02
<b>Procedimiento - No (%)</b>				
Terapia de Reemplazo renal	65 (31,4%)	20 (19%)	45 (44,1%)	p<0.001
Traqueostomía	58 (28%)	28 (26,6%)	30 (29,4%)	p=0.7
<b>Días Traqueostomía</b>				
Mediana (RIC)	24.5 (25)	38,5 (34.5)	16.5 (22.25)	p ≤ 0.001

**Tabla 15. Complicaciones y procedimientos.**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann Whitney) para las variables continuas y para las variables categóricas de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

En ese mismo orden, la siguiente complicación más común fue la traqueostomía, realizada al 28% de todos los participantes y en 29.4% de quienes murieron, pero sin tener un impacto significativo en mortalidad ( $p=0.7$ ), aunque se observa que los días de traqueostomía si tuvieron consecuencias estadísticamente significativas en mortalidad, pues se evidencia que aunque el promedio general fue de 38 días, aquellos con menor duración de días de traqueostomía (media de 16,5 días, con un rango entre 3,5 y 25,7 días) fueron quienes más fallecieron ( $p<0.001$ ). El hígado de choque, aunque poco frecuente en la población estudiada (12%), tuvo una mortalidad, del 68% en quienes se le diagnosticó y fue una característica presente en el 17.6% de todos los pacientes que murieron con una p estadísticamente significativa ( $p = 0.02$ ) (Tabla 15).

#### 4. Mortalidad

De los 207 pacientes, 92 pacientes (44.4%) fallecieron en UCI frente a 10 pacientes (4,8%) que fallecieron en el servicio de hospitalización, con un total de fallecidos de la población estudiada del 49,2%.

Mortalidad	
Característica	Total, pacientes (n=207)
Servicio en el que fallece el paciente - No (%)	
Fallece en UCI	92 (44,4%)
Fallece en Hospitalización	10 (4,8%)

#### Tabla 16. Mortalidad en pacientes con aislamiento de microorganismos productores de carbapenemasas

Respecto a las escalas de predicción, la mediana de puntuación para el APACHE II, SOFA, PITT e INCREMENT fue de 12, 6, 4 y 6 puntos, respectivamente. Los pacientes que fallecieron tuvieron una mediana de puntuación de 15.5 para APACHE II, 7 para SOFA, 3 para PITT y 6 de INCREMENT. Hasta un 45.4% de los participantes tuvieron un INCREMENT > 7 puntos, observándose en un 35.2% de

los pacientes que fallecieron. En la tabla 17 se presentan los puntajes de las escalas de severidad.

<b>Escalas de Severidad</b>					
Característica	Total, pacientes (n=207)	Sobrevivientes (n=105)	Fallecidos (n=102)	p	
Escalas					
APACHE					
Mediana (RIC)	12 (10)	11 (8)	15,5 (10)	p ≤ 0.001	
SOFA					
Mediana (RIC)	6 (5.5)	4 (4)	7 (5)		
PITT					
Mediana (RIC)	4 (4)	3 (3)	5 (3,75)		
INCREMENT Score					
Mediana (RIC)	6 (5)	6 (5)	10 (5)		
Increment > 7 - No (%)					
Sí	94 (45,4%)	31 (29,5%)	36 (35,2%)		

**Tabla 17. Puntuación en escalas de severidad**

\*El valor p presentado en la tabla es el valor p de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann Whitney) para las variables continuas y para las variables categóricas de la prueba Chi cuadrado al calcular la asociación o independencia de las variables de exposición con la variable de desenlace (mortalidad intrahospitalaria).

A las variables de exposición que tuvieron asociación con la variable de desenlace se les calculó el OR para medir el grado de asociación entre dichas variables y la mortalidad intrahospitalaria. En la tabla 18 se presentan los OR crudos de las variables de exposición y la variable de desenlace. Los intervalos de confianza con poca precisión se deben al tamaño muestral.

<b>Fuerza de asociación entre las variables de exposición y la mortalidad intrahospitalaria sin ajustar por las demás variables</b>				
<b>Variable</b>	<b>OR crudo</b>	<b>IC 95%</b>		<b>pvalue</b>
Cáncer	2,18	1,0803	4,4148	0,03
Hígado Choque	3	1,1951	7,5308	0,019
Nutrición Parenteral	2,3736	1,2758	4,4163	0,006
Uso de esteroides	2,9617	1,6684	5,2576	<0.001
Sepsis el día del cultivo	3,4008	1,5051	7,6844	0,003
Shock séptico el día del cultivo	3,3535	1,8222	6,1718	<0.001
Shock séptico	11,6	5,866	22,9388	<0.001
Sepsis UCI	28,3293	3,7475	214,1556	0,001
INCREMENT score > 7	3,8561	2,1611	6,8806	<0.001

**Tabla 18.** Fuerza de asociación entre las variables de exposición y la mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes hospitalizados en la UCI con infección por gérmenes productores de carbapenemasas sin ajustar por las demás variables.

Al realizar el modelo de regresión logística se encontró que las variables que tienen asociación con la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con infección por gérmenes productores de carbapenemasas en la UCI de la Fundación Santa Fé entre el 2016 y el 2020 son: haber presentado sepsis en la UCI, haber tenido tratamiento con esteroides y tener antecedente de cáncer. Las variables de exposición que ingresaron al modelo de regresión logística fueron: edad, sexo, antecedente de cancer, uso de esteroides, presencia de sepsis, choque séptico, hígado en choque, requerimiento de nutrición parenteral e INCREMENT score mayor a 7.

En la tabla 19 se presentan la fuerza de asociación entre las variables de exposición significativas en el modelo de regresión logística y la mortalidad intrahospitalaria al ajustar por las demás variables.

<b>Fuerza de asociación entre las variables de exposición significativas en el modelo de regresión logística y la mortalidad intrahospitalaria</b>				
<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>		<b>p-value</b>
sepsis uci	16.8	2	13.5	0.008
esteroides en uci	2.7	1.4	5.5	0.003
cáncer	2.5	1.1	6.2	0.03

**Tabla 19. Fuerza de asociación entre las variables de exposición significativas en el modelo de regresión logística y la mortalidad intrahospitalaria al ajustar por las demás variables**

Así pues, el Odds de mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes que presentan sepsis en la UCI es 16.8 veces a 1 el Odds de mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes que no presentan sepsis en la UCI, el Odds de mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes a los cuales le suministraron esteroides en la UCI es 2.7 veces a 1 el Odds de mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes a los que no le suministraron esteroides en la UCI y el Odds de mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes que presentan antecedente de cáncer es 2.5 veces a 1 el Odds de mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes que no presentan antecedente de cáncer.

## 12. Discusión

Las enterobacterias no fermentadoras fueron las primeras en crear resistencia a los carbapenémicos, sin embargo, las enterobacterias fermentadoras se han abierto paso en los últimos años generando mecanismos de resistencia enzimáticos contra este grupo de antibióticos, convirtiéndolas en un problema de salud pública a nivel mundial; la adquisición de estas bacterias se dan en el medio hospitalario, principalmente en la Unidades de Cuidado intensivo y son causantes de las infecciones asociadas al cuidado de la salud como: bacteriemias, neumonías adquiridas en el hospital o asociadas a la ventilación mecánica, infecciones de vías urinarias o intraabdominales que han demostrado aumentar la mortalidad respecto a aquellas infecciones por microorganismos que son sensibles a los carbapenémicos (85,86).

