



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

**Factores asociados a mortalidad en pacientes con infecciones por
bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos**

MODALIDAD DE GRADUACIÓN: TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA

HÉCTOR ORLANDO RIVERA VILLEGAS

TUTOR

DR. BERNARDO ALFONSO MARTINEZ GUERRA

DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., SEPTIEMBRE DE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

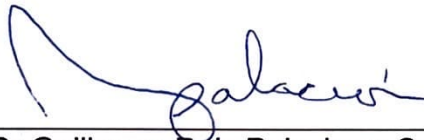
**Factores asociados a mortalidad en pacientes con infecciones por bacilos Gram
negativos resistentes a carbapenémicos**



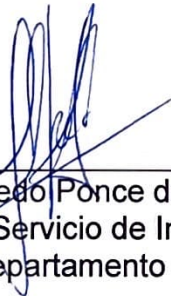
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr Guillermo Ruíz Palacios y Santos
Profesor Adscrito al Servicio de Infectología del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Infectología



Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño
Profesor Adscrito al Servicio de Infectología del INCMNSZ
Jefe del Departamento de Infectología



Dr. Bernardo Alfonso Martínez Guerra
Profesor Adscrito al Servicio de Infectología del INCMNSZ
Tutor de tesis de Infectología

ÍNDICE GENERAL

1.	Resumen.....	2
2.	Marco teórico.....	3
3.	Justificación.....	16
4.	Hipótesis y pregunta de investigación.....	17
5.	Objetivo	17
6.	Material y métodos.....	19
7.	Riesgo y beneficios derivados del estudio.....	24
8.	Resultados	24
9.	Discusión.....	38
10.	Conclusiones	41
11.	Referencias	42

1.1 RESUMEN

Introducción: Las infecciones causadas por bacterias resistentes a carbapenémicos se consideran una causa importante de morbilidad y mortalidad. Durante los últimos años la frecuencia de dichas infecciones se ha incrementado de manera progresiva, conllevando altos costos asistenciales y desenlaces clínicos desfavorables.

Hipótesis: Existen factores específicos asociados a mortalidad por todas las causas en pacientes con diagnóstico de infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos (BGNRC).

Pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores asociados a mortalidad por cualquier causa en pacientes con diagnóstico de infecciones por BGNRC?

Objetivo: Identificar los factores asociados a mortalidad por cualquier causa en pacientes con diagnóstico de infecciones por BGNRC.

Metodología: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por BGNRC en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) de enero del 2019 a abril del 2022. Se estableció como desenlace primario muerte por cualquier causa durante los primeros 90 días posteriores al diagnóstico de infección por BGNRC. Se realizó un modelo de riesgos proporcionales para identificar los factores asociados de manera independiente con el desenlace primario.

Resultados: Se obtuvieron 225 episodios de infecciones por BGNRC. Un total de 76 (33.8%) pacientes presentaron el desenlace primario. La infección de vías respiratorias y la sepsis abdominal fueron los tipos de infecciones más frecuentes. Las infecciones por *E. coli.*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* fueron las más frecuentes. En el análisis multivariado se observó que la edad, la presencia de inmunosupresión y la presencia de choque séptico al momento de la infección mostraron una asociación independiente con el desarrollo del desenlace primario. El haber recibido tratamiento apropiado se asoció de manera independiente a menor riesgo de presentar el desenlace primario.

Conclusiones: La presencia de edad avanzada, choque séptico al diagnóstico, inmunosupresión y no recibir tratamiento apropiado son factores asociados a mayor mortalidad a 90 días en pacientes hospitalizados con infecciones por BGNRC. Es necesario conocer dichos factores para implementar medidas preventivas y terapéuticas efectivas que mejoren los desenlaces de los pacientes.

Factores asociados a mortalidad en pacientes con infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos

2.1 MARCO TEÓRICO

Las infecciones causadas por bacterias resistentes a carbapenémicos se consideran una causa importante de morbilidad y mortalidad. Durante los últimos años, dichas infecciones se han incrementado de manera progresiva alrededor de mundo¹, constituyendo un reto diagnóstico y terapéutico, por lo que la resistencia a antimicrobianos de amplio espectro fue catalogada como una de las 10 amenazas a la salud global por parte de la Organización Mundial de la Salud en 2021, a la altura de otras amenazas mundiales como la pandemia de COVID-19 o la inequidad en salud².

