

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA

UNAN- MANAGUA.

Facultad de Ciencias Médicas



**UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA**
UNAN-MANAGUA

Tesis para optar al grado de especialista en Medicina Interna

**Factores de riesgo para colonización por *Enterobacteriaceae* productoras
de carbapenemasas detectado por método molecular en pacientes
trasladados al Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz.**

Enero 2019 – Octubre 2020.

Autor:

Dr. Jilmer Raúl López Navarro.

Residente de 3er año de Medicina Interna.

Tutor clínico y metodológico:

Dr. Guillermo Porrás Cortés.

Internista-Infectólogo.

Managua, Nicaragua

Febrero 2021.

Dedicatoria

A Dios por ser el dueño de todo cuanto hay en el universo, sin principio ni fin.

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida, por ayudar en mi formación profesional, sin dudar alguna vez que el sueño médico se podía lograr.

A mi esposa que ha sido mi fiel colaboradora en la realización de este proyecto, con su esfuerzo y dedicación ha hecho posible la culminación de mi tesis con alto rendimiento científico.

A mis hijas para que cuando lean este trabajo sepan que se puede lograr cualquier meta establecida con la ayuda de DIOS.

Agradecimientos

De forma especial agradezco a mi maestro el Dr. Guillermo Porras Cortés quien con su espléndido calor humano, su gran conocimiento científico y su inagotable sed de ciencia ha hecho posible la finalización de éste proyecto con resultados que podrían beneficiar a más de un paciente que requiera de nuestra ayuda.

Ruego a Dios para que lo mantenga con salud, lo bendiga siempre y permita que pueda ayudar a otros jóvenes médicos como lo ha hecho hasta ahora, nuevamente muchas gracias maestro.

Contenido

I. Introducción	1
II. Antecedentes	3
III. Justificación	6
IV. Planteamiento del problema	8
V. Objetivos	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos	
VI. Marco teórico	
Mecanismos de resistencia	10
Impacto de la resistencia bacteriana	10
Resistencia en bacilos Gram negativos	11
Tipos de carbapenemasas	12
Factores asociados al riesgo de carbapenemasas	15
VII. Diseño metodológico	20
Tipo de estudio	20
Área de estudio	20
Periodo de estudio	20
Población y muestra de estudio	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión	20
Plan de tabulación y análisis	20
Consideraciones éticas	21
Métodos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de datos e información.	21
Procedimientos para la recolección de Datos e Información.	21
VIII. Resultados	22
IX. Discusión de los resultados	25
X. Conclusiones	29
XI. Recomendaciones	30
XII. Fuentes bibliográficas	31
Anexos	

OPINIÓN DEL TUTOR

La resistencia bacteriana es una pandemia no siempre reconocida en los ámbitos de las ciencias de la salud. De manera creciente se viene documentando un aumento de la resistencia a carbapenémicos, grupo de antibióticos que suelen ser especialmente útiles en el tratamiento de infecciones graves con alto riesgo de mortalidad, de tal manera que su efecto benéfico se ve suprimido por el fenómeno de la resistencia.

La resistencia a carbapenémicos está expresada por diferentes genes los cuales pueden ser identificados de manera rápida con los métodos moleculares actuales. La identificación de pacientes colonizados con microorganismos resistentes es esencial como parte de un programa de epidemiología hospitalaria que determine la magnitud del problema con su consiguiente estrategia de control.

En este sentido el trabajo del Dr. Jilmer López es un punto de referencia en la investigación científica en Nicaragua, dado que por medio de métodos diagnósticos contemporáneos como es la plataforma molecular GeneXpert identifica pacientes colonizados con *Enterobacteriaceae* que expresan genes de resistencia a carbapenémicos y los factores asociados al fenómeno. Expreso con autoridad que este es un estudio que no tiene comparación en el área centroamericana y el caribe. Al leer el trabajo realizado por el Dr. Jilmer López se observa un alto y profundo sentido del método científico y del proceso de investigación a lo largo de todo su desarrollo.

Finalizo expresando mi entera satisfacción con el trabajo finalizado por el Dr. Jilmer López el cual debería ser de lectura obligatoria por clínicos y por tomadores de decisión.

Dr. Guillermo Porras Cortés

Tutor

Resumen

Antecedentes: La resistencia a carbapenémicos es un problema creciente de salud pública. Identificación de los pacientes colonizados con bacterias expresando tal tipo de resistencia es útil para establecer estrategias de contención. Como paso inicial se debe tener un reconocimiento del problema en cada institución.

Objetivo: Identificar factores de riesgo para colonización por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos en pacientes trasladados al Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz.

Método: Estudio analítico, retrospectivo, transversal. Los casos fueron pacientes con colonización intestinal por bacterias resistentes a carbapenémicos detectados por GeneXpert Carba-R los que fueron comparados con controles no colonizados. Diferentes variables fueron evaluadas.

Resultados: La prevalencia de pacientes colonizados fue del 30.3%. Los genes circulantes identificados en este estudio fueron NDM, KPC, y VIM. Los factores de riesgo asociados a colonización fueron exposición previa a carbapenémicos (RM= 9.8, IC95%: 3.29-29.3) y qSOFA al ingreso mayor o igual a 2 puntos (RM= 7.36, IC95%: 2.60-20.76). En el grupo de casos que fallecieron los factores que aumentaron la probabilidad de muerte fueron hospitalización anterior a la actual en un período de un año, poseer alguna comorbilidad y qSOFA mayor o igual a 2 puntos.

Conclusión: La prevalencia de colonización intestinal por bacterias resistente a carbapenémicos fue alta. Exposición previa a carbapenémicos y un puntaje de qSOFA mayor o igual a 2 puntos fueron factores de riesgo para colonización por *Enterobacteriaceae* expresando genes de resistencia a carbapenémicos.

Palabras claves: Resistencia bacteriana, carbapenemasa, GeneXpert Carba-R.

LISTA DE ACRÓNIMOS

BGN:	Bacilo Gram negativo.
HFVP	Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz.
IAAS	Infección asociada a la atención en salud.
IMI	Enzima inhibidora de imipenem.
IMP-1 MBL	Metalo- β -lactamasas <i>Imipenem-resistant</i> .
IMP	Del inglés “ <i>Imipenem-resistant Pseudomonas</i> .”
KPC	Del inglés carbapenemasa <i>Klebsiella pneumoniae</i> .
MBL	Metalo- β -lactamasas.
NDM	Del inglés, “ <i>New Delhi metallo-β-lactamase</i> .”
OMS	Organización mundial de la salud.
OXA	Del inglés <i>Oxacillin-hydrolysing carbapenemase</i> .
PBP	Proteínas fijadoras de penicilina.
RACCN	La Región Autónoma de la Costa Caribe Norte.
RACCS	La Región Autónoma de la Costa Caribe Sur.
UCI	Unidad de cuidados intensivos.
VIM	Del inglés, “ <i>Verona integron encode metallo-β-lactamase</i> ”.

I. Introducción

Durante muchos años la aparición de nuevos fármacos antimicrobianos ha sido marcada por la aparición de gérmenes resistentes. La resistencia bacteriana continúa creciendo de una forma desproporcionada en relación a la producción de nuevos antimicrobianos. En términos económicos la resistencia antimicrobiana tiene un impacto anual de hasta 105 millones de dólares en todo el mundo.¹

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) se presentan en países desarrollados y en desarrollo, su incidencia y mecanismo de transmisión es variable; se estima que 1,4 millones de pacientes adquieren una infección nosocomial diariamente, y que dos millones adquirirán una infección intrahospitalaria cada año durante su estadía en establecimientos de Estados Unidos de América y, de ellos, cerca de 90,000 morirán debido a estas infecciones. Se considera que en países en desarrollo la incidencia podría ser mayor.

La resistencia a los antibióticos se produce cuando microorganismos que causan infección sobreviven a pesar de ser expuestos a antibióticos que en condiciones normales los mataría o inhibiría su crecimiento, producto de esto, las cepas se multiplican y se propagan creando de esta manera un serio problema de salud pública.²

La prevalencia de microorganismos Gram negativos con resistencia a múltiples fármacos denota un problema no solo para el clínico que lo aborda sino para el paciente que tiene menos opciones terapéuticas para su curación, estas bacterias resistentes se pueden transmitir de paciente a paciente en un entorno hospitalario y lo que es peor, los genes de resistencia se pueden transferir a otras bacterias susceptibles de la misma familia en un hospedero infectado.³

Esta tendencia a la resistencia de múltiples fármacos está presente de forma predominante en las *Enterobacteriaceae*, quienes han desarrollado mecanismos que inactivan fármacos que actualmente se consideran como de “última línea” para tratar las infecciones adquiridas en la comunidad o asociadas a la atención en salud y muchos de estos

microorganismos llevan consigo genes transmitidos por plásmidos contra otros antibióticos.⁴

Los carbapenémicos son antimicrobianos que se han considerado como de última línea para tratar las infecciones severas, poseen protección contra beta-lactamasas, metalo-betalactamasas y beta-lactamasas de espectro extendido, sin embargo, las *Enterobacteriaceae* han desarrollado genes que les confiere resistencia a los carbapenémicos, la identificación de estos genes de forma temprana proporciona una estrategia que podría tener impacto en la propagación de la resistencia antimicrobiana.¹

Este estudio procura identificar los factores de riesgo asociados a la colonización por las *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas por un método molecular de diagnóstico en aquellos pacientes trasladados al HFVP. La presente investigación tiene la relevancia en ser una de las primeras que aborda el problema.

II. Antecedentes

La primera descripción de un gen de resistencia a carbapenémicos ocurrió en 7 hospitales de Japón hace más de dos décadas. El gen fue denominado IMP-1 MBL (metalo- β -lactamasas Imipenem-resistant) y se encontró en cepas de *Serratia marcescens*. Se logró establecer que el brote fue mediado por plásmidos.