Múltiples estudios, incluyendo algunos metaanálisis, han encontrado asociación entre la presencia de infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) y la presencia de mortalidad. En el presente estudio, se identificó que los pacientes que ingresan a cuidado intensivo con infección por carbapenemasas, el Odds de morir intrahospitalariamente es mayor entre los pacientes que presentan sepsis en la UCI, exposición a esteroides y antecedente de cáncer que entre los que no cuentan con estas variables que exposición, al ajustar por las demás variables de exposición. A pesar de presentar un riesgo tener sesgo de confusión, selección y de información, se usaron mecanismos para disminuir el riesgo de presentar estos sesgos. Para disminuir el sesgo de confusión en la asociación de las variables de exposición y la variable de desenlace, se realizó una regresión logística de asociación, aunque pudo haber variables que no fueron medidas y que por lo tanto no se logró controlar la confusión de estas. Adicionalmente, para disminuir el riesgo de sesgo de selección, previo a la recolección de los datos de las historias clínicas, se definieron los criterios de inclusión y exclusión, se realizó una lectura adecuada de las historias clínicas y sólo si contaban con alguno de los criterios de exclusión, fueron eliminados del análisis, y para disminuir el riesgo de sesgo de información, un residente de último año de la especialidad de cuidado crítico se encargó de revisar las historias clínicas y de identificar inconsistencias en las mismas y se realizó control de la información con el personal de microbiología para disminuir el riesgo de tener información errónea. Por otro lado, es importante mencionar, que los datos del presente estudio no son generalizables, sólo aplican para los pacientes hospitalizados en la UCI de la Fundación Santa Fe con aislamiento por BGN productora de carbapenemasas

Martin et al evidenciaron un mayor riesgo de mortalidad con EPC comparadas con aquellas sensibles, con un OR=3,39; IC 95% 2.35-4.89), (Martin, asociación CRE y

mortalidad. IDSA, 2018) similar a Soontaros et al quienes encontraron un riesgo ajustado de mortalidad más alta (RR = 2.85 IC 95% 1.88 – 4.3) (86). Dentro del grupo de EPC destaca *Klebsiella Pneumoniae* productora de Carbapenemasas como el agente más frecuentemente encontrado con una estrecha relación con mortalidad principalmente en pacientes con diagnóstico de bacteriemia, ingreso a UCI o que tiene trasplante de órgano sólido con 54.3%, 48.9% y 43.13%, respectivamente como se observa en la revisión sistemática realizada por Liangfei Xu et al. (87).

La distribución mundial de este tipo de bacterias es heterogénea, teniendo tasas de resistencia baja, media y alta prevalencia, teniendo en cuenta los sesgos por subregistros, pero sin dejar de ser alarmante, pues hay estudios donde Latinoamérica registra resistencias hasta de 90% para *Acinetobacter Baumannii*, 64,6% para *Pseudomonas spp* y 28,6% para *Klebsiella Pneumoniae* (88). Colombia fue el primer país en registrar bacterias KPC en Latinoamérica. Para el año 2017, de todos los aislamientos reportados con resistencia a los carbapenémicos, el 82% correspondió a mecanismos enzimáticos, con una mayor frecuencia de KPC en 44.3% de los registros; a su vez, las bacterias que más se aislaron en orden de frecuencia fueron las Enterobacterias, seguidas por *Pseudomonas spp* y *Acinetobacter spp* (89,90).

El CRACKLE-2 publicado en 2022, fue un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico que contó con la participación de 991 pacientes de 4 continentes, y de relevancia algunos países de Suramérica incluido Colombia (12). En esta cohorte retrospectiva se encontró diferencias entre la edad de los pacientes que fallecieron en la UCI de la Fundación Santa Fé con infección por gérmenes productores de carbapenemasas y la edad de los pacientes que no fallecieron y que tenían la misma condición ( $p=0.029$ ), sin embargo, a diferencia de la población de sudamericanos de esa cohorte, la mediana de edad de nuestros pacientes fue similar al grupo de Australia, Líbano y Singapur (67 años para la población general). Por otra parte, aunque el índice de comorbilidad de Charlson tuvo asociación con la variable de mortalidad intrahospitalaria, las puntuaciones en los pacientes de ese estudio estuvieron por debajo de nuestra muestra, excepto el grupo de USA, donde la mediana fue 3 puntos, sin embargo, no se discriminan cuáles fueron las enfermedades más prevalentes; en nuestro estudio la comorbilidad que reviste una importancia marcada en desenlace fue el cáncer, que aunque no fue la más enfermedad más frecuente (19,3%), estuvo presente en 25,4% de los pacientes que fallecieron.

Los resultados obtenidos tienen varias similitudes con el estudio de Cienfuegos et al de la Universidad de Antioquia, donde se seleccionaron 338 personas con infección confirmada por *Klebsiella Pneumoniae*, sin embargo, solo 49 de ellos (14,5%) tenían cepas resistentes a carbapenémicos (KPRC). En dicho estudio, el grupo etario era similar al nuestro, con una media de 67 años, sin embargo, la mortalidad estaba asociada a una edad promedio de 71 años (OR = 0,99); respecto a la puntuación de Charlson, la media fue de 4 puntos, mismo valor que se relacionaba con mortalidad en pacientes con KPRC (OR = 0.90); El 18,3% de todos los pacientes tuvieron cáncer de los cuales el 20,4% tenían cepas resistentes; sin embargo, la estancia hospitalaria de esa población fue la mitad respecto a nuestro estudio (19 días vs 38 días) probablemente, con relación a que la mayoría de la población estudiada (85,5%) tenía infección por *K. Pneumoniae* sensible a carbapenémicos (KPSC) (30).

En el estudio de la Universidad de Antioquia, el uso previo de antibióticos tuvo una relación importante para el aislamiento de KPRC (OR: 2,59), y aunque la exposición previa a carbapenémicos fue similar (40,81% vs 41,5%), fue mucho menor a Piperacilina Tazobactam (34,69% vs 49,2%). Por otro lado, el aislamiento más frecuente fue en orina (26,5%), diferente a nuestra población, donde el principal aislamiento fue en secreción orotraqueal (22,2% vs 6,12%), esto último, consideramos secundario al momento del estudio, pues parte de nuestro estudio se desarrolló durante la pandemia por SARS-CoV-2. Aunque los dispositivos invasivos tuvieron una relación importante en la adquisición de KPRC no se establece relación con mortalidad, la cual no fue estadísticamente significativa en nuestro estudio. En comparación a nuestra investigación, Cienfuegos et al encontraron una relación importante con mortalidad en pacientes infectados con KPRC, pues el 25,8% de todos los pacientes que fallecieron tuvieron este aislamiento(30).

En un estudio de casos y controles (1:2) realizado por Papadimitriou-Olivgeris et al, donde se estudiaron los factores de riesgo para bacteriemia y predictores de mortalidad en pacientes infectados por *K. Pneumoniae* productora de carbapenemasas (n=278:139) se evidenció que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la cirugía abdominal fueron condiciones clínicas relevantes (p=0.023 y 0.022, respectivamente), así como la administración previa de Colistina, aminoglucósidos, Tigeciclina, Linezolid y varios antibióticos, todos con una p estadísticamente significativa para bacteriemia por KPRC. En cuanto a mortalidad, para aquellas sin choque séptico, tener una edad promedio de 60 años, más de 1 comorbilidad (sin preferencia por alguna en especial) y bacteriemia asociada a catéter (estos últimos con una mortalidad del 22%), fueron predictores fuertes

( $p < 0.05$ ). También lo fueron la administración de colistina, tigeciclina y terapia combinada, factores infrecuentes en nuestra investigación y sin relevancia estadística.

