

# Mortalidad y desenlaces clínicos en pacientes críticamente enfermos con infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de alta complejidad en Bogotá, Colombia

Fabio Andres Varón<sup>1,2</sup>, Ana Maria Uribe<sup>1,3,\*</sup>, Jonathan Orlando Palacios<sup>4,5</sup>, Efraín Guillermo Sánchez<sup>1,6</sup>, Deimer Gutiérrez<sup>7</sup>, Katherine Carvajal<sup>4,8</sup>, Santiago Cardona<sup>4,9</sup>, Ivan Enrique Noreña<sup>10</sup>

## Resumen

**Introducción:** Los microorganismos capaces de producir carbapenemasas vienen incrementándose a nivel mundial y se han convertido en un problema de salud pública global. En Colombia actualmente la resistencia a carbapenémicos en las unidades de cuidado intensivo está aumentando y se desconoce su impacto en desenlaces clínicos.

**Objetivos:** Determinar las características demográficas, clínicas, y los desenlaces de los pacientes adultos en estado crítico con infección por microorganismos productores de carbapenemasas en una unidad de cuidado intensivo polivalente de una institución de alta complejidad.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, incluyendo pacientes con infección por bacterias resistentes a carbapenémicos, ingresados a la unidad de cuidado intensivo entre el 1 de Enero de 2014 y el 1 de Enero de 2018. Se excluyeron los pacientes colonizados. Se evaluaron complicaciones clínicas, estancia en UCI y hospitalaria, así como la mortalidad en UCI y hospitalaria.

**Resultados:** Se incluyó 58 pacientes. La mortalidad global fue de 67,2%, de los cuales 55,17% murió durante su estancia en la unidad de cuidado intensivo y 12,06% en hospitalización. La mediana de estancia en la unidad de cuidado intensivo fue de 18 días (RIQ 4-28). La causa más frecuente de mortalidad fue choque séptico en 51% y las complicaciones más comunes fueron lesión renal aguda y delirium en un 55,2% y 43,1%, respectivamente. La mediana de estancia en la UCI fue de 18 días (RIQ 4-28).

**Conclusiones:** Las infecciones por bacterias resistentes a carbapenémicos en pacientes críticamente enfermos se relacionan con altas tasas de mortalidad, complicaciones y estancia prolongada en UCI

**Palabras claves:** Enterobacteriaceae Resistentes a los Carbapenémicos; Mortalidad; Morbilidad; Cuidados Críticos; Farmacorresistencia Microbiana; Colombia.

## Mortality and clinical outcomes in critically ill patients with carbapenemase-producing bacteria in a tertiary-care hospital in Bogotá, Colombia

### Abstract

**Introduction:** Microorganisms able to produce carbapenemasas are spreading worldwide and have become a concerning global public-health problem. In Colombia, the Gram-negative resistance to carbapenems at intensive care units is currently increasing and its impact on clinical outcomes is not well known.

**Objectives:** To determine the demographic, clinical characteristics and outcomes of critically ill adult patients with infection by carbapenemase producing bacteria in a polyvalent intensive care unit of a highly complex institution.

**Methods:** Single-center retrospective, descriptive observational study including critically ill adult patients infected by carbapenemase-producing bacteria and transferred to a polyvalent intensive care unit from January 1st 2014 to January 1st 2018. Known colonized patients were excluded. Clinical complications, ICU and in-hospital days of stay were evaluated, as ICU and in-hospital mortality.

**Results:** A total of 58 patients were included. Overall mortality was 67.2%, of which 55.17% died during their stay in the intensive care unit and 12.06% in hospitalization. The median stay in the intensive care unit was 18 days (IQR 4-28). The most frequent cause of death was septic shock in 51% and the most common complications were acute renal injury and delirium in 55.2% and 43.1%, respectively. The median stay in the ICU was 18 days (RIQ 4-28).

**Conclusions:** Infections caused by carbapenem-resistant bacteria in critically ill patients are associated with high mortality rates, complications and long stay in ICU.

**Keywords:** Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae; Mortality; Morbidity; Critical Care; Drug Resistance, Microbial; Colombia.

1 Unidad de Cuidado intensivo Medico, Fundación Neumológica Colombiana – Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.