2.2 CONCEPTOS Y DEFINICIONES RELEVANTES

Existen algunas definiciones en lo que respecta a resistencia a antibióticos que es necesario mencionar³:

- 1) Multidrogorresistente (MDR) se define como un aislado no susceptible a por lo menos un agente de 3 o más clases de antibiótico.
- 2) Extensamente drogorresistente (XDR) hace referencia a aislados microbiológicos no susceptibles a un antibiótico o más en todas las clases de antibióticos, a excepción de una o dos clases; por último,
- 3) Pan-drogorresistente (PDR) son bacterias no susceptibles a ninguno de los antibióticos disponibles.

Los antibióticos betalactámicos constituyen la piedra angular del tratamiento de múltiples infecciones dado el amplio espectro antimicrobiano que poseen y la gran diversidad de opciones disponibles en el mercado. Dichos antibióticos se caracterizan por inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana a través de su unión a diversas transpeptidasas conocidas “como proteínas de unión a penicilina”, PBPs por sus siglas en inglés, lo que genera la interrupción del paso final de la síntesis de peptidoglucanos, los cuales son esenciales para mantener la integridad de la pared celular⁴. Existen diversas clases de betalactámicos, entre los que se encuentran las penicilinas, cefalosporinas,

monobactámicos y carbapenémicos. En la medicina actual, los carbapenémicos tienen un papel fundamental en el tratamiento de las enfermedades infecciosas dado que poseen el espectro antimicrobiano más amplio de todos los betalactámicos, y en particular por su actividad contra bacterias anaerobias y bacilos Gram negativos (BGN); abarcando tanto *Enterobacteraceae* y algunos bacilos no fermentadores como *Pseudomonas*. Otra característica importante de los carbapenémicos es que conservan su actividad a pesar de la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que inhiben la acción de otros antibióticos de la misma clase, lo que resalta su utilidad en pacientes con factores de riesgo para organismos resistentes⁵.

Existen diversos mecanismos de resistencia bacteriana que generan una disminución en la actividad de los betalactámicos, entre los que se encuentran la hidrólisis enzimática por betalactamasas, modificación de porinas que impiden la entrada del antibiótico al espacio periplásmico, así como la expulsión del antibiótico mediante bombas de eflujo con selectividad y mecanismos de acción diversos. La hidrolización por betalactamasas constituye el mecanismo más común e importante de resistencia a betalactámicos en BGN, existiendo más de 2000 enzimas diferentes con características bioquímicas específicas⁶. Se han desarrollado dos sistemas de clasificación y categorización de las betalactamasas con base en la homología de la secuencia de aminoácidos (clasificación de Ambler)⁷ y en los sustratos de hidrolisis y perfil de inhibición (clasificación de Bush-Jacoby)⁸.

Las carbapenemasas son un grupo particular de betalactamasas que confieren resistencia a múltiples betalactámicos incluido alguno o varios carbapenémicos. Dentro de la clasificación de Ambler, las podemos encontrar en los grupos A, B y D. Dichas enzimas constituyen el principal mecanismo de resistencia a carbapenémicos en BGN. La carbapenemasa del grupo A que tiene la mayor relevancia desde el punto de vista clínico es la “carbapenemasa de *K. pneumoniae*” o KPC, enzima dependiente de serina con múltiples variantes que confiere resistencia a la mayoría de los betalactámicos, incluyendo los carbapenémicos. Si bien clásicamente su presencia se asocia a la bacteria *Klebsiella pneumoniae*, su secuencia genética reside en plásmidos transmisibles, de tal forma que puede ser transmitida a otros géneros y especies bacterianas tales como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, etc.^{9,10}. Las carbapenemasas pertenecientes al grupo B de la clasificación de Ambler se conocen como metalo-

betalactamasas (MBL) debido a la utilización de iones de zinc para su adecuado funcionamiento. Entre las MBL se encuentran las enzimas NDM-1, IMP, VIM, SIM, entre otras. Es importante destacar, por las implicaciones terapéuticas, que a diferencia de otros fármacos tales como ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam y meropenem-vaborbactam, el aztreonam conserva su efectividad en la presencia de MBL¹¹. Las MBL cuentan con características particulares entre las que se encuentran la resistencia a tratamientos con inhibidores de betalactamasas y el hecho de que confieren resistencia a la gran mayoría todos los betalactámicos¹². Por último, en lo que respecta a las carbapenemasas de clase D se encuentran las llamadas tipo-OXA, nombradas así por su afinidad para hidrolizar oxacilina. Dichas enzimas constituyen un grupo heterogéneo con diferente espectro de resistencia a carbapenémicos y con una distribución heterogénea entre diversas especies bacterianas, siendo OXA-48 y sus variantes las más frecuentes en este grupo¹³.