(91).

En consonancia con nuestro estudio, el uso de corticoide sistémico en el momento de la infección se evidenció en un 56% y 58,1% de los pacientes con bacteriemia y shock séptico que fallecieron vs 70,5% de nuestra población. En nuestro estudio se encontró que el Odds de morir en los pacientes hospitalizados en la UCI con infección por gérmenes productores de carbapenemasas era mayores en los que habían presentado sepsis en la uci, habían recibido esteroides y tenían antecedente de cáncer. La administración de esteroides aumentó el riesgo de muerte 2,27 veces en los pacientes con bacteriemia y 3,4 veces en pacientes con choque séptico que se encontraba recibiendo mínimo 2 antibióticos (Papadimitriou-Olivgeris et al), similar a las 2,9 veces que aumentó el riesgo de muerte en nuestra cohorte. Del mismo modo, hubo una correlación con la administración de nutrición parenteral, pues esta condición aumentó el riesgo de muerte 3 veces tanto en pacientes con bacteriemia como aquellos que tenían choque séptico asociado; este riesgo fue de 2,3 veces en nuestros pacientes. En ese estudio se encontró que la nutrición enteral fue un factor protector ( $OR=0.28$ ) estadísticamente significativa para ambos grupos ( $p=0.01$ ), sin embargo, este parámetro no estuvo entre nuestras variables de estudio (91).

Es probable que las diferencias con el estudio de Papadimitriou-Olivgeris et al sean secundarias a que ese grupo solo tuvo en cuenta las bacteriemias, contrario a nuestra población donde la mayoría de las muestras fueron de secreción orotraqueal.

En un estudio retrospectivo de casos y controles, desarrollado por Pinheiro et al. se evaluaron los factores de riesgo de mortalidad en pacientes que tenían infección por *Pseudomonas Aeruginosa* y se encontraban en la unidad de cuidado intensivo, donde murió una proporción similar a la nuestra (51.1%) dentro de los 30 siguientes días. En dicha investigación se observó que la edad, la presencia de choque séptico y la hipoalbuminemia fueron factores de riesgo independientes de mortalidad. En nuestro estudio, este aislamiento fue el segundo en frecuencia de la población en total (37.1%), precedido por *Klebsiella Pneumoniae* (47.8%), sin embargo, ningún aislamiento microbiológico aumentó riesgo de muerte (92).

En una revisión sistemática publicada en 2018 (Karlijin van Loon et al) (29), se encontró que los factores protectores para la adquisición de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos fueron el no uso de glucopéptidos ( $OR=0.143$ ), no uso de corticoesteroides ( $OR=0,244$ ), ausencia de traqueostomía ( $OR=0,06$ ) y

no haber estado en UCI (0.027). Para nosotros, aunque la traqueostomía per se fue considerada una complicación sin relevancia estadística, los pacientes que fallecieron tuvieron menos días de traqueostomía respecto a quienes sobrevivieron, probablemente por la gravedad de su condición clínica ( $p < 0.001$ ). En dicho estudio el mayor factor de riesgo para adquisición de estas bacterias fue la estancia en UCI con un OR=11,1, el cual no puede compararse con nuestros datos, pues todos nuestros pacientes estuvieron en terapia intensiva.

En el metaanálisis de Piu Liu et al, la exposición a antimicrobianos principalmente carbapenémicos estuvieron fuertemente asociados con el riesgo de infección (OR = 4.01), cefalosporinas y glucopéptidos tuvieron OR estadísticamente significativos, y aunque en frecuencia es similar a nuestro estudio, ningún antimicrobiano tuvo una relación relevante con mortalidad en nuestra población (27).

Entre los otros factores asociados diferentes a exposición de antibióticos, Van Loon et al identificaron que los dispositivos médicos, los procedimientos invasivos, y nuevamente el ingreso a UCI tenían una relación con la infección por este tipo de enterobacterias (OR = 5.09, 4.67 y 4.62, respectivamente) (29). En nuestra cohorte, solo el 15.9% de los participantes tuvieron infecciones asociadas a dispositivos, siendo la más frecuente la neumonía asociada a la ventilación mecánica, seguida por la bacteriemia asociada a catéter y la infección de vías urinarias asociada a sonda vesical, con una frecuencia de

6.7%, 6.2% y 1.9% sin encontrarse una relación con mortalidad estadísticamente significativa.

Piu Liu et al aportan en su metaanálisis otros factores de riesgo para infección por KPRC, donde destacan los días de estancia hospitalaria (OR=12.92), Uso de catéter venoso central (OR=2.3), Ventilación mecánica (OR=2.54), Nutrición parenteral (OR=2.38) y presencia de traqueostomía (OR=3.63); en relación con nuestro estudio, el 51.6% de la población tenían catéter venoso central, 81.1% se encontraban con ventilación mecánica y el 28% tuvieron traqueostomía, sin embargo, ninguna de estas variables incidió significativamente en mortalidad (27).

La incidencia de disfunción hepática por sepsis es variable debido a que no hay definición única ni criterios determinados para su diagnóstico, lo que favorece una disparidad en la literatura, con prevalencias que pueden ir desde un 12% (93) hasta un 48% (94), a pesar de que es una entidad que se encuentra con frecuencia en enfermedades críticas y sepsis con mecanismos fisiopatológicos establecidos; sin embargo, en nuestro trabajo estuvo presente en 12% de la población total y un

17.6% de los pacientes que fallecieron, con una  $p$  estadísticamente significativa ( $p=0.02$ ) y un riesgo de muerte de 3 veces mayor a quienes no lo tuvieron este diagnóstico ( $p=0.019$ ).

El diagnóstico de colonización en nuestra cohorte fue del 26%, encontrándose en 14.7% de los pacientes fallecidos; Aunque la puntuación media del Increment score fue de 6, los pacientes que fallecieron tuvieron un puntaje promedio de 10, con una mortalidad hasta del 35.2% en aquellos con un score mayor o igual 7 puntos, aumentando hasta 3.8 veces el riesgo de muerte ( $p<0.001$ ). En cuanto a este aspecto Cano et al validó este score en pacientes colonizados, mostrando un área bajo la curva de 0.78 (95% IC 0.650.91) para mortalidad por cualquier causa en pacientes con aislamiento por KPRC, indicando terapia empírica en pacientes colonizados con un Increment mayor o igual a 7 puntos (95).

En mención al estudio CRACKLE-2, la colonización del tracto urinario fue mayor en la población suramericana (22%), contrario al tracto respiratorio donde las colonizaciones se diagnosticaron más en la población China (38%). Respecto al área de toma de muestra de los cultivos, en nuestra cohorte el 84.6% de los cultivos se tomaron en el área de cuidado intensivo en contraste con el grupo de China, que si bien fueron quienes más tomaron muestras en UCI, alcanza solo el 54% de los cultivos realizados (12).