En el año 2006 en América Latina, surge el primer reporte en Colombia. Se identificó una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* portadora de KPC (carbapenemasa *Klebsiella pneumoniae*), desde entonces otros países como Argentina, Chile, Brasil y México han notificado *Enterobacteriaceae*s productoras de KPC.⁴

El primer informe de una cepa productora de NDM-1 en América Central vino de Guatemala en dos aislamientos de *K. pneumoniae* recolectados en 2011 en un paciente pediátrico y en un adulto.⁵ (5) En Honduras en el año 2012 se encontró NDM-1 (*New Delhi metallo- β -lactamase*) asociado a un brote de *Acinetobacter baumannii* con infección demostrada en líquido peritoneal.⁶

En Brasil en el año 2016, el Registro Nacional de Establecimientos de Servicios de Salud recolectó datos de 6,214 hospitales, encontrándose presencia de KPC en todos. Se demostró transmisión entre los procedimientos y traslados entre ellos. Además, mediante cálculos matemáticos se plantearon los escenarios que ocurren con el traslado de un paciente colonizado a otra unidad de salud y se encontró que hay mayor mortalidad y prevalencia de transmisión de infecciones en área de UCI; otro hallazgo importante fue que el aumento en la transmisión de infecciones está asociado a la densidad de recursos humanos y el grado de manipulación de material en las unidades de salud. El estudio plantea la utilidad para el control de las infecciones y que la identificación de los hospitales que tienen alta incidencia de estos eventos es útil para el control de las mismas.⁷

En el año 2017, Tuon y colaboradores estudiaron los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con neumonía asociada al ventilador causada por *Enterobacteriaceae*s resistentes

a carbapenémicos. En tal estudio la mortalidad a los 30 días en los pacientes con infección por dichos microorganismos fue del 57.1% con una mortalidad hospitalaria global de 67%. En el análisis de regresión logística solo la edad mayor a 50 años se asoció de forma independiente a un aumento de la mortalidad. En otros resultados del estudio se encontró que la polimixina fue el fármaco más utilizado (47.5%), seguido de tigeciclina (29.2%) y finalmente los aminoglucósidos (2.4%). La terapia combinada con dos fármacos activos fue utilizada por 17 pacientes (20.8%). Ninguna opción terapéutica se asoció de forma independiente con la supervivencia; sin embargo, la terapia combinada con dos fármacos activos fue superior a la terapia con un solo fármaco activo cuando la terapia inadecuada fue el comparador. La adición de carbapenem no se asoció con un aumento de la supervivencia.⁸

En 2018, Traczewsk realizó un ensayo clínico con el objetivo de valorar la sensibilidad y especificidad de la prueba Xpert Carba-R. La evaluación fue realizada en dos centros de los Estados Unidos y fueron procesadas 485 muestras, resultando una sensibilidad del 100% (IC 95%: 99.0 - 100%) y una especificidad general del 98.1% (IC 95%: 93.1–99.8%).⁹

Rojo en el mismo año, publicó un estudio de brote en un hospital al sur de Madrid en donde se aislaron 16 casos de BGN portadores de KPC causantes de infecciones clínicamente documentadas. La mortalidad global en los casos fue del 25%, siendo la localización más frecuente en sangre (37.5%). En cuanto a factores relacionados con mayor riesgo de desarrollar infección, únicamente la exposición previa a antibióticos se asoció de manera significativa. Con respecto a la mortalidad global, fueron factores de riesgo la presencia de neumonía o el empleo de ventilación mecánica invasiva. Para la mortalidad atribuible solo la ventilación mecánica invasiva tuvo una asociación significativa.¹⁰

En el Hospital Barlow de Los Angeles, Richter en el 2019 estudió 30,951 aislamientos de BGN de los cuales 563 fueron resistentes a ertapenem y 1,307 resistente de manera global a los carbapenémicos. Los factores de riesgo identificados fueron sexo masculino, enfermedad renal, ingreso en otro centro de salud, ventilación en cualquier momento antes del cultivo durante la hospitalización inicial, haber recibido previamente cualquier carbapenémico en los 30 días anteriores y cualquier agente anti-*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (anti-MRSA).¹¹

Un estudio realizado en 2019 por Sabino y colaboradores, sobre el impacto de enterobacterias resistentes a carbapenem sobre la mortalidad de los pacientes con sepsis; se analizaron un total de 1,190 casos, se produjeron infecciones bacterianas por BGN en 68.5% de los pacientes con cultivos positivos, de los cuales 17.7% fueron causados por un organismo resistente a carbapenémico. Los pacientes colonizados por este tipo de bacterias tuvieron una mortalidad a 30 días significativamente mayor. Los factores de riesgo asociados a organismos resistentes fueron edad avanzada, VIH positivo, cirrosis, sepsis y choque séptico.¹²

Capsoni y colaboradores, en el mismo año, estudiaron la prevalencia y factores de riesgo de pacientes con sepsis procedentes de la comunidad en los que se identificaron bacterias multirresistentes. Se aislaron bacterias MDR en el 17%. Las bacterias más prevalentes fueron *Enterobacteriaceae* BLEE +. Los factores de riesgo independientes de sepsis debida a bacterias MDR fueron choque séptico y hospitalización en los 90 días previos. Los factores de riesgo independientes de mortalidad fueron choque séptico y aislamiento de una bacteria MDR.¹³

III. Justificación

La propagación de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas está creciendo a gran escala, provocando de esta manera una crisis global de infecciones en las que las opciones terapéuticas se están agotando. Conocer de forma rápida y segura el microorganismo al que nos enfrentamos hace más preciso su manejo.

En general la mayoría de las infecciones nosocomiales están relacionadas con el cumplimiento de la higiene por parte de la atención médica, son los parámetros claves para controlar la diseminación de las infecciones. Identificar los hospitales de la red que actúan como focos de infección y determinar la ubicación dentro de un hospital donde la incidencia de infección es alta, puede ayudar a optimizar los esfuerzos de control dentro de los cuales incluye aislamiento inmediato a todo paciente con identificación de un microorganismo portador de gen de resistencia y con esto disminuir la probabilidad de diseminación intrahospitalaria.

Algunos factores relacionados a la resistencia de estas bacterias y las medidas de detección temprana son los objetivos de muchos investigadores con la justificación de brindar mayores oportunidades tanto de prevención como de curación a los pacientes infectados.

La mayoría de los estudios han demostrado que la colonización por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos es un factor de riesgo bien identificado para desarrollar posteriormente infección clínica por dichos gérmenes, e incluso el solo hecho de la colonización se ha relacionado con mortalidad. Por ende, desde el punto de vista clínico así como epidemiológico es sumamente relevante identificar a los portadores de dichos microorganismos.

En Nicaragua los métodos moleculares están emergiendo como un medio de detección temprana de bacterias resistentes. El HFVP posee un método para detección de BGN productores de carbapenemasas utilizando la plataforma cerrada de GeneXpert con el cartucho Carba-R por lo que en este estudio una vez establecida la prevalencia de

colonización por bacterias resistentes a carbapenémicos en pacientes trasladados se pueden identificar oportunidades de mejora y prevención con las consiguientes repercusiones benéficas en el ámbito del paciente y de la institución.

IV. Planteamiento del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo para colonización por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas detectado por método molecular en pacientes trasladados al Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz en el periodo de enero 2019 – octubre 2020?

V. Objetivos del estudio

Objetivo general:

Conocer los factores de riesgo asociados a colonización por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas detectado por método molecular en pacientes que son trasladados al Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz de enero 2019 a octubre 2020.

Objetivos específicos:

1. Determinar la prevalencia de colonización por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas detectado por método molecular.
2. Identificar sitios de procedencia de pacientes colonizados por bacilos Gram negativos que expresan genes de resistencia a carbapenem.
3. Identificar los factores de riesgo asociados a la colonización de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas.
4. Describir el desenlace clínico de los pacientes colonizados por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas.
5. Identificar factores asociados a mortalidad de pacientes colonizados por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas.

VI. Marco teórico

La OMS ha publicado su preocupación por la resistencia antimicrobiana, tanto que en el 2017 se reunieron expertos para clasificar a los patógenos según la especie y el tipo de resistencia para luego estratificar los resultados en tres niveles de prioridad: crítico, alto y medio. Dentro de la estratificación crítico se agruparon las *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas.¹⁴

La mortalidad por infecciones asociadas a gérmenes productores de carbapenemasas es variable, alcanza tasas entre 40-50%, debido a esta problemática es necesario desarrollar protocolos de detección inmediata de éstos microorganismos y evitar su propagación.¹⁵

Las enterobacterias son una familia de bacilos gramnegativos. Se encuentran entre las bacterias más grandes, pues miden 2 a 4 μm de longitud, en su estructura se encuentran bordes paralelos y extremos redondeados. Las enterobacterias sobreviven y multiplican con facilidad en medios simples, a menudo con sólo una fuente energética de carbono. Su desarrollo es rápido bajo condiciones aerobias y anaerobias, producen colonias de 2 a 5 mm en medios de agar y con turbidez difusa en caldos de cultivo.¹⁶

Se han realizado estudios para determinar la prevalencia de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas y su impacto clínico en América Latina. Pesar que la prevalencia es variada se ha determinado está entre un 15.2 a 23%. Recientemente, un estudio estadounidense de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo debido a *Enterobacteriaceae* determinó que la infección por enterobacterias tuvo una prevalencia de 21%, siendo un predictor de mortalidad independiente (IC 95% 1,7–9,5; $p = 0,002$). Se demostró que los costos fueron más altos en los pacientes colonizados por bacterias productoras de carbapenemasas. Otros estudios reportan una prevalencia de 45 y 8.5% en América Latina, 7.6 y 3.3% en Estados Unidos y 22.6 y 5.3% en Europa para *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE respectivamente.¹⁷

Estos hallazgos subrayan la importancia de realizar campañas para prevenir la propagación de carbapenemasas en la asistencia sanitaria en las instalaciones de América Latina.¹⁷

Mecanismos de resistencia

La resistencia a los antimicrobianos ocurre cuando microorganismos que previamente eran sensibles a la acción de un antimicrobiano a pesar de las concentraciones adecuadas logran sobrevivir, puede ser natural o adquirida; ésta última a su vez cobra vital importancia puesto que a diferencia de la primera que es un fenómeno natural en el que la bacteria sin exposición previa al fármaco es capaz de sobrevivir debido a sus propiedades, la segunda es generada por exposición a fármacos y lo más importante, éste tipo de resistencia es transmisible mediante elementos genéticos móviles que pueden albergar a más de un gen resistente y transferirlo a otra bacteria ya sea de la misma familia o de una diferente, esto cobra interés en el ámbito clínico y epidemiológico.¹⁸

Las poblaciones bacterianas han desarrollado múltiples mecanismos de resistencia frente a los antibióticos β -lactámicos, entre ellos: a) la alteración de la permeabilidad de la membrana externa (pérdida o modificación de porinas), b) la producción de bombas de expulsión, c) la modificación de la diana (PBP), y el más importante, d) la producción de enzimas entre las que se encuentran las β -lactamasas.