2 Universidad de Navarra, Pamplona, España.  
<https://orcid.org/0000-0002-4000-6007>

3 Departamento de Investigación, Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá, Colombia.  
<https://orcid.org/0000-0001-6784-8186>

4 Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

5 <https://orcid.org/0000-0003-1989-7834>

6 <https://orcid.org/0000-0002-7077-2239>

7 Departamento de Farmacia. Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia  
<https://orcid.org/0000-0003-4935-6377>

8 <https://orcid.org/0000-0002-0420-8867>

9 <https://orcid.org/0000-0002-9693-3248>

10 Unidad de Infectología, Fundación cardioinfantil. Bogotá, Colombia.  
<https://orcid.org/0000-0001-5092-2589>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [auribe@gmail.com](mailto:auribe@gmail.com), [auribe@neumologica.org](mailto:auribe@neumologica.org)  
Unidad de Cuidado intensivo Medico - Departamento de Investigación, Fundación Neumológica Colombiana. Carrera. 13 B # 161 – 85. Bogotá, Colombia. Phone: +57 3158708163

Recibido: 14/11/2019; Aceptado: 28/06/2020

Cómo citar este artículo: F.A. Varón, *et al.* Mortalidad y desenlaces clínicos en pacientes críticamente enfermos con infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de alta complejidad en Bogotá, Colombia. Infectio 2021; 25(1): 16-21

## Introducción

Las carbapenemasas son enzimas bacterianas capaces de hidrolizar antibióticos betalactámicos extendiendo su resistencia a los carbapenémicos<sup>1</sup>. En los últimos años, el creciente incremento de microorganismos capaces de producir carbapenemasas se ha convertido en un problema de salud pública mundial<sup>2</sup>. En Colombia actualmente la resistencia a carbapenémicos en las unidades de cuidado intensivo asciende a 14,6% para *Klebsiella pneumoniae*, 38,8% para *Pseudomonas aeruginosa* y supera el 50% para *Acinetobacter baumannii* mostrando un panorama preocupante<sup>3</sup>.

Desde sus primeras descripciones, las infecciones por bacterias resistentes a carbapenémicos se han asociado con aumento en la mortalidad<sup>4,5</sup>, permaneciendo sin cambios a lo largo del tiempo, como lo señalan reportes más recientes que describen mortalidad superior al 41% en los centros con mayor experiencia<sup>6</sup>, exponiendo que no se cuenta con terapias antibióticas efectivas y hay falencia en los métodos diagnósticos que permitan implementar intervenciones terapéuticas más tempranamente. A su vez, las infecciones por bacterias resistentes a carbapenémicos se han asociado con aumento de la estancia hospitalaria, en la unidad de cuidado intensivo (UCI) e incremento en los costos de la atención<sup>7</sup>. Incluso la colonización se ha relacionado con un aumento de mortalidad en pacientes en UCI (HR: 1.79; 95% IC, 1.31–2.43)<sup>8</sup>.

Existe poca información sobre el impacto en mortalidad y otros desenlaces clínicos en pacientes críticamente enfermos de manera universal. El objetivo de este estudio es determinar las características demográficas, clínicas y los desenlaces de pacientes adultos en estado crítico con infección por microorganismos productores de carbapenemasas en una UCI polivalente de una institución de alta complejidad.

## Materiales y métodos.

Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo, incluyendo todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo Médico de la Fundación Neumológica Colombiana – Fundación Cardioinfantil ubicada en la ciudad de Bogotá, Colombia, entre el 1 de Enero de 2014 y el 1 de Enero de 2018, con evidencia de infección y aislamiento microbiológico de bacterias productoras de carbapenemasas confirmado en hemocultivos, secreción orotraqueal (SOT), cultivo de lavado broncoalveolar (BAL) y urocultivo. Para los pacientes con múltiples episodios de infecciones por gérmenes productores de carbapenemasas se tomó en cuenta el primer episodio. Se excluyeron todos los pacientes en quienes se consideró los aislamientos como colonización. Para definir un microorganismo productor de carbapenemasas se utilizó BactAlert/ Vitek 2 y con sensibilidad reportada Vitek 2 desde la plataforma WHONET, además la herramienta baLink para el análisis de los datos de susceptibilidad antimicrobiana, se realizó el test modificado de Hodge además de la prueba de ácido borónico, EDTA

y cloxacilina. Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana se analizaron según las guías del Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement (M100-S24)<sup>9</sup>.