En la cohorte de Papadimitriou-Olivgeris et los pacientes con bacteriemia por *Klebsiella* productoras de carbapenemasas, se observó que aquellos que desarrollan shock séptico a lo largo de su estancia tienen un riesgo de 11,49 veces de fallecer ( $p<0.001$ ) respecto a quienes no, al igual que quienes tienen un SOFA score de ingreso de  $8.8\pm 3.3$ , pues la mortalidad aumenta 8 veces (91). En el continuum clínico, los pacientes que ingresaron en choque séptico tuvieron una mortalidad de 58.1%, con un score promedio de  $11.7\pm 3.2$ . En nuestra población se determinó que el diagnóstico de sepsis en UCI aumentó el riesgo de mortalidad hasta 28 veces y el de choque séptico hasta 11.6 veces. De manera complementaria también se evidenció que tener sepsis o choque séptico el día de la realización de cultivo aumentó el riesgo de muerte hasta en 3,4 veces, todas estas probabilidades de manera estadísticamente significativa.

El uso de scores de severidad en las unidades de cuidado intensivo continúa siendo la piedra angular de la evaluación del accionar médico en estas áreas (20). El APACHE II ha demostrado predecir mortalidad en pacientes críticamente enfermos para diferentes patologías incluyendo sepsis (96) (Sariga, 2017); una gran cohorte asiática encontró que un APACHE II al tercer día de 17 puntos es un alto predictor de mortalidad con un área bajo la curva de 0.743 ( $p<0.001$ ) (2022 APACHE CRE

mortalidad). En relación con los pacientes con enterobacterias, en una cohorte colombiana se encontró que la mayoría de los pacientes tenían una puntuación de 17 (97) y aunque la mortalidad predicha para pacientes con score entre los 15-20 puntos se encuentra entre 16.9 – 35.5%, los pacientes que fallecieron de nuestro estudio tuvieron un promedio de esta escala en 15 puntos, con una mortalidad del 49.2%.

El SOFA es una de las escalas más utilizadas por su mayor evidencia y aplicabilidad a la cabecera del paciente (2010 score SOFA review). De importancia, Routsis et al encontraron que la puntuación de SOFA el día del cultivo fue un predictor pronóstico independiente relacionado con el desarrollo de bacteriemia (98) y Yeseul et al concluyeron que el SOFA score medido el día de la bacteriemia puede ser un marcador pronóstico útil de mortalidad en pacientes con bacteriemia por multidrogosresistentes con un área bajo la curva para puntajes <sup>38</sup> de 0.732 (0.666-0.792) (99) En nuestra cohorte la puntuación promedio fue de 7 que tiene una mortalidad predicha hasta del 20%

El PITT score es una escala de criterios clínicos utilizada en escenarios de procesos infecciosos para determinar severidad aguda de la enfermedad, con un punto de corte que se asocia a mayor mortalidad. En el estudio realizado por Henderson et al se evidenció que un puntaje <sup>34</sup> se asoció con mortalidad en pacientes sin bacteriemia con un RR 21.9 (7.0-68.8) y de bacteriemia con RR de 6.0 (2.5-14.4). En el CRACKLE-2 fue de 2 puntos en todos los grupos, menor al encontrado en la mayoría de la población general de nuestro estudio, que fue de 4 puntos y 5 puntos en aquellos que fallecieron ( $p < 0.001$ ) (12).

El índice de Charlson a diferencia de las otras escalas evalúa riesgo de mortalidad a largo plazo con tasas de supervivencia a 10 años hasta del 21% para puntajes <sup>35</sup> (100), no obstante, en la revisión de Rhee et al (101) (2009 comparación PITT), se encontró que el índice de Charlson se correlaciona de manera independiente con mortalidad al igual que APACHE II y PITT, incluido en pacientes en unidad de cuidados como se observó en el estudio de Knut et al, donde se demostró su utilidad en predecir mortalidad a 30 días y a 1 año (índice de comorbilidad de Charlson) (102). En una cohorte de 529 pacientes, Romain et al concluyeron que un puntaje de 6 en el índice de comorbilidad de Charlson fue útil para identificar pacientes en choque séptico en el ámbito prehospitalario y una asociación con mortalidad a 30 días ( $p < 10^{-6}$ ) (103). La carga mórbida encontrada en nuestro estudio fue de 3 puntos para todos los pacientes y 4 puntos para aquellos que fallecieron (lo que corresponde a una mortalidad predicha del 77% y 53% a 10 años).

## **14. Conclusiones:**

La mortalidad en sepsis y shock séptico sigue siendo elevada, pues la creación de nuevos y mejores antibióticos no va a la par de los mecanismos de resistencia bacterianos. Es por esto, que se justifica el reforzamiento y rigurosidad en la implementación de las políticas creadas para disminuir la propagación de las infecciones nosocomiales. Además, los sobrevivientes en sepsis no tienen como única complicación la muerte, sino las graves consecuencias a largo plazo que incluyen la misma mortalidad, el desacondicionamiento físico, el deterioro cognitivo y la presencia de trastornos mentales. En lo referente a las patologías infecciosas, cada institución tiene diferente distribución de su microbiota y resistencia bacteriana, además que los datos epidemiológicos de alta calidad sobre la carga de la sepsis están limitados por criterios de diagnóstico inconsistentes y variables, pocos estudios prospectivos y datos administrativos y codificación de alta hospitalaria subóptimos (3). Se requiere continuar realizando estudios sólidos que ayuden a guiar el tratamiento para pacientes con infecciones por CRE, puesto la limitación que aún hay tanto en la literatura como en nuestro país para enfrentar este problema creciente en salud pública.

En el presente estudio de cohorte retrospectiva se encontró que en los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en la UCI de la Fundación Santa Fé en el periodo comprendido del 2016 al 2020, el Odds de morir entre los que habían presentado sepsis en la UCI, habían recibido esteroides y tenían antecedente de cáncer era mayor con relación a los que no presentaron estas variables de exposición, habiendo ajustado por las demás variables de exposición. Ante tales resultados, iniciar tratamiento antibiótico temprano dirigido al germen causante de la infección podría disminuir el Odds de mortalidad en este grupo poblacional, dado que se podría prevenir el desarrollo de sepsis en estos pacientes. Adicionalmente, previo al inicio de uso de esteroides se deben evaluar los riesgos y beneficios que pueda presentar el paciente, dado que el uso de esteroides en los pacientes con infección por gérmenes productores de carbapenemasas podría aumentar el Odds de morir. Finalmente, es de vital importancia saber que los pacientes con antecedente de cáncer pueden tener un Odds mayor de morir, sólo teniendo esta variable de exposición.

El presente estudio permite identificar aquellas variables que se asocian con un Odds mayor de morir en los pacientes con infecciones por gérmenes productores de carbapenemasas, por lo tanto, estos datos podrán servir de guía para las otras UCI para identificar y prevenir el desarrollo de sepsis en los pacientes con esta condición y permitirá hacer conciencia del uso de esteroides en casos donde sean

estrictamente necesario. Así pues, a pesar de que los resultados obtenidos en este estudio no son extrapolables a otras instituciones, se espera que este estudio permita tomar medidas preventivas en todas las UCI nacionales e internacionales en el manejo de los pacientes mayores de 18 años con infecciones por gérmenes productores de carbapenemasa y permita tener un impacto positivo sobre la mortalidad de los pacientes con esta condición.