Los genes que codifican estas enzimas se pueden localizar en el cromosoma bacteriano o en elementos genéticos móviles como plásmidos o transposones, y su producción puede ser constitutiva o inducible. Las β -lactamasas pueden ser transferibles si su producción está mediada por plásmidos.

Impacto de la resistencia bacteriana

La resistencia a los antimicrobianos no es una enfermedad sino un problema de salud pública generado por el uso indiscriminado e inadecuado de antibióticos y de la propagación de bacterias en diferentes partes del mundo. La resistencia no suele ser un problema de

patogénesis, sino de limitación de las opciones terapéuticas y el problema básico es que dependemos de los antimicrobianos para tratar las infecciones.

La resistencia a los antibióticos hace que se incrementen los costos médicos, que se prolonguen las estancias hospitalarias y que aumente la mortalidad de los pacientes afectados. La infección por enterobacterias es un predictor de mortalidad independiente (IC 95% 1.7–9.5; $p = 0,002$). Los costos más altos también se encuentran asociados con la producción de carbapenemasas.¹⁷

Estos hallazgos alertan la importancia de realizar campañas para prevenir la propagación de carbapenemasas en la asistencia sanitaria.¹⁷

Resistencia en bacilos Gram negativos

Las betalactamasas son enzimas producidas por determinadas bacterias principalmente *Enterobacteriaceae* capaces de inhibir los fármacos que tienen en su estructura molecular un anillo betalactámico. Estas enzimas dañan el anillo por hidrólisis desactivando las propiedades de la molécula antes que llegue al sitio de acción, es decir al sitio activo de las PBP (proteínas fijadoras de penicilina).

Las carbapenemasas representan el mecanismo más importante de resistencia de los bacilos Gram negativos (BGN); los genes asociados a esta resistencia se localizan en cromosomas o plásmidos que favorecen su propagación y transferencia.¹⁹

Es conocido que el uso irracional de los antimicrobianos en animales y en cultivos genera especies de microorganismos con defensas para resistir a la acción de los mismos, éstos organismos pueden llegar a los humanos por diferentes maneras colonizándolos e incluso llegar a producir una infección clínicamente importante y desde este punto la transmisión está a solo un paso de humano a humano.

Para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos es necesario incorporar el concepto One Health, lo que significa establecer políticas y estrategias que puedan regular la salud pública, salud animal y salud ambiental.¹⁸

Tipos de carbapenemasas

Según la clasificación molecular de Ambler, las carbapenemasas se agrupan en las clases moleculares A (penicilinasas), B (metalo- β -lactamasas o MBL) y D (oxacilinasas), que se corresponden con los grupos funcionales 2f, 3 y 2df, respectivamente.^{18,17}

Carbapenemasas de clase A

Se han notificado principalmente carbapenemasas de clase A en varios miembros de la familia Enterobacteriaceae, que son agentes causantes de infecciones graves y brotes. El hábitat principal de los miembros del orden *Enterobacteraceae* en los seres humanos y animales mamíferos es el tracto gastrointestinal, de ahí que reciban el nombre común de enterobacterias (del griego “enteron”, intestino).

Las carbapenemasas de clase A tienen la capacidad de hidrolizar una amplia variedad de β -lactámicos, entre los que se incluyen las penicilinas, las cefalosporinas, los carbapenems y el aztreonam. Son parcialmente inhibidas por el ácido clavulánico y el tazobactam. La primera carbapenemasa de clase A, SME-1 (del inglés “*Serratia marcescens* enzyme”) fue descrita en 1982 en una cepa de *S. marcescens*. En 1984 se aisló una enzima inhibidora de imipenem (IMI-1, del inglés “Imipenem-hydrolysing β -lactamase”) en un aislado de *E. cloacae* procedente de un paciente hospitalizado en EE.UU. En 1993, se aisló un tercer tipo de enzima carbapenemasa, NmcA (del inglés “not-metallo-enzyme-carbapenemase A”) a partir de una cepa de *E. cloacae*.¹⁷

Todas estas carbapenemasas son de localización cromosómica, aunque algunas variantes de IMI, como IMI-2, se han identificado en plásmidos. Las enzimas GES (del inglés “Guiana extended spectrum”) fueron identificadas inicialmente como BLEE, pero con el tiempo se

describió que hidrolizaban parcialmente el imipenem. A diferencia de los anteriores, los genes que codifican las enzimas GES son de localización plasmídica.¹⁷

Dentro de este grupo de serincarbapenemasas, las que tienen mayor trascendencia clínica e importancia epidemiológica son las denominadas KPC (del inglés, “*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase”). Estas enzimas son inhibidas por el ácido borónico, compuesto que se emplea para su reconocimiento mediante métodos fenotípicos. Las KPC se distinguen del resto de carbapenemasas de clase A en que se encuentran siempre en plásmidos transferibles y en que su espectro de hidrólisis incluye el anillo aminotiazol de las cefalosporinas. Se han detectado en distintas especies de enterobacterias hasta 24 variantes, siendo KPC-2 y KPC-3 las más frecuentes.^{18, 17}

Carbapenemasas de clase B

Las metalo- β -lactamasas (MBL) son el grupo de carbapenemasas más diverso y diseminado a nivel mundial. Poseen un amplio perfil hidrolítico que incluye todos los antibióticos β -lactámicos, aunque presentan muy baja afinidad por los monobactams como el aztreonam y no se inhiben por el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. A diferencia de las clases A y D, el sitio activo de las MBL contiene un ión (o iones) de Zinc, que es esencial para la hidrólisis del anillo β -lactámico. Esta característica estructural hace que puedan ser inhibidos por agentes quelantes de cationes divalentes como el EDTA, compuestos tiólicos como el ácido 2-mercaptopropiónico o el ácido dipicolínico. Algunos de ellos se utilizan en el reconocimiento fenotípico de esta familia de carbapenemasas.¹⁷

Las enzimas MBL más importantes desde el punto de vista epidemiológico, por su prevalencia y por su elevada capacidad de diseminación, son las de tipo IMP, VIM y NDM.¹⁷

La enzima IMP-1 (del inglés “Imipenem-resistant *Pseudomonas*”) fue la primera carbapenemasa transferible descrita en bacilos gramnegativos, en concreto en *P. aeruginosa*. Estas enzimas se empezaron a detectar posteriormente asociadas a otras especies del género *Pseudomonas* y en enterobacterias como *S. marcescens* y *K. pneumoniae*. A día de hoy se

han descrito más de 50 variantes en todo el mundo, siendo especialmente prevalentes en Asia.¹⁷

Las enzimas VIM (del inglés, “Verona integron encode metallo- β -lactamase”) se describieron por primera vez en Verona (Italia) en 1997 en un aislado de *P. aeruginosa*. Se han descrito más de 40 variantes asociadas tanto a *P. aeruginosa* como a *enterobacteriaceas*, siendo VIM-2 la más difundida a nivel mundial. VIM-1 y VIM-2 comparten el 90% de su secuencia de aminoácidos, aunque VIM-1 posee un mayor perfil hidrolítico frente a los antibióticos β -lactámicos, especialmente frente a las cefalosporinas.¹⁷

Las enzimas NDM (del inglés, “New Delhi metallo- β -lactamase”) son las carbapenemasas con amplia distribución geográfica más recientemente identificadas. La primera descripción (NDM-1) se realizó en 2009, asociada a dos aislados (*K. pneumoniae* y *E. coli*) procedentes de un paciente sueco que había recibido asistencia sanitaria en un hospital de Nueva Delhi (India). Desde 2010 se han descrito 16 variantes y todas ellas muestran un perfil hidrolítico similar al de otras MBL.^{18,17}

Carbapenemasas de clase D

La clase D comprende más de 200 enzimas OXA (del inglés “Oxacillin-hydrolysing carbapenemase”), cuya producción se ha asociado mayoritariamente con la especie *Acinetobacter baumannii*. Se denominan oxacilinasas por su capacidad de hidrolizar la oxacilina y la penicilina. No hidrolizan, o apenas hidrolizan, las cefalosporinas de espectro extendido (excepto la variante OXA-163) y en general tienen una actividad carbapenemasa muy débil. No se inhiben por el ácido clavulánico, el ácido borónico, ni por agentes quelantes como el EDTA, aunque sí por el NaCl.¹⁷

Una característica única de este grupo de enzimas que las diferencia de las serincarbapenemasas de las clases A y C es que presentan una elevada resistencia a temocilina.¹⁷

Dentro de la clase D, solo unas pocas variantes poseen actividad carbapenemasa, siendo una de las principales representantes de este grupo la enzima OXA-48. Desde su primera descripción en Turquía en 2001 en una cepa de *K. pneumoniae*, la diseminación de OXA-48 ha sido mundial y principalmente asociada a enterobacterias productoras de BLEE, en concreto la CTX-M-15. En 2011 se describió en India una variante de esta enzima, OXA-181, con un perfil hidrolítico idéntico a OXA-48.^{18,17}

Factores asociados al riesgo de carbapenemasas

Son muchos los factores que han sido estudiados y en los que se ha encontrado asociación con gérmenes que expresan resistencia a carbapenémicos, por ejemplo, la edad mayor a 50 años, ser del sexo masculino, estar en salas médicas y unidades de cuidados intensivos, tener exposición previa a carbapenémicos en los últimos tres meses previo a la hospitalización.