La presunción de severidad de la enfermedad se realizó mediante la escala de SOFA(10) medida en el momento del diagnóstico de infección y a las 24h del mismo, mientras que el cálculo del APACHE II<sup>11</sup> se realizó a las 24 horas de ingreso a UCI. La información se recopiló de la base de datos de infecciones de la unidad de cuidado intensivo médico, una vez identificados los pacientes, se consultó la historia clínica electrónica y los registros en físico para recopilar toda la información. Los desenlaces evaluados fueron mortalidad en UCI y hospitalaria, requerimiento de soporte ventilatorio y días de ventilación mecánica.

El protocolo recibió el aval del comité de ética médica de la institución para su realización, código de aprobación 201811-23903. Fue una investigación sin riesgo, según los preceptos de la resolución 8430 del Ministerio de Salud de 1993, por lo cual no requirió firma de consentimiento informado.

## Análisis estadístico

Las características basales y demográficas se resumieron con descriptivos estándar; medias y desviaciones estándar para variables continuas. Las variables continuas con distribución no normal se describieron con mediana y rango intercuartílico. Se utilizaron porcentajes para variables categóricas. La evaluación de normalidad se hizo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El software utilizado fue spss V20.0.

## Resultados

Se incluyeron 58 pacientes, las características generales de la población se describen en la cuadro 1. La edad promedio fue de 59,5 años, las comorbilidades más frecuentes fueron enfermedad oncológica, enfermedad renal crónica y enfermedad respiratoria en un 31%, 20,7% y 19% respectivamente. Tanto los puntajes de SOFA y APACHE II a las 24 horas fueron altos, prediciendo una mortalidad entre el 40 y 55%; 82% de los pacientes requirieron soporte ventilatorio invasivo, con una mediana de 15 días de ventilación mecánica (RIQ: 4,5–26,2). La distribución de variables demográficas y severidad según lugar de aislamiento se encuentran en el cuadro 2.

En los desenlaces clínicos (cuadro 3) se encontró mortalidad hospitalaria en UCI de 55,17% y en sala general de 12.06%, para una mortalidad global de 67.2%. Además, 13,7% de los pacientes fallecieron antes de iniciar terapia antibiótica dirigida por reporte de cultivos. La causa más frecuente de mortalidad fue choque séptico en 51% de los casos y las complicaciones más comunes fueron lesión renal aguda y delirium en un 55,2% y 43,1% respectivamente. Por otra parte la mediana de estancia en la UCI fue de 18 días (RIQ: 4-28) y en sala general posterior a su egreso de 10 días (RIQ: 2-16).

**Cuadro 1.** Características generales de los pacientes críticamente enfermos con infección por bacterias productoras de carbapenemasas del año 2014 al 2018.

Característica	Total, población (n = 58)
Edad en años, mediana (RIQ) <sup>1</sup>	59,5 (49-71)
Femenino n (%)	20 (34,5)
Masculino n (%)	38 (65,5)
<b>Comorbilidad n (%)</b>	
Diabetes mellitus	10 (16,9)
Enfermedad respiratoria <sup>2</sup>	11 (19)
Enfermedad renal crónica <sup>3</sup>	12 (20,7)
Enfermedad neurológica <sup>4</sup>	9 (15,5)
Enfermedad oncológica <sup>5</sup>	18 (31)
Enfermedad autoinmune <sup>6</sup>	6 (10,3)
Trasplante <sup>7</sup>	8 (13,8)
<b>Puntajes de severidad al ingreso a UCI<sup>8</sup> mediana (RIQ)<sup>1</sup></b>	
SOFA 0 <sup>9</sup>	9 (5-12)
SOFA 24 <sup>9</sup>	10 (6-15)
APACHE II <sup>10</sup>	22 (15-28)
<b>Lugar de aislamiento microbiológico, n (%)</b>	
SOT - BAL <sup>11</sup>	29 (50) – 15 (25,9)
Urocultivo	15 (25,9)
Hemocultivos	27 (46,6)

\*1: RIQ: Rango intercuartílico

\*2: Enfermedad respiratoria: Incluye Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Asma, Enfermedades intersticiales

\*3: Enfermedad renal crónica: Incluye pacientes con TFG menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> previo a hospitalización.