## 15. REFERENCIAS

1. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. Vol. 49, J Clin Epidemiol. 1996.
2. Varón F et al. Mortalidad y desenlaces clínicos en pacientes críticamente enfermos con infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de alta complejidad de Bogotá. [Internet]. 2021. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-7077-2239>
3. Current evidence, identifying gaps and future directions GLOBAL REPORT ON THE EPIDEMIOLOGY AND BURDEN OF SEPSIS [Internet]. 2020. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
4. WHO Sepsis Technical Expert Meeting [Internet]. 2018. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
5. Fernando L, Serna C, Bernal GB, General S, Fernando J, Vergara V, et al. ALEJANDRO GAVIRIA URIBE Ministro de Salud y Protección Social CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO Viceministra de Protección Social.
6. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020;323(15):1478–87.
7. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. Clinical Infectious Diseases. 2006;42(Supplement\_2):S82–9.
8. Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, Miller LG, Gohil SK, Huang SS, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. Clinical Microbiology and Infection [Internet]. 2017;23(1):48.e9-48.e16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.09.003>

9. Corredor Suárez SM, Leal Castro AL, Londoño Castillo JS, Buitrago Gutierrez G, Cely Andrade L, Rodriguez D. Programa De Prevención, Vigilancia y Control De Infecciones Asociadas a la Atención En Salud-IAAS y la Resistencia Antimicrobiana. 2018.
10. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 3;377(5):414–7.
11. Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, Miller LG, Gohil SK, Huang SS, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(1):48.e9-48.e16.
12. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(15):1478–87.
13. Corredor Suárez SM, Leal Castro AL, Londoño Castillo JS, Buitrago Gutierrez G, Cely Andrade L, Rodriguez D. Programa De Prevención, Vigilancia y Control De Infecciones Asociadas a la Atención En Salud-IAAS y la Resistencia Antimicrobiana. 2018.
14. Wang M, Earley M, Chen L, Hanson BM, Yu Y, Liu Z, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Mar 1;22(3):401–12.
15. Vidal-Cortés P, Martin-Loeches I, Rodríguez A, Bou G, Cantón R, Diaz E, et al. Current Positioning against Severe Infections Due to *Klebsiella pneumoniae* in Hospitalized Adults. Vol. 11, *Antibiotics*. MDPI; 2022.
16. Codjoe F, Donkor E. Carbapenem Resistance: A Review. *Medical Sciences*. 2017 Dec 21;6(1):1.
17. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200–11.
18. Brotes IAAS [Internet]. 2022 Jan. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/SitePages/Evento.aspx?Event=29>

19. Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and future of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections. Vol. 8, Antibiotics. MDPI AG; 2019.
20. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide: Clean Care is Safer Care. World Health Organization. Geneva; 2011.
21. Instituto Nacional de Salud. Resultados de la Vigilancia de brotes de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud IAAS, Colombia 2019. 2020.
22. Quintairos A, Pilcher D, Salluh JIF. ICU scoring systems. Intensive Care Medicine. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022.
23. Haque M, Sartelli M, Mckimm J, Bakar MA. Health care-associated infections – an overview. Infection and Drug Resistance. 2018;11:2321–33.
24. Subdirección de Vigilancia en Salud Pública. Fortalecimiento de Vigilancia en Salud Pública de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS), Resistencia Bacteriana (RB) y Consumo de Antibióticos (CAB). Alcaldía Mayor de Bogotá D.C. Bogotá, D.C.; 2019.
25. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. Clinical Infectious Diseases. 2006;42(Supplement\_2):S82–9.
26. Scott RD. The Direct Medical costs of Healthcare-Associated Infections in U.S. Hospitals and the Benefits of Prevention. CDC. 2009.
27. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(268–281).
28. Frieden T. Antibiotic Resistance Threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta; 2019.
29. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. Microbial Drug Resistance. 2018 Mar 1;24(2):190–8.
30. Fleming A, Sáenz V. Resultados de la vigilancia de la resistencia bacteriana Año 2018  
Componente pediátrico y adulto [Internet]. Available from: [www.grupogrebo.org](http://www.grupogrebo.org)

31. van Loon K, Voor In 't Holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae [Internet]. 2017. Available from: <http://aac.asm.org/>
32. Cienfuegos-Gallet A v., Ocampo De Los Ríos AM, Sierra Viana P, Ramirez Brinez F, Restrepo Castro C, Roncancio Villamil G, et al. Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a KPC endemic setting: A case-control and cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019 Oct 7;19(1).
33. Nagvekar V, Sawant S, Amey S. Prevalence of multi drug resistant Gram-negative bacteria cases at admission in multispecialty hospital. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2020;22:457– 61.
34. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Mohd S, Rizvi D, Kamal M. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2015;22:90–101.
35. Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Distribución y Caracterización Molecular de Betalactamasas en Bacterias Gram Negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomédica.* 2019;39:199–220.
36. van Loon K, Voor in 't holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2018;62(e01730-17):1–18.
37. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinics in Laboratory Medicine.* 2017;37(2):303–15.
38. Ovalle MV, Saavedra Rojas SY, Rodriguez MK, Valderrama CD, Regina C. Informe de Resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) 2017. Bogotá, D.C.; 2017.
39. Ovalle MV, Saavedra Rojas SY, González MN, Hidalgo AM, Duarte C, Beltrán M. Resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas a la atención de salud, Colombia, 2012-2014. *Biomédica.* 2017;37:473–85.
40. Remolina S, Escobar C. Descripción de Tipos de Carbapenemasas Expresadas en *Klebsiella* sp. y *Pseudomonas aeruginosa* en Hospitales de

Tercer Nivel de la Ciudad de Bogotá, Estudio Descriptivo Parte 1. Bogotá, D.C.; 2017.

41. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microbial Drug Resistance*. 2018;24(2):190–8.
42. Montufar-Andrade FE, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C, QuirogaEcheverri A, Builes-Montaña CE, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2016;20(17–24).
43. van Loon K, Voor in 't holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62(e01730-17):1–18.
44. Enríquez A, Baranchuk A, Corbalán R. Management of bleeding associated with direct oral anticoagulants: Update on reversal strategies. *Revista Medica de Chile*. 2019;147(1):73–82.
45. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;56(11):1–13.
46. Hung KH, Yan JJ, Lu JJ, Chen HM, Wu JJ. Characterization of the modified Hodge test-positive isolates of Enterobacteriaceae in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2013;46(1):35–40.
47. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;56(11):1–13.
48. Miller S, Humphries RM. Clinical laboratory detection of carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2016;14(8):705–17.
49. Pierce VM, Simner PJ, Lonsway DR, Roe-Carpenter DE, Johnson JK, Brasso WB, et al. Modified carbapenem inactivation method for phenotypic detection of carbapenemase production among enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017;55(8):2321–33.
50. Pierce VM, Simner PJ, Lonsway DR, Roe-Carpenter DE, Johnson JK, Brasso WB, et al. Modified carbapenem inactivation method for phenotypic detection

of carbapenemase production among enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017;55(8):2321–33.