Investigaciones han demostrado que el sexo masculino es un factor independiente para ser colonizado por gérmenes portadores de genes de resistencia antimicrobiana, han establecido probabilidades de al menos 1.5 veces el riesgo, se ha atribuido según algunos estudios de higiene que en baños públicos y estaciones de autopistas las mujeres tienen mejor cumplimiento de lavado de manos.²⁰

En cuanto a la exposición a antibióticos se ha demostrado que la generación de resistencia de un germen a un antibiótico está estrechamente relacionada con la exposición previa al mismo, claramente el advenimiento de nuevos antibióticos genera nuevas bacterias resistentes, la presión selectiva, dosis, duración del mismo, empirismo contribuyen de manera directa a la creación de resistencia que puede ser transmisible. La exposición en el año previo, exposición carbapenémicos, ser tratados con dos o más antimicrobianos incrementa el riesgo de resistencia, en estudios ya se ha demostrado que estar expuesto a antibióticos por un período de al menos 10 días incrementa en 5 veces la probabilidad de adquirir una enterobacterias resistente.²¹ Otros estudios destacan que la terapia antimicrobiana por más de 14 días aumenta significativamente el desarrollo de resistencia.²²

Los antibióticos que pueden estar relacionados con la aparición de gérmenes productores de carbapenemasas se incluyen los de familias como quinolonas y cefalosporinas de tercera generación.²³ Otras investigaciones revelan que la exposición glucopéptidos, betalactámicos con inhibidores de betalactamasas se asocian a riesgo de infección por gérmenes productores de carbapenemasas.²⁴

En otras investigaciones se ha publicado que más del 50% de aislamiento de gérmenes productores de carbapenemasas son de pacientes que han estado en una unidad de salud en el año anterior y más específicamente en los últimos tres meses, pero no solo estar en unidades de salud previamente representa un factor de riesgo pues de la comunidad también se han detectado especímenes colonizados.²⁵

Estudios realizados han demostrado que ser trasladados de hospitales dentro de la misma ciudad, país o incluso internacionalmente es un factor de riesgo para la adquisición de enterobacterias resistentes a carbapenémicos, en ellos demuestran la exposición a estos antibióticos en los últimos 90 días y logran establecer una mediana de dos días para la identificación de genes de resistencia en los pacientes ingresados.²¹

El hallazgo de cepas resistentes a carbapenémicos se da principalmente en las unidades de cuidados intensivos donde las estancias hospitalarias son prolongadas y existe exposición a antibióticos de amplio espectro así como al uso de dispositivos invasivos, lo que predispone al sujeto a ser colonizado por estos gérmenes.

Se ha demostrado riesgos ajustados de ser colonizado por un germen resistente de hasta 5 veces con estancias hospitalarias cercanas a 20 días, pero si además de esto se ha estado en otras unidades en el año previo ese riesgo se incrementa hasta 22 veces lo que nos dice claramente el nivel de importancia de este factor de riesgo y como se ha comentado antes las estadías en otros centros va acompañada de exposición a antibióticos.²¹

En los pacientes en los que se ha documentado muerte atribuible a infecciones por éstos gérmenes de resistencia se ha encontrado que choque séptico al ingreso es factor

independiente de mortalidad,²⁵ seguido de bacteriemias e infecciones pulmonares y se ha documentado además transmisiones cruzadas entre salas de una misma unidad lo que favorece aún más el desarrollo de infecciones severas en pacientes con estancias prolongadas.²⁶

También se ha comentado aquellas comorbilidades que pueden estar asociadas a la producción de éstas enzimas y figuran como principales Diabetes Mellitus²⁵ y Hepatopatías.²³

En otras investigaciones previas que tratan de identificar factores de riesgo para colonización rectal por enterobacterias la puntuación de APACHE II más alta, diabetes mellitus, enfermedad del sistema urinario, enfermedad coronaria, enfermedades de otros sistemas como endocrino y falla de órganos tienen asociación, pero de ellas, la afectación del sistema urinario demostró un riesgo de 18 veces la probabilidad de colonizarse por enterobacterias.²⁷

También se ha estudiado el puntaje de la escala secuencial de fallo orgánico (SOFA) y se ha demostrado asociación con la colonización por enterobacterias resistentes.²⁸

En relación a las infecciones producidas por estos microorganismos los sitios de donde se aíslan con mayor frecuencia son a nivel intestinal, sistema urinario y sangre.²⁶

En muchos pacientes colonizados por enterobacterias resistente a carbapenémicos se pueden encontrar más de un gen de resistencia, genes NDM, IMI e IMP son los que con mayor frecuencia se reportan. En relación a las enterobacterias que más se aíslan de las muestras se encuentran *K. pneumoniae*, *E. coli* y *E. cloacae*.²⁶

De forma general se habla que entre el 70 - 90% de las enterobacterias portadoras de carbapenemasas muestran resistencia a ertapenem, meropenem e imipenem. Entre un 15-35% no son susceptibles a tigeciclina, fosfomicina y colistina lo que nos deja claro las pocas alternativas terapéuticas disponibles.²⁶

Los microorganismos productores de genes NDM muestran mayor resistencia a meropenem (84%) si se compara con imipenem (66%). Genes IMI muestran resistencia a colistina la mayoría de los casos, sin embargo, aquellos aislados en los que el gen encontrado es IMP-10 se ha documentado a más de 6 antimicrobianos.²⁶

Existen otros estudios en los que se reporta resistencia a carbapémicos, menor susceptibilidad a fosfomicina y colistina pero con susceptibilidad de forma primaria a aminoglucósidos como amikacina y secundariamente otros fármacos como levofloxacina y nitrofurantoína.²³

VII. Diseño metodológico

-Tipo de estudio: Analítico, retrospectivo, de corte transversal, de casos y controles.

-Área de estudio: Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz.

-Periodo de estudio: 2019-2020.

-Población: Todos los pacientes que fueron trasladados al Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz.

-Muestra: Todos los pacientes que fueron trasladados al Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz y que se les realizó cribado para detección de genes de resistencia a carbapenémicos por método molecular.

-Criterios de inclusión

-Pacientes que fueron trasladados al Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz y que se les realizó prueba de resistencia a carbapenémicos por método molecular mediante hisopado rectal.

-Expediente completo y disponible

-Criterios de exclusión:

-Expedientes incompletos.

-Pacientes a los que se les realizó cribado para colonización por gérmenes resistentes a carbapenémicos por método molecular pero que acudieron de forma espontánea.

- Realización de GeneXpert carba-R de otros especímenes clínicos.

-Realización de GeneXpert carba-R después de las 48 horas de ingreso.

-Plan de tabulación y análisis:

La fuente de información fue secundaria, tomada de los expedientes clínicos. A partir de los datos que se recolectaron, se diseñó la base de datos correspondiente, utilizando el software estadístico SPSS, v. 25 para Windows. Una vez que se realizó el control de calidad de los

datos se realizaron los análisis estadísticos correspondientes y se corroboraron los resultados mediante calculadora MEDCALC easy-to-use statistical software.

Se estimó la tasa de prevalencia de colonización por bacterias resistentes a carbapenémicos. Para el análisis estadístico de variables se utilizó p de la probabilidad exacta de Fisher y chi cuadrado al comparar variables cualitativas, categóricas y proporciones. El análisis de las variables cuantitativas fue por comparación de medias con desviación estándar utilizando prueba de t de Student. Para establecer medida de asociación se utilizó análisis de razón de momios. Se consideró un valor significativo valores de p menor a 0.05

-Consideraciones éticas

Se realizó revisión de expedientes previo consentimiento de autoridades correspondientes, ya que por ser un estudio observacional y retrospectivo no ameritó consentimiento informado de los pacientes en estudio porque no se intentó cambiar una conducta médica.

Los datos reportados fueron veraces, cuya fuente fue el expediente clínico.

Se respetaron los principios de confidencialidad, beneficencia y no maleficencia, así como respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los pacientes de acuerdo a la Ley General de Salud de nuestro país.

No se utilizaron ni publicaron los nombres de los pacientes en ninguno de los resultados.

-Métodos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de datos e información.

Para los resultados se utilizó la técnica de revisión documental de los expedientes clínicos, utilizando como instrumento el formulario destinado a ese fin.

Posteriormente se llenó una ficha de recolección, con los datos generales del paciente, procedencia, rango de edad, comorbilidades presentadas, factores de riesgo y evolución clínica; datos que estaban contenidos en el expediente.

-Procedimientos para la recolección de Datos e Información.

La información se obtuvo y recolectó en una ficha que contenía las variables que permitieron dar cumplimiento a los objetivos. La fuente de información fue a través de revisión de expedientes clínicos de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

VIII. Resultados

Entre enero de 2019 y octubre de 2020 un total de 89 pacientes que cumplían los criterios de inclusión fueron reclutados para el estudio. De estos, 27 (30.3%) pacientes tenían una prueba de GeneXpert Carba-R positiva para la detección de genes resistentes a carbapenémicos, los 62 pacientes restantes fueron negativos y se constituyó en el grupo control. (Tabla 1)

En cuanto a las características demográficas de los pacientes, no se encontró diferencias en cuanto a edad y sexo. El promedio de edad de los casos fue de 37.8 años y de 41.3 años en los controles. La mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino, 66.7% y 53.2% en los casos y controles respectivamente. (Tabla 2)

El 70.4% de los pacientes colonizados con bacterias resistentes a carbapenémicos eran portadores de enfermedad quirúrgica y en el grupo control fue el 85.5% ($p=NS$). (Tabla 2)

Proporciones similares de pacientes poseían antecedente de estancia previa en una unidad de cuidados intensivos, 14.8% en los casos y 14.5% en los controles. De igual manera la proporción de pacientes con antecedentes de hospitalización en el último año fue comparable. (Tabla 2)

De manera significativa se encontró que hubo mayor cantidad de pacientes expuestos a carbapenémicos en el sitio de atención de donde lo referían en los pacientes en quienes la prueba de GeneXpert Carba-R fue positiva, 55.6% en los casos y 11.3% en los controles ($p<0.001$). No hubo diferencia entre ambos grupos en cuanto al uso previo de otros tipos de antibióticos. (Tabla 2)

La proporción de pacientes que ingresaron en estado de choque fue comparable, 33.3% en los colonizado por bacteria resistente y 17.7% en los controles ($p=NS$). De manera similar no hubo diferencia en la presencia de comorbilidad o de presencia de dispositivos invasivos en los pacientes. (Tabla 2).