\*4: Enfermedad neurológica: Incluye todo paciente con Glasgow menor o igual de 14 o focalización neurológica.

\*5: Enfermedad oncológica: Incluye todo paciente que ha recibido quimioterapia o radioterapia en el último año.

\*6 Enfermedad autoinmune: Incluye artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, enfermedad mixta del tejido conectivo.

\*7: Trasplante: Incluye trasplante renal, hepático, médula ósea o pulmonar.

\*8: UCI: Unidad de Cuidado Intensivo

\*9: SOFA: Sequential Organ Failure Assessment medido al ingreso y a las 24 horas

\*10: APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

\*11: SOT o BAL: Secreción orotraqueal o lavado broncoalveolar

Los microorganismos resistentes a carbapenémicos (figura 1) aislados fueron *K. pneumoniae* en 46,6%, *P. aeruginosa* en 36%, *E. coli* 6,6% y *Acinetobacter spp* en 10,6% de los aislamientos analizados. Por último, se realizó PCR en tiempo real de múltiples arreglos (Filmarray®) en un 10,2% e hisopado rectal en un 6,8% de los casos. En cuanto al uso de antibióticoterapia dirigida por antibiograma, no se utilizó monoterapia, la terapia combinada fue la más frecuentemente prescrita, siendo la combinación más común meropenem con colistina o fosfomicina en un 75,8%, asociándose a dicha combinación fosfomicina en 13,6% (cuando no hacía parte de la combinación de 2 medicamentos), tigeciclina en 10,3%, quinolonas en 10,3% y aminoglucósidos en 6,8% según la evaluación de cada caso. No se observó terapia dual o triple con doble carbapenémico. Por último el 100% de los pacientes que no recibieron terapia dirigida fallecieron, y la mortalidad de los pacientes con terapia combinada doble y triple fue de 62% y 55% respectivamente.

## Discusión

La mortalidad relacionada con infecciones por bacterias resistentes a carbapenémicos es alta, alcanzando en nuestra cohorte histórica 67,2%, superior a la mortalidad esperada por SOFA, APACHE II y reportes en la literatura(5–7), sin embargo, vale la pena aclarar que la población estudiada hace referencia únicamente a pacientes en estado crítico que requirieron ingreso a UCI y la comorbilidad más frecuente fue la enfermedad oncológica, seguida de enfermedad renal crónica y enfermedad respiratoria, lo cual hace pensar que el componente de inmunocompromiso y el impacto en otros sistemas pueden explicar dichos hallazgos. Nuestros resultados son concordantes con una publicación local que describió 45 pacientes oncológicos con infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, encontrando mortalidad intrahospitalaria de 64,5%, resaltando además, que únicamente el 62,2% de los pacientes de esa serie requirió manejo en UCI<sup>12</sup>.

Una de las cohortes más grandes reportadas es la literatura analizó 661 adultos con infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, encontrando mortalidad global de 41,1%, resaltamos, que únicamente 34,8% de estos pacientes requirió admisión a UCI<sup>6</sup>. Por otra parte en el análisis multivariado encuentran que la presencia de bacteriemia, choque séptico, puntaje de APACHE III mayor o igual a 15, enfermedad renal crónica, resistencia a colistina y la inadecuada terapia antibiótica empírica, se asocian con incremento de la mortalidad<sup>6</sup>, estas variables están presentes en muchos de los pacientes de nuestra cohorte; bacteriemia 46.6%, choque séptico como causa de muerte 51%, puntaje de APACHE II con mediana de 22 (RIQ 15-28), enfermedad renal crónica 20.7% e inadecuada terapia antibiótica empírica 13.7%.