51. Method P. crossm EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method: a. 2019;57(5):1–9.
52. Method P. crossm EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method: a. 2019;57(5):1–9.
53. Naas T, Dortet L, I. Iorga B. Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases. *Current Drug Targets*. 2016;17(9):1006–28.
54. Bouslah Z. Carba NP test for the detection of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2019.
55. Miller S, Humphries RM. Clinical laboratory detection of carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2016;14(8):705–17.
56. Poirel L, Nordmann P. Rapidec carba NP test for rapid detection of carbapenemase producers. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(9):3003–8.
57. Dortet L, Poirel L, Errera C, Nordmann P. CarbAcineto NP test for rapid detection of carbapenemase-producing Acinetobacter spp. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(7):2359–64.
58. Papagiannitsis CC, Študentová V, Izdebski R, Oikonomou O, Pfeifer Y, Petinaki E, et al. Matrixassisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry meropenem hydrolysis assay with NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, a reliable tool for direct detection of carbapenemase activity. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(5):1731–5.
59. Lau AF, Wang H, Weingarten RA, Drake SK, Suffredini AF, Garfield MK, et al. A rapid matrixassisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry-based method for singleplasmid tracking in an outbreak of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(8):2804–12.
60. Codjoe F, Donkor E. Carbapenem Resistance: A Review. *Medical Sciences*. 2017;6(1):1.
61. Niu S, Chen L. Molecular Detection and Characterization of carbapenem - resistant Enterobacteriaceae. Springer Nature Switzerland. 2018;(May):1–116.

62. Niu S, Chen L. Molecular Detection and Characterization of carbapenem - resistant Enterobacteriaceae. Springer Nature Switzerland. 2018;(May):1–116.
63. Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. *Frontiers in Medicine*. 2019;6(April):1–10.
64. Giacobbe DR, Karaiskos I. Stewardship of antibiotics for multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Antibiotics*. 2020;9(4):3–5.
65. Pickens CI, Wunderink RG. Principles and Practice of Antibiotic Stewardship in the ICU. *Chest*. 2019;156(1):163–71.
66. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer KP, Chakraborty T. Treatment Options for Carbapenem- Resistant Gram-Negative Infections. *Deutsches Arzteblatt International*. 2018;115(20–21):345–52.
67. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidimeavibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):1–7.
68. Montravers P, Bassetti M. The ideal patient profile for new beta-lactam/beta-lactamase inhibitors. *Current opinion in infectious diseases*. 2018;31(6):587–93.
69. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10(JAN).
70. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party†. 2018;(March 2015).
71. Papp-wallace KM. The latest advances in  $\beta$  -lactam /  $\beta$  -lactamase inhibitor combinations for the treatment of Gram- negative bacterial infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;0(0):1–16.
72. Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, González J, Maseda E. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. 2018;31(1):78–100.

73. Tang W, Zha M li, Zhang WQ, Hu SQ, Chen HL. APACHE scoring system and pressure injury risk for intensive care patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 30, *Wound Repair and Regeneration*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 498–508.
74. Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. Vol. 18, *Indian Journal of Critical Care Medicine*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2014. p. 220–8.
75. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsisrelated Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10.
76. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score - Development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. Vol. 23, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2019.
77. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003 Mar 1;56(3):221–9.
78. Yıldız A, Yiğt A, Benli AR. The prognostic role of Charlson comorbidity index for critically ill elderly patients. *The European Research Journal*. 2019 Jul 27;
79. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020 Nov 1;14(6):2103–9.
80. Yang H, Chen YH, Hsieh TF, Chuang SY, Wu MJ. Prediction of mortality in incident hemodialysis patients: A validation and comparison of CHADS2, CHA2DS2, and CCI scores. *PLoS One*. 2016 May 1;11(5).
81. Tuon FF, Telles JP, Cieslinski J, Borghi MB, Bertoldo RZ, Ribeiro VST. Development and validation of a risk score for predicting positivity of blood cultures and mortality in patients with bacteremia and fungemia. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2021 Dec 1;52(4):1865–71.
82. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(10):948–54.

83. Henderson H, Luterbach CL, Cober E, Richter SS, Salata RA, Kalayjian RC, et al. The Pitt Bacteremia Score Predicts Mortality in Nonbacteremic Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 May 1;70(9):1826–33.
84. Battle SE, Augustine MR, Watson CM, Bookstaver PB, Kohn J, Owens WB, et al. Derivation of a quick Pitt bacteremia score to predict mortality in patients with Gram-negative bloodstream infection. *Infection*. 2019 Aug 1;47(4):571–8.
85. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream Infections Caused by Metallo-  $\beta$  -Lactamase/ *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae* among Intensive Care Unit Patients in Greece: Risk Factors for Infection and Impact of Type of Resistance on Outcomes . *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010;31(12):1250–6.
86. Soontaros S, Leelakanok N. Association between carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and death: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*. 2019;47(10):1200–12.
87. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to enterobacteriaceae: Results of a systematic literature review and meta-analysis. Vol. 5, *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2018.
88. Soontaros S, Leelakanok N. Association between carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and death: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2019 Oct 1;47(10):1200–12.
89. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Mar 29;16(1).
90. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Nov 13;69: S521–8.
91. Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Distribution and molecular characterization of beta-lactamases in Gram negative bacteria in Colombia (2001-2016). *Biomedica*. 2019; 39:199–220.
92. 2017.Resultados de vigilancia de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos IAAS, Colombia, 2012-2014.

93. Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C, Zotou A, Spyropoulou A, Koutsileou K, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017 Jul 1;36(7):1125–31.
94. Pinheiro MRS, Lacerda HR, Melo RGL, Maciel MA. *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Factors Relating to Mortality with Emphasis on Resistance Pattern and Antimicrobial Treatment [Internet]. Vol. 12, *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2008. Available from: [www.bjid.com.br](http://www.bjid.com.br)
95. 2012. clinical review the liver sepsis.
96. Saini K, Bolia R, Bhat NK. Incidence, predictors and outcome of sepsis-associated liver injury in children: a prospective observational study. *Eur J Pediatr*. 2022 Apr 1;181(4):1699–707.
97. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of Infection and Mortality among Patients Colonized with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Apr 3;66(8):1204–10.
98. J. Theresa S, Latheef F. Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II in predicting ICU mortality among critically ill. *International Journal of Advances in Medicine*. 2017 Nov 22;4(6):1566.
99. Oliveros Navarro A, Uribe N, Sierra P, Jaimes F, González JM. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. *Infectio*. 2015 Apr 1;19(2):60–6.
100. Routsis C, Pratikaki M, Sotiropoulou C, Platsouka E, Markaki V, Paniara O, et al. Application of the sequential organ failure assessment (SOFA) score to bacteremic ICU patients. *Infection*. 2007 Aug;35(4):240–4.
101. Oh Y, Roh J, Lee J, Chung HS, Lee K, Lee MK. Sequential Organ Failure Assessment score as a predictor of mortality in ventilated patients with multidrug-resistant bacteremia. *Acute and Critical Care*. 2020 Aug 1;35(3):169–78.
102. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A NEW METHOD OF CLASSIFYING PROGNOSTIC COMORBIDITY IN LONGITUDINAL STUDIES: DEVELOPMENT AND VALIDATION. Vol. 40, *J Chron Dis*. 1987.

103. Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung DR, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: A comparison of the PITT bacteremia score and the acute physiology and chronic health evaluation II scoring systems. *Shock*. 2009 Feb;31(2):146–50.
104. Stavem K, Hoel H, Skjaker SA, Haagensen R. Charlson comorbidity index derived from chart review or administrative data: Agreement and prediction of mortality in intensive care patients. *Clin Epidemiol*. 2017 Jun 2;9:311–20.
105. Jouffroy R, Parfait PA, Gilbert B, Tourtier JP, Bloch-Laine E, Ecollan P, et al. Relationship between prehospital modified Charlson Comorbidity Index and septic shock 30-day mortality. *American Journal of Emergency Medicine*. 2022 oct 1; 60:128–33.