El 55.5% de los pacientes cuyo GeneXpert Carba-R fue positivo tenían un puntaje de la escala qSOFA mayor a 2 puntos contra solo el 14.5% de los negativos ($p < 0.001$). (Tabla 2)

Al realizar un análisis de la medida de asociación de las variables significativas con la probabilidad de colonización por *Enterobacteriaceae* expresando gen de resistencia a carbapenémicos encontramos que el antecedente de uso de carbapenémicos se relacionó de manera significativa con una prueba de GeneXpert positiva (RM= 9.82 IC95: 3.29-29.30). El poseer un puntaje de qSOFA mayor a 2 se asoció con colonización con bacteria resistente (RM= 7.36 IC95%: 2.60-20.76). (Tabla 3)

En relación a los lugares de procedencia de los pacientes colonizados por bacilos Gram negativos portadores de genes de resistencia a carbapenémicos se encontró que la mayoría de pacientes provenían de hospitales de la ciudad de Managua y en segundo lugar de la RACCN. Sin embargo, pacientes de otras ciudades del pacífico y centro del país también resultaron ser positivos a la prueba de cribado (Figura 2).

Los genes de resistencia identificados en los pacientes de Managua fueron NDM, KPC y VIM. En los pacientes provenientes de hospitales de la RACCN se detectó que portaban *Enterobacteriaceae* con iguales genes de resistencia (NDM, KPC, y VIM). (Figura 2)

El 48.1% de los casos y el 24.2% de los controles ameritaron ingreso a unidad de cuidados intensivos. (Tabla 4)

No se observó diferencia en la proporción de pacientes con choque séptico o necesidad de ventilación mecánica entre los casos y los controles. (Tabla 4)

La estancia en UCI fue más prolongada en los pacientes colonizados. En UCI los días de estancia en los casos fue de 11.0 ± 17.6 y en los controles de 2.16 ± 5.5 , $p < 0.001$. La estancia hospitalaria global fue comparable en ambos grupos. (Tabla 4)

La mortalidad en los pacientes que estaban colonizados por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos fue 33.3% versus el 9.6% de mortalidad en los pacientes no colonizados ($p=0.006$). (Tabla 4)

Al realizar un sub-análisis de los factores asociados a mortalidad entre el grupo de pacientes colonizados con bacterias resistentes a carbapenémicos se encontró mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con hospitalización previa en el último año (88.8% de los casos que fallecieron vs 44.4% de los casos que sobrevivieron), $p=0.04$. (Tabla 5)

Hubo mayor proporción de pacientes con puntaje de qSOFA mayor a 2 puntos entre los que tuvieron la prueba de GeneXpert Carba-R que fallecieron comparado contra los que tenían una prueba positiva pero que sobrevivieron (77.7% en los casos vs 22.2% en los controles), $p=0.01$. (Tabla 5)

Una mayor proporción de los casos fallecidos tenían alguna comorbilidad (88.8%) comparado con los casos que sobrevivieron (44.4%). (Tabla 5)

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los colonizados con organismos resistentes que sobrevivieron de los que fallecieron en exposición previa a carbapenémicos, exposición previa a otros antimicrobianos, presencia de estado de choque al ingreso, y presencia de dispositivos invasivos al ingreso. (Tabla 5)

Al evaluar la magnitud de asociación entre las variables significativas con la probabilidad de muerte en los pacientes colonizados con *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos comparado con los casos sobrevivientes, se encontró que tener una hospitalización previa (RM= 10.0, IC95%: 1.02-97.50, $p=0.04$), tener un qSOFA mayor a 2 puntos al ingreso (RM=12.25, IC95%: 1.78-83.94, $p=0.01$), y tener alguna comorbilidad (RM= 10.0, IC95%: 1.02-97.50, $p=0.04$) eran factores de riesgo para mortalidad. (Tabla 6)

IX. Discusión

Los organismos Gram negativos resistentes a carbapenémicos son patógenos emergentes que amenazan la salud pública mundial y desafían seriamente los esfuerzos de control y terapia de infecciones.

La mayoría de los estudios reportan prevalencias entre 15.2% a 23%.¹⁶ El estudio de Yi y colaboradores reporta prevalencia de 18.1%.⁽²³⁾ En América Latina la prevalencia ha sido estimada en 21%.¹⁶ El presente estudio encuentra una prevalencia alta (30.3%) en comparación con los estudios previos, semejantes sin embargo a prevalencias encontradas en Europa. La prevalencia demostrada revela la magnitud del problema para la situación de salud de Nicaragua sabiendo que pacientes colonizados con bacterias resistentes eventualmente desarrollarían una infección clínica con mayor chance de mortalidad.

En todo análisis de un fenómeno epidemiológico, y resistencia bacteriana no es ajeno a ello, es importante establecer el sitio donde el fenómeno está sucediendo. En este caso se refiere al sitio de donde son referidos los pacientes con colonización por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos. Como era de esperarse, de alguna manera, la mayor cantidad de pacientes fueron referidos de hospitales de la ciudad de Managua encontrando circulación de los genes de resistencia NDM, KPC, y VIM. Hay que destacar que en pacientes del Hospital Antonio Lenin Fonseca se detectó colonización con bacterias con expresión de resistencia mediada por los tres genes de manera concurrente.

En estudios previos se ha demostrado que el gen NDM tiene la capacidad de hidrólisis a diferentes carbapenémicos y se ha asociado con una amplia gama de plásmidos que a menudo albergan múltiples genes de resistencia a los antibióticos como lo refleja Waterman en su estudio publicado en el 2013.⁶ Por su parte KPC posee un alto índice de transmisibilidad y entre diferentes familias de *Enterobacteriaceae* con la particularidad que puede coexistir en conjunto con gen NDM.²³ En regiones remotas del país como es la RACCN se encontró circulación de NDM, KPC y VIM lo cual revelaría transferencia mediada por circulación de

pacientes teniendo en cuenta además la probabilidad de presión autóctona producto de un uso incrementado de carbapenémicos en la región.

El gen de resistencia NDM fue encontrado también en pacientes procedentes de Somoto, Chinandega, Matagalpa, Boaco, Juigalpa y Río San Juan. Esta distribución amplia en el país refleja que el problema de la resistencia a carbapenémicos debe ser considerado de interés sanitario a nivel nacional.

Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) debe ser una estrategia fundamental en la contención de la creciente resistencia encontrada en este estudio. El PROA no solamente debe ir dirigido a un control “autoritario” de los antibióticos sino a generar guías locales o nacionales basado en la microbiología propia de cada unidad y de la evidencia científica de terapias antimicrobianas alternativas a los carbapenémicos.

El antecedente de uso de carbapenémicos de manera previa fue un factor de riesgo importante ya que aumenta 4 veces más la probabilidad de estar colonizado con una bacteria Gram negativo resistente a este tipo de antibióticos. Otros estudios también han demostrado esa asociación. Rojo y colaboradores en el 2018 estableció una razón de momios de 13.0 para el riesgo de colonización en aquellos pacientes expuestos con anterioridad a antibióticos.¹⁰

Richter demostró como factores de riesgo significativos enfermedad renal, ingreso en otro centro de salud, ventilación en cualquier momento de la hospitalización, haber recibido cualquier carbapenem y cualquier agente anti-*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en los 30 días anteriores.¹¹ El presente estudio encontró que la presencia de alguna comorbilidad no fue significativa para colonización pero sí para mortalidad entre los pacientes con GeneXpert Carba-R positivo.

La severidad de la enfermedad puede ser un factor asociado a colonización por organismos resistentes a carbapenémicos como demostró Padilla-Serrano y colaboradores.²³ Se encontró en la actual investigación que los pacientes con un puntaje mayor a 2 en la escala de qSOFA

tenían 277% mayor probabilidad de estar colonizados con *Enterobacteriaceae* expresando gen de resistencia a carbapenémicos.

En cuanto al desenlace clínico, en este estudio, se encontró que los pacientes colonizados con bacterias resistentes ameritaron en mayor proporción ingreso a UCI. Esto se correlaciona con lo expuesto anteriormente de la severidad de la enfermedad expresada con un puntaje alto de qSOFA. También la estancia en UCI fue más prolongada. Ambos factores efectivamente tienen plausibilidad biológica cuando tomamos de referencia otros estudios que demuestran resultados similares.²⁶

La tasa de mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes colonizados con organismos resistentes lo cual es un resultado reproducible en diversos estudios. Se han reportado mortalidad de hasta el 67% en pacientes colonizados.¹⁷ En esta investigación se puede establecer que 3 de cada 10 pacientes con colonización por bacterias resistentes a carbapenémicos fallecen. Esto refleja el impacto en la salud individual y colectiva de este serio fenómeno epidemiológico.

Si bien la prueba molecular y el proceso están dirigido a detectar colonización hay que destacar que eventualmente puede haber una transición al desarrollo de infección clínica como ha sido demostrado por Padilla-Serrano.²⁶ La infección clínica posterior a la colonización puede ser la causa que explique la alta tasa de mortalidad si se atribuye que son las mismas bacterias con los mismos genes de resistencia las involucradas.

En el sub-análisis de la comparación de los fallecidos y los sobrevivientes en el grupo de pacientes colonizados se pudo establecer mayor proporción de pacientes con antecedentes de hospitalización, con qSOFA mayor a 2 puntos y poseer alguna comorbilidad en el subgrupo de fallecidos. Estas variables demostraron ser factor de riesgo importante para mortalidad en pacientes colonizados.