En el escenario específico de resistencia a carbapenémicos en pacientes en UCI, un estudio retrospectivo de casos y controles, analizó los desenlaces de 88 pacientes críticos con bacteriemia por microorganismos multidrogoresistentes (MDR), documentó aumento de la mortalidad comparado con los controles (47.6% vs 19%, p=0,001)<sup>13</sup>, a su vez en otro estudio prospectivo de casos y controles, analizaron los desenlaces de 168 pacientes en estado crítico con bacteriemia por bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenémicos, encontrando que la sobrevivencia a los 30 días fue de 53.6% para los casos y 46.4% para los controles<sup>14</sup>.

La estancia en la UCI fue prolongada comparado a la mediana de estancia en UCI de nuestra institución (18 vs 5,05 días, respectivamente), a su vez, la mediana de estancia en hospitalización total fue de 22 días, comparado a la mediana de estancia en hospitalización de pacientes que adquirieron infecciones nosocomiales durante el mismo periodo de estudio de 8,26 días, infiriendo un incremento en costos de la atención, lo cual ha sido descrito en la literatura<sup>7</sup>.

En cuanto a los aislamientos microbiológicos encontrados, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Acinetobacter spp* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados, lo anterior es concordante con lo reportado en grandes registros nacionales,

**Cuadro 2.** Distribución de variables demográficas y severidad según lugar de aislamiento. Pacientes críticamente enfermos con infección por bacterias productoras de carbapenémicas del año 2014 al 2018

Lugar de aislamiento microbiológico	Edad (años), mediana (RIQ)*1	Sexo %		APACHE**4 media +/- DE*2	SOFA*5 media +/- DE*2	SOFA 24h*5 media +/- DE*2
		Mujer	Hombre			
SOT o BAL*3	62 (41-72)	27,6	72,4	23,21 +/- 7,7	9,41 +/- 4,4	10,39 +/- 5,06
Urocultivo	65 (57-77)	20	80	20,20 +/- 5,4	7,60 +/- 3,4	7,00 +/- 2,2
Hemocultivo	59 (51-71)	40,7	59,3	23,33 +/- 7,6	9,81 +/- 4,6	11,77 +/- 4,9

\*1: RIQ: Rango intercuartílico

\*2: DE: Desviación estándar

\*3: SOT O BAL: Secreción orotraqueal o lavado broncoalveolar

\*4: APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

\*5: SOFA: Sequential Organ Failure Assessment medido al ingreso y a las 24 horas

en Latinoamérica y en Europa<sup>3,15-18</sup>. Resaltamos el creciente número de aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, microorganismo que tiene resistencia reportada a carbapenémicos en Colombia en un 53,8%<sup>3</sup>, pudiendo llegar hasta 98% en pacientes con infección del tracto respiratorio críticamente enfermos<sup>19</sup>, con problemas asociados dados por el incremento de la producción de OXA-23 que dificulta su identificación fenotípica habitual en la ausencia de métodos moleculares, la producción de biopelícula<sup>20</sup> que facilita que permanezca en el entorno hospitalario y reportes locales de resistencia a Colistina<sup>21</sup>.

El principal microorganismo resistente a carbapenémicos en nuestra cohorte fue *K. pneumoniae*, coincidiendo con los resultados del estudio de vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana, resaltando en dicha publicación el incremento paulatino de la resistencia a ertapenem alcanzando 12,5% en los pacientes en terapia intensiva<sup>3</sup> y en segundo lugar encontramos a *P. aeruginosa* en quien en este mismo trabajo describen resistencia promedio a carbapenémicos del 32,4% en UCI<sup>3</sup> exponiendo la realidad de la situación de Colombia y la problemática a la cual nos estamos enfrentando.

Con respecto al tratamiento, en nuestra cohorte histórica, una vez tipificado el microorganismo, se instauró terapia combinada constituida por carbapenémicos y colistina, asociándose según el caso fosfomicina, quinolona, tigeciclina o aminoglucósidos, lo anterior de acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes<sup>22</sup> y reportes en la literatura, en donde se muestra que la terapia combinada se asocia con reducción de la mortalidad en comparación con la monoterapia<sup>5,6,14</sup>. Nosotros observamos, sin relevancia estadística, menor mortalidad con la terapia que combina 3 antibióticos con respecto a la terapia dual. Sin embargo, resaltamos que tanto en las publicaciones antes citadas, como en nuestro trabajo, la mortalidad persiste alta a pesar del uso de estos regímenes de antibióticos recomendados, lo cual denota la ausencia de terapia antibiótica efectiva y apropiada. Actualmente existen nuevas aproximaciones terapéuticas efectivas para este tipo de microorganismos como ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam, evarociclina, entre otros<sup>23</sup>, pero aún no están disponibles en varias partes del mundo, incluida Colombia, lo que hace necesario continuar con el uso de terapias combinadas basadas en los medicamentos descritos en nuestra cohorte.