## 15. ANEXOS:

### ANEXO N° 1

ID	EDAD	SEXO	MICROORGANISMO_AISLADO	CONFIRMACION_FENOTIPICA	TIPO_CARBAPEPEMASA	ORIGEN_MUESTRA	ORIGEN_INFECCION	AREA_TOMA_MUESTRA	REMITIDO	DM	EPOC	ERC	ENF_HEPATICA	AC TRASPLANTE
INMUNOSUPRESION	CANCER	SOFA	APACHE II	DIAS_HX	DIAS_UCI	EXP_CARBAPEM	EXP_CEFALOSP	EXP_QUINOLONAS	EXP_AMINOGLUCO	EXP_GLUCOPEPT	EXP_MACROSIDOS	EXP_BLACTOMICOS	PROC_INVASIVOS	AREA_PROC_INVASIVO
SONDA_URETERAL	TRAQUEOSTOMIA	GASTROSTOMIA	CVC	SONDA_ORONASOGASTRICA	COLOSTOMIA	VMI	DIAS_VMI	DIAS_TRAQUEOSTOMIA	ITS_AC	ITS_CL	NAV	IVU_AC	ESTEROIDES	NPT
CEFTAZIDAVIBACTAM	CEFTOLOZANO_TZB	COLISTINA	POLIMIXINA_B	TIGECICLINA	CARBAPENEMICO	OSFOMICINA	AZTREONAM	AMINOGLUC	SEPSIS	CHOQUE_SEPTICO	FALLECE	LET		

## ANEXO 2. COMITÉ ÉTICA

CCEI-12750-2020  
Bogotá, diciembre 15 de 2020.



Doctor  
FREDY ORLANDO GUEVARA PULIDO  
Investigador Principal

**Ref.** Protocolo: "Asociación entre infecciones causadas por bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas y mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre los años 2016-2020".

Cordial Saludo,

El Comité Corporativo de Ética en Investigación en reunión virtual del 14 de diciembre de 2020 y como consta en el Acta 24, con un quórum el 81% siendo el mínimo el 50+1 integrado por 16 miembros permanentes contando con la asistencia de:

Dr. Klaus Mieth	Ortopedista – MSc. Epidemiología-Presidente
Dr. Bernardo Moreno	Gineco – Obstetra – MSc. Epidemiología
Dr. Carlos Felipe Perdomo	Cirujano- Esp. Epidemiología
Dra. Diana Quijano	Otorrinolaringóloga - MSc. Epidemiología
Dr. Ricardo Martin	Gineco-obstetra - MSc. Epidemiología
Dra. Evalyne Halpert	Dermatóloga – Pediatra – Epidemióloga
Dra. Ana Cristina Palacio	Cardióloga, MSc. Bioética
Dra. Paula Prieto	Médico – MSc. Bioética
Lic. Margarita González	Enfermera – MSc. Bioética
Dr. Camilo Peña	Químico Farmacéutico – MSc. Farmacología
Dra. Angela Caro	Química Farmacéutica – Esp. Epidemiología
Dra. Ximena García	Abogada – Esp. Derecho Comercial y de Empresa- Miembro Suplente
Sra. María Eugenia Camacho	Miembro de la Comunidad

### DECLARACION DE INTERESES

Los Miembros del Comité declaran no tener intereses en la evaluación de este protocolo con el Investigador, Patrocinador y Centro de investigación.

### CONCEPTO

Reciben, evalúan respuesta al comunicado CCEI-12642-2020 y aprueban el protocolo versión 25 de noviembre de 2020 de la referencia, con los siguientes documentos y observaciones:

**El Comité de ética le solicita modificar el objetivo principal a "Determinar los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria de sujetos mayores de 18 años ingresados a Unidad de Cuidado Intensivo con infección por BGN en la Fundación Santa Fe de Bogotá entre 2016 -2020".**



- La aprobación de esta investigación se expide por 1 año.
- Todos los resultados de los estudios sean positivos, negativos o inconclusos deben ser publicados de acuerdo a la Declaración de Helsinki.
- Se recomienda dar lectura a las condiciones de sostenimiento de la aprobación, incluyendo lo mencionado en las Leyes de protección de datos personales e información de bases de datos.

1. Protocolo: "Asociación entre infecciones causadas por bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas y mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre los años 2016-2020". Versión 25 de noviembre de 2020.

2. Hoja de vida del doctor Fredy Orlando Guevara Pulido-Miembro institucional-Internista, Especialista en Infectología como Investigador principal del estudio de la referencia con los siguientes soportes: Certificado CITI Conducta responsable en investigación del 15 de abril de 2020 (vigencia 3 años), Certificado CITI Buenas Prácticas Clínicas del 15 de abril de 2020 (vigencia 3 años), y Declaración de Conflicto de Interés.

3. Hoja de vida de la doctora Andrea Vargas Villanueva- Médica Hospitalaria del Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo como Investigadora secundaria del estudio de la referencia con los siguientes soportes: Certificado CITI Curso Básico de Ética en Investigación en Humanos en el Contexto Colombiano del 18 de junio de 2019 (vigencia 3 años), Certificado CITI Conducta responsable en investigación del 17 de junio de 2019 (vigencia 3 años), y Declaración de Intereses.

4. Hoja de vida del doctor Juan Carlos Troncoso Suárez-Médico Residente de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo como Investigador secundario del estudio de la referencia con los siguientes soportes: Certificado de Buenas Prácticas Clínicas realizado el 25 de junio de 2020 (vigencia 3 años), y Declaración de Intereses.

5. Hoja de vida de la doctora Andrea Katherine Pita López-Médica Residente de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo como Investigadora secundaria del estudio de la referencia con los siguientes soportes: Certificado de Buenas Prácticas Clínicas realizado el 27 de junio de 2020 (vigencia 3 años), y Declaración de Intereses.

5. Carta de adherencia a la declaración de Helsinki debidamente firmada por los investigadores.

**Condiciones de sostenimiento de aprobación bajo las normas de Buena Práctica en Investigación:**

1. El Comité le solicita mantener los siguientes documentos en físico o en forma digital, los cuales serán objeto de seguimiento por parte del Comité de Ética:

- Protocolo, Enmiendas, Informes de Consentimiento, Escalas o Cuestionarios y Herramientas de recolección de datos (versiones aprobadas por el Comité).
- Cartas de sometimiento a evaluación por el Comité de Ética de los anteriores documentos y comunicado de aprobación de los mismos.
- Hojas de vida de los investigadores y certificado de Buena Práctica Clínica con 2 años de vigencia.
- Copia de la póliza de cubrimiento de eventos adversos serios (si aplica).



- La aprobación de esta investigación se expide por 1 año.
- Todos los resultados de los estudios sean positivos, negativos o inconclusos deben ser publicados de acuerdo a la Declaración de Helsinki.
- Se recomienda dar lectura a las condiciones de sostenimiento de la aprobación, incluyendo lo mencionado en las Leyes de protección de datos personales e información de bases de datos.

1. Protocolo: "Asociación entre infecciones causadas por bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas y mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre los años 2016-2020". Versión 25 de noviembre de 2020.