Finalmente hay que destacar la relevancia de un sistema de vigilancia molecular de la resistencia bacteriana. Esto permite detectar a pacientes colonizados con

Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos lo cual permite implementar medidas tempranas de aislamiento y precaución por contacto a los pacientes. Dichas medidas sin duda alguna disminuyen las probabilidades de transmisión intrahospitalaria de los organismos resistentes y también, visualizando más allá, la chance de circulación de dichas bacterias fuera del ámbito de cada institución.

Una de las limitaciones del estudio es que solo se hace un análisis basado en el registro clínico u hospitalario inmediato previo a su ingreso al Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz, de tal manera que algunos factores que podrían incidir en la frecuencia de identificación colonizados pueden ser pasados por alto; entre estos factores se puede enumerar la exposición previa a antibióticos de manera ambulatoria especialmente conociendo un patrón de auto prescripción en Nicaragua. Otra limitación podría corresponder a un sesgo determinado por el tipo de población atendida en la institución dado que el hospital es un centro de referencia para pacientes con quemaduras los cuales constituyeron una proporción importante de los pacientes clasificados con enfermedad quirúrgica. La literatura internacional ha encontrado a pacientes quirúrgicos como un factor de riesgo para colonización por bacterias resistentes a carbapenémicos. En el presente estudio se observa una tendencia que probablemente al aumentar la muestra será más evidente.

Al margen de las limitaciones es innegable la relevancia de esta investigación dado que es la primera documentada en Nicaragua y el área Centroamericana y del Caribe que evalúa por método molecular la prevalencia de colonización por *Enterobacteriaceae* que expresan genes de resistencia a carbapenémicos así como los factores de riesgo para dicha colonización y mortalidad.

X. Conclusiones

1. La prevalencia de colonización por *Enterobacteriaceae* expresando genes de resistencia a carbapenémicos en pacientes trasladados al Hospital Dr. Fernando Vález Paiz es alta (30.3%).
2. Los genes de resistencia a carbapenémicos encontrados fueron NDM, VIM y KPC. Estos genes fueron detectados en pacientes trasladados principalmente de otros hospitales de Managua y de la RACCN.
3. Los factores de riesgos asociados a la colonización por bacterias resistentes a carbapenémicos fueron exposición a carbapenémicos y qSOFA mayor de 2 puntos.
4. En cuanto al desenlace clínico de los pacientes colonizados por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas se encontró una asociación a mayor probabilidad de ingreso a UCI, estancia hospitalaria prolongada en UCI y una tasa de mortalidad más alta.
5. Un tercio de los pacientes colonizados bacilos Gram negativo resistentes a carbapenémicos fallecieron. Los factores asociados a mortalidad en este grupo fueron otra hospitalización previa en el último año, la presencia de alguna comorbilidad y un puntaje mayor a 2 en la escala qSOFA.

XI. Recomendaciones

1. Establecer un plan de mejora en los municipios donde se encontró *Enterobacteriaceae*s con genes de resistencia a carbapenem. El plan debe contemplar la implementación de un Programa de Optimización de Antibióticos (PROA).
2. El PROA debe ser un componente de la mejoría continua de la calidad a nivel de todas las unidades de salud dentro del Ministerio de Salud de Nicaragua, así como a instituciones prestadoras de servicio del seguro social y privados.
3. Debe implementarse un sistema de vigilancia de resistencia a carbapenémicos por el método molecular GeneXpert para la caracterización tanto en frecuencia como en distribución geográfica de la circulación de genes de resistencia a carbapenémicos. Para este fin puede utilizarse la red establecida de plataforma GeneXpert que posee el Ministerio de Salud para el diagnóstico de tuberculosis lo cual ameritaría realizar solo la compra del cartucho correspondiente.
4. Una vez establecida la magnitud del problema en las distintas instituciones del país se debe iniciar en conjunto con los comités respectivos una intensificación de los PROAs así como de las medidas de aislamiento y de precaución por contacto para evitar la diseminación de bacterias resistentes y hacer contención del fenómeno epidemiológico.
5. Priorizar en el tamizaje para detección de pacientes colonizados aquellos con antecedentes de uso de carbapenémicos, los que poseen qSOFA mayor a 2 puntos, y los que tienen una hospitalización previa en el último año.

XII. Fuentes bibliográficas

1. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Medicina. Sci.* 2018 Diciembre; 6(1): p. 1.
2. Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and Future of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. *Antibiotics.* 2019 Agosto; 8(3): p. 1.
3. Li , Qiao IS, Shen , Zhang , Yang Jw, Shu Lb, et al. Rapid Increase in Prevalence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) and Emergence of Colistin Resistance Gene *mcr-1* in CRE in a Hospital in Henan, China. *Journal of Clinical Microbiology.* 2018 Abril; 56(4): p. 1-2.
4. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *The Journal of Infectious Diseases.* 2017 Febrero; 215(1): p. 1-2.
5. Pasteran F, Albornoz E, Faccione , Gómez , Valenzuela , Morales , et al. Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Guatemala. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Marzo; 67(7): p. 1795–1797.
6. Waterman PE, McGann , Snesrud , Clifford RJ, Kwak YI, Munoz-Urbizo IP, et al. Bacterial Peritonitis Due to *Acinetobacter baumannii* Sequence Type. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2013 Julio; 57(9): p. 4584–4586.
7. TN V, M.FH , Guerra , Fortaleza , Parque , Ferreira. The role of intra and inter-hospital patient transfer in the dissemination of healthcare-associated multidrug-resistant pathogens. *Journals & Books.* 2019 Marzo; 26(104-115).
8. Tuon FF, Graf ME, Merlini A, Rocha JL, Stallbaum S, Arend LN, et al. Risk factors for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Braz J Infect Dis.* 2017 Febrero; 21(1).
9. Traczewsk MM, Carreto E, Canton R, M Moore N. Multicenter Evaluation of the Xpert Carba-R Assay for Detection of Carbapenemase Genes in Gram-Negative. *Journal of Clinical Microbiology.* 2018 Julio; 56(8): p. 1.

10. Rojo V, Vásquez P, Reyes S, Lucía Puentes MC. Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *K. Pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles. *Rev Esp Quimioter*. 2018 Julio; 31(5).
11. Richter SE, Miller L, Needleman J, Uslan DZ, Bell D, all. e. Risk Factors for Development of Carbapenem Resistance Among Gram-Negative Rods. *Infectious Diseases*. 2019 Enero; 6(3).
12. Sabino , Soares , Ramos , Moretti , Zavascki AP, Rigatto MH. A Cohort Study of the Impact of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections on Mortality of Patients Enterobacteriaceae Infections on Mortality of Patients Presenting with Sepsis. *mSphere*. Abril 2019; 4(2).
13. Capsoni N, Bellone P, Aliberti S, Sotgiu G, Pavanello D, Visintin B, et al. Prevalence, risk factors and outcomes of patients coming from the community with sepsis due to multidrug resistant bacteria. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2019 Julio; 14(23).
14. Tacconelli E, Magrini N, al e. GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS. Informe. New Zealand: Otago University, World Health Organization; 2017.
15. Hanemaaijer NM, Nijhuis RHT, Slotboom BJ, Mascini EM, Zwet. AAv. New screening method to detect carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients within 24 hours. *J Hosp Infect*. 2014 Mayo; 87(1).
16. Kenneth J. Ryan CGR. Sherris. *Microbiología médica*. Sexta ed. Pérez MB, editor. México, D.F: McGRAW-HILL; 2020.
17. Escandón Vargas K, Reyes S, Gutiérrez , Villegas MV. The epidemiology of carbapenemasas in Latin America and the Caribbean. *Journal Review of Anti-infective Therapy*. 2017 Diciembre; 15(277-297): p. 277-297.
18. García Hernández M. Colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas durante el proyecto europeo R-GNOSIS: epidemiología, estructura poblacional y

- caracterización molecular. Tesis doctoral. Madrid: Facultad de Farmacia, Universidad Complutense Madrid, Microbiología y Parasitología; 2019. Report No.: 1.
19. Yanqui E A, Huaranga MJ, Contreras R S, Espinoza L P. Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Rev Panam Salud Publica*. 2020 Septiembre; 44(61).
 20. Marimuthu , Tek Ng O, Pei Zhi Cherng , Kok Choon Fong , Kaur Pada , Pratim De , et al. Antecedent Carbapenem Exposure as a Risk Factor for Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019 Octubre; 63(10).
 21. Segagni Lusignani , Presterl , Zatorska B, Van den Nest , Diab-Elschahawi. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. A 5 year (2011-2016) case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Enero; 9(18).
 22. Cardozo-Torres HA, Florentín AMA, Velázquez-Aguayo GR, Ortellado Canese. Prevalencia de aislamientos bacterianos resistentes a carbapenémicos obtenidos a partir de urocultivos en el Hospital de Clínicas. San Lorenzo, Paraguay (2017-2018). Tesis. Paraguay: Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay, Ciencias Médicas; 2019. Report No.: 2.
 23. Sotelo VMB, Gutiérrez SM, Núñez JC, Varas LS, Toyama JAS. Características clínicas y microbiológicas de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa MBL, tipo NDM, Hospital Geriátrico San Isidro Labrador EsSalud, 2018. *Horizonte Médico (Lima)*. 2020 Junio; 20(2).
 24. Li , Li , Song , Chenc. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2019 Junio; 21.
 25. Antequera A, Saénz C, Ciudad M, García MJ, Moyano B, Rodríguez P, et al. Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo. *Rev Chilena de Infectología*. 2020 Mayo; 37(3).
 26. Miltgen G, Cholley , Martak , Thouverez , Seraphin , Leclaire , et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae circulating in the Reunion Island, a French territory in the Southwest Indian Ocean. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Febrero; 9(36).