**Cuadro 3.** Desenlaces y complicaciones de los pacientes críticamente enfermos con infección por bacterias productoras de carbapenemasas del año 2014 al 2018.

Desenlaces y complicaciones	Población total (N = 58) n (%)
Mortalidad global	39 (67,2)
Mortalidad en UCI*1	32 (55,17)
Mortalidad hospitalaria	7 (12,06)
Requerimiento de ventilación mecánica	48 (82)
Días de ventilación Mecánica, mediana (RIQ)*2	15 (4,5-26,2)
Días de estancia en UCI, mediana (RIQ)*2	18 (4-28)
Días de estancia en sala general posterior a egreso de UCI (RIQ)*2	10 (2-16)
Días de estancia en hospitalización total mediana (RIQ)*2	22(12-35)
Complicaciones:	
Delirium <sup>13</sup>	25 (43,1)
Lesión Renal Aguda*4	32 (55,2)
Lesión Renal Aguda con TRR*5	19 (32,8)
SDRA*6	6 (10,3)
Disfunción cardiaca por sepsis*7	12 (20,7)
Coagulopatía*8	16 (27,6)
Disfunción Hepática*9	20 (30,3)

\*1: UCI: Unidad de Cuidado Intensivo

\*2: RIQ: Rango intercuartílico

\*3: Delirium: Incluye todos los pacientes con CAM-ICU positivo.

\*4: Lesión renal aguda. Gasto urinario menor de 0.5cc/kg hora por 12 horas o elevación de creatinina mayor de 0.3 mg/dl

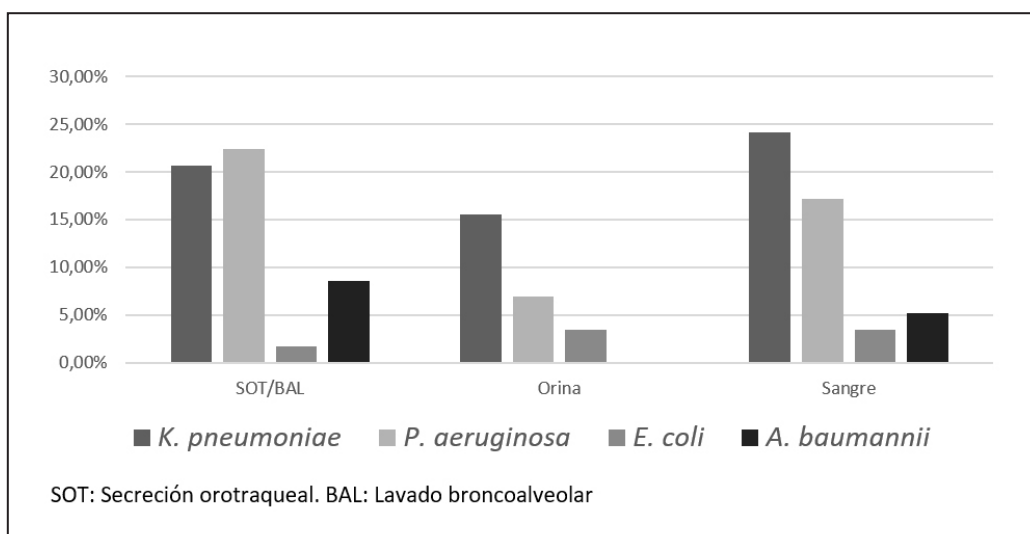
\*5: TRR: Terapia de reemplazo renal.