Diversos fármacos requieren ingresar al espacio intracelular o al espacio periplásmico de los BGN para ejercer su efecto. La reducción en la concentración intracelular bacteriana de los antibióticos constituye uno de los mecanismos de resistencia más importantes en los BGN no fermentadores de glucosa. Dicho efecto se logra mediante la reducción o alteración de los canales de porinas, o por la presencia de bombas de eflujo que activamente expulsan a los antibióticos del espacio periplásmico¹⁴. Se han descrito múltiples clases de porinas, las cuales difieren en su estructura, mecanismo de acción y selectividad¹⁵. En *P. aeruginosa*, la porina OprD es utilizada por los betalactámicos para ingresar al espacio intracelular. La disminución o mutación de dicha estructura es uno de los mecanismos más comunes que confieren resistencia adquirida a los carbapenémicos, en particular a imipenem¹⁶. Por otro lado, mutaciones adquiridas que confieren incremento en la función de las diversas bombas de eflujo del tipo MexAB, las cuales son transportadores transmembranales, contribuyen a la aparición de resistencia a múltiples betalactámicos, tales como meropenem, piperacilina/tazobactam y ceftazidima^{16,17}.

2.3 IMPORTANCIA CLÍNICA DE LOS BACILOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS

Con base en lo comentado previamente, los carbapenémicos constituyen una alternativa terapéutica eficaz para organismos multidrogorresistentes (MDR), por lo que la

diseminación de patógenos resistentes a los mismos constituye una amenaza grave para los sistemas de salud. Las infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a los carbapenémicos (BGNRC) se asocian a peores desenlaces clínicos y mayores costos asistenciales.

Diversos estudios han constatado un aumento progresivo a nivel global de la incidencia de los BGNRC en las 2 últimas décadas^{18,19}, con reportes de brotes hospitalarios alrededor del mundo. Sin embargo, cabe mencionar que la distribución global es heterogénea a nivel regional y nacional, por lo que los programas de vigilancia epidemiológica son fundamentales para conocer la epidemiología local de cada comunidad y centro hospitalario. En nuestro centro hospitalario, previo a 2019, se documentó en un estudio retrospectivo que el mecanismo de resistencia a carbapenémicos más frecuente en BGNRC era la carbapenemasa tipo OXA-48 (70%), seguido de betalactamasas de tipo A (28%)²⁰. A nivel regional, se ha constatado que la carbapenemasa más frecuente en BGN en México y Latinoamérica es KPC, mostrando desde 2006 un incremento exponencial en algunas regiones como Brasil²¹. Con base en los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis realizados en 2017, dentro de los factores más frecuentemente asociados a la presencia de BGNRC se encuentran el uso y presencia de dispositivos médicos, el antecedente de uso de carbapenémicos, procedimientos médicos invasivos, admisión en terapia intensiva y la presencia de comorbilidades²².

El aumento progresivo en el número casos de infecciones por BGNRC se ha asociado un mayor número de defunciones y mayor carga de enfermedad en los pacientes afectados por dichos patógenos²³. En algunos estudios relacionados a bacteriemia por *Enterobacteriaceae*, se ha encontrado una mortalidad de hasta el 50% en aquellos con infecciones por especies resistentes a carbapenémicos, siendo la presencia de carbapenemasas un factor independiente asociado a mortalidad^{24,25}. Se ha reportado mayor mortalidad en pacientes con infecciones por BGNRC portadores de carbapenemasas que en aquellos con infecciones por BGNRC no portadores de carbapenemasas (32 vs 13%)²⁶. Existen estudios recientes que demuestran un aumento en la mortalidad por cualquier causa en pacientes hospitalizados con infecciones por *P. aeruginosa* MDR²⁷; la resistencia a carbapenémicos por sí misma también confiere mayor riesgo de muerte en dichas infecciones. Lo anterior se debe a una mayor probabilidad de recibir tratamiento antibiótico inapropiado y la asociación de múltiples comorbilidades en dichos pacientes²⁸. En un