27. Yan , Sun , Xu X, Huang S. Epidemiology and risk factors of rectal colonization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients from ICU and HSCT wards in a university hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Septiembre; 9(155).
28. Aleidan FA, Alkhelaifi H, Alsenaid A, Alromaizan H, Alsalham F, Almutain A, et al. Incidence and risk factors of carbapenem - resistant Enterobacteriaceae infection in intensive care units: a matched case - control study. *Expert Rev Anti Infect*. 2020 Septiembre; 48(2).

ANEXOS

Figura 1: Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.

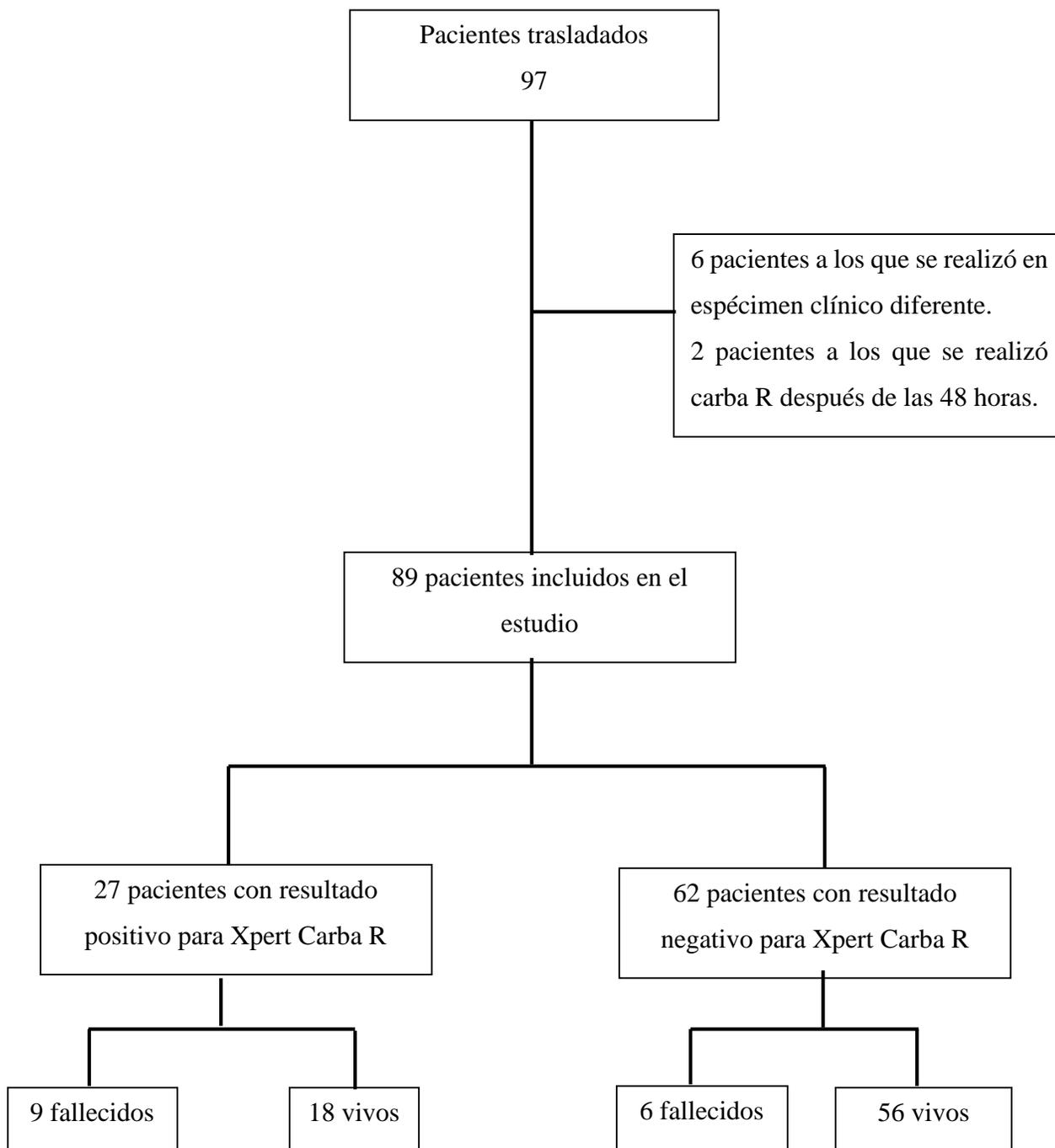


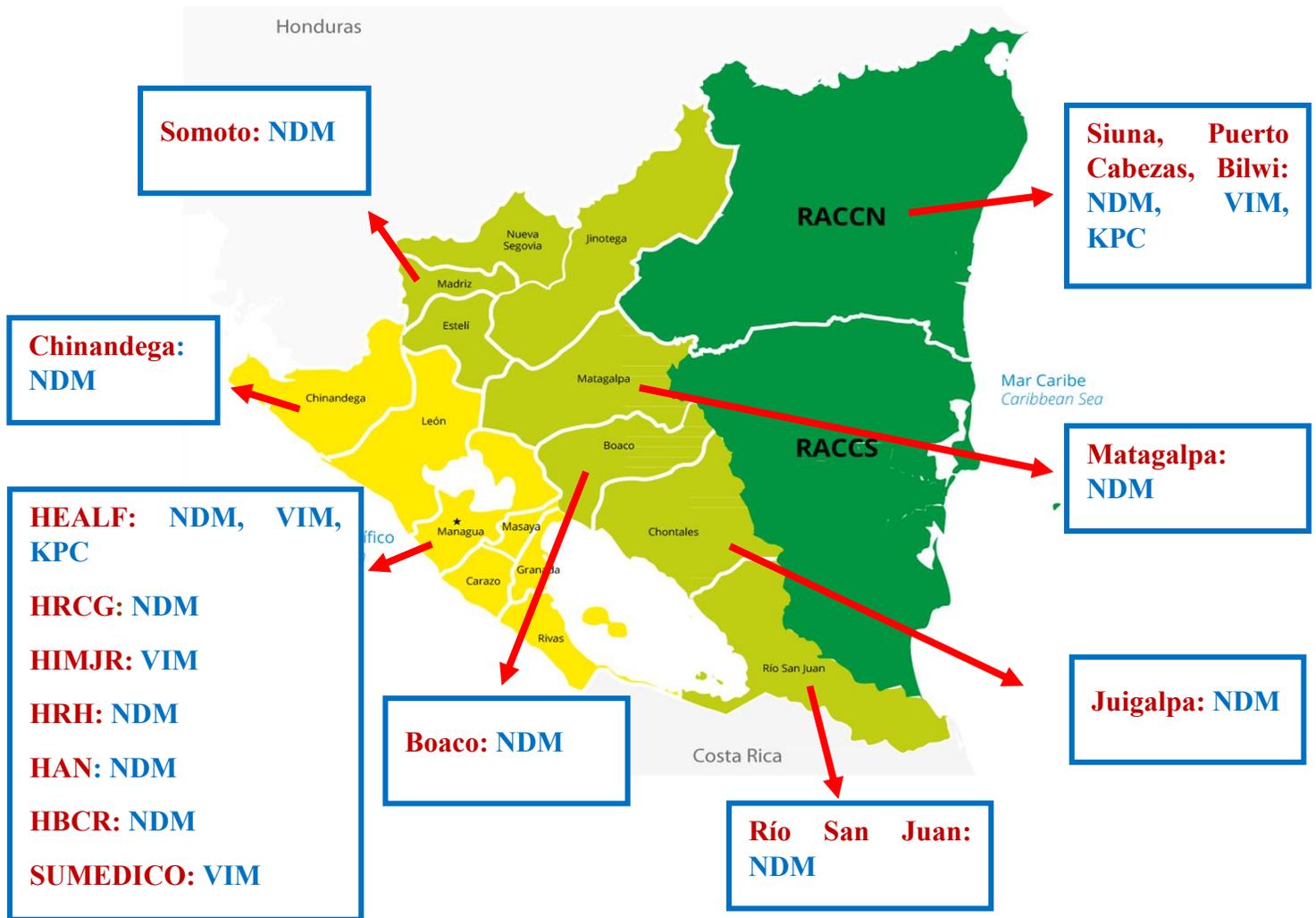
Tabla 1: Prevalencia de pacientes colonizados por *Enterobacteriaceae* portadoras de genes resistentes a carbapenémicos.

Pacientes carba - R	Resultado
Carba - R positivo	27
Carba - R negativo	62

PREVALENCIA: 30.33%

Fuente: Expediente clínico.

Figura 2. Sitios de procedencia de pacientes colonizados por bacilos Gram negativos que expresan genes de resistencia a carbapenem.



Fuente: Expediente clínico.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a la colonización por *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas.

Factores de riesgo	Carba - R	Carba - R	Valor de p
	positivo	negativo	
N°	27	62	
Edad ≥ 50 (años)	7 (25.9%)	20 (32.2%)	0.55
Edad (Años \pm DE)	37.8 (\pm 18.9)	41.3 (\pm 21.2)	0.473
Masculino	18 (66.7 %)	33 (53.2 %)	0.23
Patología quirúrgica al ingreso	19 (70.4 %)	53 (85.5 %)	0.09
Patología médica al ingreso	8 (9.6 %)	9 (14.5 %)	0.53
Estancia previa en UCI	4 (14.8 %)	9 (14.5 %)	0.97
Hospitalización previa último año	16 (59.3 %)	35 (56.5 %)	0.80
Exposición a carbapenémicos referida	15 (55.6 %)	7 (11.3 %)	p< 0.001
Exposición a antimicrobianos según nota de referencia	24 (88.9 %)	52 (83.9 %)	0.54
Dispositivos invasivos al ingreso	17 (63.0 %)	35 (56.5 %)	0.56
qSOFA al ingreso ≥ 2 puntos	15 (55.5%)	9 (14.5%)	p< 0.001
Alguna comorbilidad	16 (59.2%)	29 (46.7%)	0.28
Aislamiento clínico	21 (77.7%)	34 (54.8%)	0.04

Fuente: Expediente clínico.

Tabla 3. Magnitud de la asociación de factores de riesgo para colonización por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos.