2. Hoja de vida del doctor Fredy Orlando Guevara Pulido-Miembro institucional-Internista, Especialista en Infectología como Investigador principal del estudio de la referencia con los siguientes soportes: Certificado CITI Conducta responsable en investigación del 15 de abril de 2020 (vigencia 3 años), Certificado CITI Buenas Prácticas Clínicas del 15 de abril de 2020 (vigencia 3 años), y Declaración de Conflicto de Interés.

3. Hoja de vida de la doctora Andrea Vargas Villanueva- Médica Hospitalaria del Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo como Investigadora secundaria del estudio de la referencia con los siguientes soportes: Certificado CITI Curso Básico de Ética en Investigación en Humanos en el Contexto Colombiano del 18 de junio de 2019 (vigencia 3 años), Certificado CITI Conducta responsable en investigación del 17 de junio de 2019 (vigencia 3 años), y Declaración de Intereses.

4. Hoja de vida del doctor Juan Carlos Troncoso Suárez-Médico Residente de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo como Investigador secundario del estudio de la referencia con los siguientes soportes: Certificado de Buenas Prácticas Clínicas realizado el 25 de junio de 2020 (vigencia 3 años), y Declaración de Intereses.

5. Hoja de vida de la doctora Andrea Katherine Pita López-Médica Residente de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo como Investigadora secundaria del estudio de la referencia con los siguientes soportes: Certificado de Buenas Prácticas Clínicas realizado el 27 de junio de 2020 (vigencia 3 años), y Declaración de Intereses.

5. Carta de adherencia a la declaración de Helsinki debidamente firmada por los investigadores.

**Condiciones de sostenimiento de aprobación bajo las normas de Buena Práctica en Investigación:**

1. El Comité le solicita mantener los siguientes documentos en físico o en forma digital, los cuales serán objeto de seguimiento por parte del Comité de Ética:

- Protocolo, Enmiendas, Informes de Consentimiento, Escalas o Cuestionarios y Herramientas de recolección de datos (versiones aprobadas por el Comité).
- Cartas de sometimiento a evaluación por el Comité de Ética de los anteriores documentos y comunicado de aprobación de los mismos.
- Hojas de vida de los investigadores y certificado de Buena Práctica Clínica con 2 años de vigencia.
- Copia de la póliza de cubrimiento de eventos adversos serios (si aplica).



- Copia de todos los Informes de Consentimiento firmados por los pacientes que ingresaron al estudio (si aplica).
- Soportes diligenciados de encuestas, cuestionarios (si aplica) así como de la herramienta de recolección de datos.
- Publicación

2. Para seguimiento de los estudios se solicita que se reporte al Comité los siguientes informes (documentos que también deben quedar dentro del archivo del investigador con su correspondiente sometimiento al Comité y respuesta del mismo):

- Informar el inicio del estudio el cual corresponde a la inclusión del primer paciente o inicio de la recolección de datos.
- Sometimiento para aprobación de todos los cambios a protocolo.
- Solicitud de renovación de la aprobación anual, con el informe de gestión realizado durante el último periodo.
- Eventos adversos serios (si aplica) antes de 24 horas de conocido el evento en el Formato APY-CCEI-FOR-037 versión 2.0 del 18 de marzo de 2016 para reporte de eventos adversos en investigación.
- Informe de desviaciones/Violaciones a protocolo, a los procedimientos o a la aplicación del Informe de Consentimiento según las normas de Buena Práctica Clínica.
- Informe semestral de avances del estudio en el Formato APY-CCEI-FOR-036 el cual debe reportarse en los meses de Abril y Octubre mientras dure la investigación. Quien no remita sus informes no se le otorgará renovación de la aprobación.
- Informe de resultados y conclusiones.

Además de conocer los antecedentes expuestos en su protocolo, este Comité consideró que el estudio presenta las siguientes observaciones:

1. Los Miembros del Comité declararon no tener conflicto de interés al igual que el investigador.
2. Presenta validez social y científica.
3. Presenta una selección equitativa de sujetos
4. El diseño se ajusta a las normas de Investigación en Seres Humanos.
5. La razón de beneficio fue estimada aceptable.
6. El protocolo se clasifica con riesgo mínimo. Se recomienda en todo momento tener en cuenta la Política de Protección de tratamiento de datos personales APY-POL-060, así como lo mencionado en las Leyes 1581 de 2012 - Protección de datos personales y 1266 de 2008 Ley Hábeas Data - Manejo de información contenida en las bases de datos personales. Es su responsabilidad la confidencialidad de los datos.
7. Los antecedentes curriculares de los Investigadores garantizan la ejecución del protocolo dentro de los marcos éticamente aceptables.

**Doctor Guevara, al ser aprobado este Proyecto de Investigación usted se compromete a:**

1. Cumplir con los Principios Éticos de Respeto por las personas, Beneficencia y Justicia de acuerdo a Informe de Belmont.



Fundación  
Santa Fe de Bogotá

2. Recordar que siempre debe haber una proporcionalidad entre el riesgo y el beneficio de acuerdo al Principio de Belmont.
3. Cumplir y hacer cumplir por parte de su equipo de trabajo las Regulaciones Nacionales establecidas para Investigación y a las cuales se acoge este Comité Resolución 8430 de 1993.
4. Adherirse al Código de Conducta del Cuerpo Médico y Odontológico, Política de Investigación y Estándares del Comité Corporativo de Ética en Investigación.
5. Mantener la privacidad y confidencialidad de los participantes.
6. Asegurar la veracidad de los datos de la investigación.
7. No aplicar cambios a los documentos aprobados en esta acta sin previo conocimiento y aprobación por parte de este Comité.
8. Cumplir con todas las solicitudes realizadas por este Comité, teniendo en cuenta que su incumplimiento se considerará una falta a la Buena Práctica Clínica.
9. Publicar los resultados del estudio y comunicar los mismos a la comunidad en general en especial a los sujetos en investigación y al Comité de Ética.

**Declaración de GCP del Comité:**

De la misma manera informamos que el Comité Corporativo de Ética en Investigación desarrolla labores como Comité independiente (IRB/IEC). Igualmente, éste comité se adhiere al Código de Conducta del Cuerpo Médico y Odontológico de la Institución, la Resolución 8430 de 1993, Resolución 1995 de 1999, Resolución 2378 de 2008 de INVIMA, Resolución No. 2011020764 del 10 de junio de 2011, Circular externa DG100-00381-10, Circular externa SMPB-600-156-12, Guías para Comités de Ética en Investigación del INVIMA, Guías alternas del INVIMA que se encuentren vigentes en el transcurso del estudio, Manuales y Estándares Operacionales del Comité, Guía ICH/GCP Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica de 2016, Pautas Éticas Internacionales CIOMS 2016, Declaración de Helsinki, Declaración de la Asociación Médica Mundial, Declaración Universal sobre Genoma Humano, Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

KLAUS MIETH ALVIAR  
Presidente  
Comité Corporativo de Ética en Investigación  
Telefax 6030303 Ext. 5402  
comiteinvestigativo@fsfb.org.co

Carrera 7B No. 123-90 Bogotá D.C., Colombia -Teléfonos: (571) 603 0303 - Fax: (571) 2146668 - Nit. 860.037.950-2  
Contactenos: info@fsfb.org.co - [www.fsfb.org.co](http://www.fsfb.org.co)