\*6: SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

\*7: Disfunción cardiaca por sepsis: Nueva alteración en ecocardiograma no conocida y no explicada por enfermedad isquémica del corazón, alteración valvular, cardiomiopatía por estrés.

\*8: Coagulopatía: INR mayor de 1.5, plaquetas menores de 50.000, fibrinógeno menor de 150 mg/dl acompañado de sangrado en cualquier sitio.

\*9: Disfunción hepática: Puntaje de Child Pugh B o C



**Figura 1.** Microorganismos productores de carbapenemasas por lugar de aislamiento en pacientes críticamente enfermos del año 2014 al 2018.

SOT: Secreción orotraqueal. BAL: Lavado broncoalveolar

Otro factor de suma trascendencia es el retardo en el inicio de terapia antibiótica dirigida por antibiograma, ya que 13,7% de los pacientes analizados en nuestro trabajo fallecieron sin inicio de terapia antibiótica apropiada y los demás, recibieron tratamiento adecuado una vez se tipificó el microorganismo, en promedio 48 horas después de la toma de cultivos, por lo anterior se plantea, que el retraso en el cubrimiento antibiótico puede estar relacionado con los desenlaces encontrados, como lo demuestra el aumento de la mortalidad por el inicio tardío de la terapia antibiótica en pacientes sépticos<sup>24</sup>. Lo anterior abre las puertas para la innovación e implementación de técnicas moleculares y microbiológicas que permitan un diagnóstico precoz. En nuestra cohorte solo se realizó Filmarray® en un 10,2% explicado por la reciente implementación de esta tecnología en nuestra institución.

Por último, se debe conocer la microbiología y perfiles de resistencia de cada UCI, con el fin de fortalecer medidas para prevenir la transmisión y propagación de bacterias MDR, realizar protocolos de terapia antibiótica empírica y dirigida, utilizar métodos de diagnóstico precoz, así como conocer el impacto en morbilidad y mortalidad, debido a la alta heterogeneidad interinstitucional e intrainstitucional. Por otra parte, la innovación y evaluación de nuevas moléculas con espectro para este tipo de bacterias MDR es una necesidad urgente con el fin de conocer el impacto en morbimortalidad y costos.

Las limitaciones de nuestro trabajo son el diseño del estudio, dado que es de carácter observacional y retrospectivo, así mismo el hecho de que solo fue realizado en un único centro limitando la validación externa de los datos. Por otra parte no se realizó evaluación genotípica de las carbapenemasas para evaluar cuáles son las enzimas circulando más frecuentes en nuestra institución. Sin embargo, la información recopilada constituye la base para estudios más extensos y de carácter molecular.

## Conclusiones

Las infecciones por bacterias resistentes a carbapenémicos en pacientes críticamente enfermos se relacionan con altas tasas de complicaciones clínicas, mortalidad intrahospitalaria y prolongación de estancia en UCI, por lo anterior se debe hacer énfasis en diversas medidas de control y prevención de la transmisión, el uso apropiado de antibióticos y la implementación de métodos de detección temprana con el fin de reducir el impacto de esta condición y el incremento de la resistencia bacteriana. Es necesario conocer los patrones de resistencia locales para que estas medidas sean dirigidas y apropiadas. La innovación y evaluación de nuevos antibióticos en este escenario clínico debe ser objetivo de investigaciones futuras.

## Agradecimientos

Fundación Neumológica Colombiana, grupo de investigación CINEUMO y Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que ha seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

**Conflictos de interés.** Los autores declaran que no existen conflictos de interés de ninguna índole

**Financiación.** Esta investigación fue financiada por la Fundación Neumológica Colombiana – Fundación Cardioinfantil y recursos propios de los investigadores.