Factor	RM	IC95	Valor de p
Exposición a carbapenémicos referida	9.82	3.29-29.3	p<0.001
qSOFA al ingreso \geq 2 puntos	7.36	2.60-20.76	p<0.001
Infección clínica	2.8	1.02-8.12	0.04

Fuente: Expediente clínico.

Tabla 4. Desenlace clínico de los pacientes a los que se les realizó estudio de GeneXpert Carba - R para detección de bacterias con gen resistente a carbapenem.

Variable	Carba-R positivo	Carba-R negativo	Valor de p
N°	27	62	
Ingreso a UCI	13 (48.1%)	15 (24.2%)	0.02
Choque séptico al ingreso	9 (33.3 %)	11 (17.7%)	0.10
Ventilación mecánica	7 (25.9 %)	8 (12.9 %)	0.13
Estancia hospitalaria (días ± DE)	21.2 (± 18.9)	14.9 (± 12.2)	0.063
Estancia en UCI (días ± DE)	11.0 (±17.6)	2.1 (5.5)	p<0.001
Fallecidos	9 (33.3%)	6 (9.6%)	0.006

Fuente: Expediente clínico.

Tabla 5: Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes colonizados por *Enterobacteriaceae* portadoras de genes resistentes a carbapenem.

Factores de riesgo	Carba R Fallecidos	Carba R No fallecidos	Valor de p
N°	9	18	
Edad ≥ 50 (años)	4 (44.4%)	3 (16.6%)	0.17
Edad (Años \pm DE)	47.3 (\pm 18.8)	33.1 (\pm 17.5)	0.06
Masculino	5 (55.5%)	13 (72.2 %)	0.42
Patología quirúrgica al ingreso	4 (44.4%)	15 (83.3 %)	0.07
Patología médica al ingreso	5 (55.5 %)	3 (16.6 %)	0.07
Estancia previa en UCI	1 (11.1 %)	3 (16.6 %)	1.00
Hospitalización previa último año	8 (88.8 %)	8 (44.4 %)	0.04
Exposición a carbapenémicos en los últimos 3 meses	6 (66.6%)	9 (50.0%)	0.68
Exposición a antimicrobianos en los últimos 14 días	9 (100%)	15 (83.3%)	0.52
Choque al ingreso	5 (55.5%)	4 (22.2 %)	0.10
Dispositivos invasivos al ingreso	8 (88.8%)	9 (50.0 %)	0.09
qSOFA al ingreso ≥ 2 puntos	7 (77.7%)	4 (22.2%)	0.01
Alguna comorbilidad	8 (88.8%)	8 (44.4%)	0.04
Estancia en uci (días \pm DE)	15.4 (\pm 23.4)	8.8 (\pm 14.3)	0.37
Estancia hospitalaria (días \pm DE)	21.4 (\pm 21.6)	21.1 (\pm 18.0)	0.96

Fuente: Expediente clínico.

Tabla 6. Factores que demostraron asociación para mortalidad en los pacientes colonizados por Gram negativo que expresan genes resistentes a carbapenem.

Factores de riesgo	RM	IC95	Valor de p
Hospitalización previa	10.0	1.02-97.50	0.04
qSOFA al ingreso ≥ 2 puntos	12.2	1.78-83.94	0.01
Alguna comorbilidad	10.0	1.02-97.50	0.04

Fuente: Expediente clínico.

Anexo. Ficha de recolección de datos:

Título: Factores de riesgo asociados a colonización de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas detectado por método molecular en pacientes que ingresan al Hospital Dr. Fernando Vélaz Paiz en el período comprendido de enero 2019 – Octubre 2020.

Sección: 1 Expediente: _____

Sección: 2 Prevalencia

Carba R positivo: Si _____ No _____

Gen detectado: Gen detectado: NDM, KPC, VIM, OXA 48, IMP, IMI.

Sección: 3 Evolución clínica

Tipo de patología: Médica _____ Quirúrgica _____

Tiempo hasta el dx de Carba R positivo: _____

Ingreso a UCI: Si: _____ No: _____ # días _____

Ventilación mecánica: Si: _____ No: _____

Días de estancia hospitalaria _____

Fallecido: Si: ____ No: ____

Sección: 4. Factores de riesgo

4.1 Características individuales

Edad: _____ Sexo: _____

Procedencia de traslado: _____

Estancia previa en UCI: Si: _____ No: _____

Hospitalización previa: últimos 3 meses _____ último año _____

Exposición a carbapenem en los últimos 3 meses: Si: _____ No: _____

Uso de terapia antimicrobiana en los últimos 14 días: Si: ____ No: ____

Choque séptico al ingreso: Si: _____ No: _____

Uso de dispositivos invasivos: Si: _____ No: _____

Escala pronóstica al ingreso: qSOFA al ingreso: _____

Alguna comorbilidad: Si _____ No _____

Anexo 2. Matriz de operacionalización de las variables.

Objetivo General: Conocer los factores de riesgo asociados a colonización de <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de carbapenemas detectado por método molecular en pacientes que ingresan al Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz en el período comprendido de enero 2019 – Octubre 2020.							
Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables Dimensiones	Variable Operativa indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información		Tipo de Variable Estadística	Categoría Estadística
				Ficha de Recolección (Exp.)	Cuasi Experimento (Exp.)		
Objetivo Específico 1 Determinar la prevalencia de <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de carbapenemas detectado por método molecular	Prevalencia de <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de carbapenemas detectado por método molecular.	1.1 Prevalencia	1.1.1 Tasa de prevalencia	XXX		Cuantitativa continua	Cálculo de prevalencia mediante la fórmula :# casos en un periodo/ población total
		1.2 Tipo de Gen detectado	1.2.1 Gen detectado: NDM KPC VIM OXA 48 IMP IMI	XXX		Cualitativa discreta	Si No
Objetivo Específico 2 Identificar sitios de procedencia de pacientes colonizados por bacilos Gram negativos que expresan genes de resistencia a carbapenem.	Sitios de procedencia de pacientes colonizados por bacilos Gram negativos que expresan genes de resistencia a carbapenem.	2.1 Sitios de procedencia	2.1.1 Procedencia del traslado	XXX		Cualitativa discreta	Municipio de donde fue referido.
Objetivo Específico 3 Identificar los factores de riesgo	Factores de riesgo asociados a la colonización	4.1 Factores de riesgo	4.1.1 Características individuales. Edad en años Sexo	XXX XXX		Cuantitativa discreta	Edad en años Masculino

asociados a la colonización de <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de carbapenemasas.	de <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de carbapenemasas.		<p>4.1.2 Estancia previa en UCI</p> <p>4.1.3 Hospitalización previa: últimos 3 meses último año</p> <p>4.1.4 Exposición a carbapenem en los últimos 3 meses ó último año</p> <p>4.1.5 Uso de terapia antimicrobiana en los últimos 14 días</p> <p>4.1.6 Choque séptico al ingreso</p> <p>4.1.7 Uso de dispositivos invasivos</p> <p>4.1.8 Escala pronóstica al ingreso qSOFA</p> <p>4.1.9 Presencia de alguna comorbilidad</p>	<p>XXX</p> <p>XXX</p> <p>XXX</p> <p>XXX</p> <p>XXX</p>		<p>Cualitativa nominal</p> <p>Cualitativa discreta</p> <p>Cualitativa discreta</p> <p>Cualitativa discreta</p> <p>Cualitativa discreta</p> <p>Cuantitativa continua</p> <p>Cualitativa discreta</p>	<p>Femenino</p> <p>Si No</p> <p>Si No</p> <p>Si No</p> <p>Puntaje al ingreso</p> <p>Si No</p>
<p>Objetivo Específico 4</p> <p>Describir el desenlace clínico de los pacientes colonizados por <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de</p>	<p>Describir el desenlace clínico de los pacientes colonizados por <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de</p>	<p>3.1 Desenlace clínico</p>	<p>3.1.1 Tipo de patología Medica Quirúrgica</p> <p>3.1.2 Tiempo hasta el dx de Carba R positivo</p> <p>3.1.2 Ingreso a UCI</p>	<p>XXX</p> <p>XXX</p> <p>XXX</p> <p>XXX</p>		<p>Cualitativa discreta</p> <p>Cuantitativa discreta</p> <p>Cuantitativa discreta</p> <p>Cualitativa discreta</p>	<p>Si No</p> <p>Tiempo en horas</p> <p>Si No</p>

<i>riaceae</i> productoras de carbapenema- sas	carbapenema- sas		2.1.6 Ventilación mecánica 3.1.3 Días de estancia en UCI 3.1.4 Días de estancia hospitalaria 3.1.5 Tipo de egreso	XXX		Cualitativa discreta Cuantitativa discreta Cuantitativa discreta Cualitativa nominal	Si NO Tiempo en días Tiempo en días Vivo Fallecido
Objetivo 5. Identificar factores asociados a mortalidad de pacientes colonizados por <i>Enterobacteri</i> <i>aceae</i> productoras de carbapenemas as.	Identificar factores asociados a mortalidad de pacientes colonizados por <i>Enterobacteri</i> <i>aceae</i> productoras de carbapenemas as.	5.1 Factores asociados a mortalidad.	5.1.1 Características individuales. Edad en años Sexo 5.1.2 Estancia previa en UCI 5.1.3 Hospitalización previa: últimos 3 meses último año 5.1.4 Exposición a carbapenem en los últimos 3 meses ó último año 5.1.5 Uso de terapia antimicrobiana en los últimos 14 días 5.1.6 Choque séptico al ingreso 5.1.7 Uso de dispositivos invasivos 5.1.8 Escala pronostica al ingreso	XXX XXX XXX XXX XXX		Cuantitativa discreta Cualitativa nominal Cualitativa discreta Cualitativa discreta Cualitativa discreta Cuantitativa continua Cualitativa discreta	Edad en años Masculino Femenino Si No Si No Si No

			qSOFA 4.1.9 Presencia de alguna comorbilidad				Puntaje al ingreso Si No
--	--	--	---	--	--	--	--------------------------------