## Referencias

1. Queenan AM, Bush K. Carbapenemasas: the Versatile B<sup>-</sup>Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):440–58. <https://doi.org/doi:10.1128/CMR.00001-07>
2. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance — the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057–98. [https://doi.org/doi:10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/doi:10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
3. Ovalle MV, Saavedra 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(4):473–85. <https://doi.org/doi:10.7705/biomedica.v34i2.3432>
4. Gasinik L, Edelsterin P, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman N. Risk Factors and Clinical Impact of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(12):1180–5. <https://doi.org/doi:10.1086/648451>
5. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase – Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):943–50. <https://doi.org/doi:10.1093/cid/cis588>
6. Tumbarello M, Treccarichi EM, Rosa FG De, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2133–43. <https://doi.org/doi:10.1093/jac/dkv086>
7. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Suppl 2):82–9. <https://doi.org/doi:10.1086/499406>
8. Dautzenberg MJD, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikos GL, et al. The Association Between Colonization With Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Overall ICU Mortality: An Observational Cohort Study. *Crit Care Med.* 2015;43(6):1170–7. <https://doi.org/doi:10.1097/CCM.0000000000001028>
9. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement (M100-S24). *Clin Lab Stand Inst.* 2014; <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=59202a0696b7e4d462166956&assetKey=AS%3A496054988533760%401495280134033.10>. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendon A De, Reinhart CK, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10.
11. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;12(10):818–29. PMID: 3928249. [https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1985/10000/APACHE\\_II\\_A\\_severity\\_of\\_disease\\_classification.9.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1985/10000/APACHE_II_A_severity_of_disease_classification.9.aspx)
12. Cuervo SI, Sánchez R, Gómez-rincón JC, Colmerares C, Osorio JP, Vargas MJ. Comportamiento de casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes con cáncer de un hospital de tercer nivel de Bogotá, D. C. *Biomedica.* 2014;34(Supl.1):170–8. <https://doi.org/doi:10.7705/biomedica.v34i0.1680>
13. Michalopoulos A, Falagas ME, Karatza DC, Alexandropoulou P. Epidemiologic, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in multiresistant gram-negative primary bacteremia of critically ill patients. *Am J Infect Control [Internet].* 2011;39(5):396–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2010.06.017>. <https://doi.org/doi:10.1016/j.ajic.2010.06.017>
14. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW. Impact of Combination Antimicrobial Therapy on Mortality Risk for Critically Ill Patients with Carbapenem-Resistant Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(7):3748–53. <https://doi.org/doi:10.1128/AAC.00091-15>
15. Hernández-gómez C, Blanco VM, Mota G, Correa A, Maya JJ, Cadena E De, et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica.* 2014;34(1):91–100. <https://doi.org/doi:10.7705/biomedica.v34i0.1667>
16. Ruiz SJ, Victor M, Quinn JP, Villegas M V. Current status of carbapenemas in Latin America. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(7):657–67. <https://doi.org/doi:10.1586/14787210.2013.811924>
17. Escandón-vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. Expert Review of Anti-infective Therapy The epidemiology of carbapenemas in Latin America and the Caribbean The epidemiology of carbapenemas in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther [Internet].* 2017;15(3):277–97. <https://doi.org/doi:10.1080/14787210.2017.1268918>
18. Grundmann H, Glasner C, Albigier B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andradević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* 2016;3099(16):1–11. [https://doi.org/doi:10.1016/S1473-3099\(16\)30257-2](https://doi.org/doi:10.1016/S1473-3099(16)30257-2)
19. Jain M, Sharma A, Sen MK, Rani V, Gaiind R, Suri JC. Phenotypic and molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolates causing lower respiratory infections among ICU patients. *Microb Pathog [Internet].* 2019;128:75–81. <https://doi.org/doi:10.1016/j.micpath.2018.12.023>
20. Costa DM, Johani K, Melo DS, Lopes LKO, Lima LKOL, Tipple AF V, et al. Biofilm contamination of high-touched surfaces in intensive care units: epidemiology and potential impacts. *Lett Appl Microbiol.* 2019;68(4):269–79. <https://doi.org/doi:10.1111/lam.13127>
21. García J, Robayo-Amortegui H, Escobar-perez J, Carrasco A et al. Bacteremia by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* isolate: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):141. <https://doi.org/doi:10.1186/s13256-019-2062-3>
22. 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. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(Suppl 3):iii2–iii78. <https://doi.org/doi:10.1093/jac/dky027>
23. Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. *Front Med.* 2019;6(April):1–10. <https://doi.org/doi:10.3389/fmed.2019.00074>
24. Liu VX, Fielding-singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(7):856–63. <https://doi.org/doi:10.1164/rccm.201609-1848OC>