metaanálisis realizado en 2019 con el objetivo de valorar la prevalencia global y la mortalidad asociada a neumonía intrahospitalaria y asociada a la ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii* MDR, la mortalidad global fue de 42%, siendo México uno de los países con mayor prevalencia de *A. baumannii* MDR²⁹. Otro metaanálisis realizado en 2014 reportó mayor mortalidad, gravedad y frecuencia de tratamiento inapropiado en pacientes con *A. baumannii* MDR al comparar con aquellos que padecían infecciones por cepas susceptibles. En dicho estudio no fue posible dilucidar el efecto de una enfermedad más grave o antibioticoterapia inapropiada sobre la mortalidad³⁰. En diversos estudios retrospectivos realizados en pacientes con infecciones por BGNRC se han encontrado diversos factores clínicos asociados a mayor mortalidad, entre los que se encuentran el uso de antibioticoterapia inapropiada, un mayor puntaje en las escalas predictoras de mortalidad (APACHE), índice de Charlson >3, edad avanzada, neutropenia grave secundaria a quimioterapia y choque séptico^{31,32,33}. Del mismo modo, en un estudio prospectivo sobre factores asociados a mortalidad en pacientes con infecciones por BGNRC, se encontró que la inmunosupresión asociada a una edad mayor a 50 años y enfermedad renal crónica fue un factor independiente de mortalidad en la población estudiada³⁴. Respecto a los factores de riesgo encontrados específicamente en pacientes con infecciones por *Enterobacteriaceae*, algunos estudios retrospectivos han reportado que la presencia de choque séptico, falla cardíaca, EPOC, enfermedad renal crónica, diabetes, inicio tardío de tratamiento apropiado, la presencia de neutropenia y ventilación mecánica se asocian a mayor mortalidad^{35,36}.

Cabe destacar que como consecuencia de la gravedad de las infecciones ocasionadas por BGNRC existe un mayor costo asistencial derivado de las mismas, con importantes implicaciones para el sistema de salud. Es difícil estimar el costo atribuible a dichas infecciones dado que suelen ocurrir en pacientes con comorbilidades o como complicaciones de otros procesos patológicos, teniendo además una gran variabilidad geográfica e interhospitalaria. Existen algunos estudios que han estimado la carga económica asistencial que conlleva la presencia de dichas infecciones. Con base en lo estimado por un modelo realizado en E.U.A en 2017, se calcula que el costo promedio hospitalario de un episodio único de infección por BGNRC oscila entre los 22,484 y los 66,031 dólares americanos (USD, por sus siglas en inglés)³⁷, de tal forma que el costo estimado es superior a muchas enfermedades crónicas y agudas. En otro estudio retrospectivo realizado en el mismo país que analizó el costo atribuible a las infecciones por

BGNCR, se reportaron gastos hospitalarios mayores en al comparar con aquellos cuadros causados por organismos susceptibles. Los costos podrían ser tan altos como 81,574 USD por episodio, con un costo promedio mayor en neumonías intrahospitalarias³⁸.

Es fundamental resaltar el gran impacto clínico y económico de las infecciones por organismos MDR. Es necesario aumentar la cantidad de recursos destinados a disminuir la incidencia de infecciones por BGNRC y optimizar los costos hospitalarios por medio de herramientas específicas tales como los programas de uso racional de antibióticos.

2.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA DETECCIÓN DE CARBAPENEMASAS

La capacidad para distinguir organismos que son resistentes a carbapenémicos por mecanismos distintos a carbapenemasas es de suma relevancia, ya que existen implicaciones terapéuticas importantes a tomar en cuenta con base en el mecanismo de resistencia implicado, y se requieren de medidas de aislamiento y de control epidemiológico para evitar su rápida diseminación³⁹. Existen distintos métodos diagnósticos disponibles para la identificación de resistencia a los carbapenémicos. Se han reportado diferencias relevantes en el desempeño de cada uno de los métodos existentes.

Con base en lo establecido por el **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)** en su reporte del 2021⁴⁰, se sugiere la realización de pruebas la detección de carbapenemasas en aislados correspondientes a *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas* cuando presenten concentraciones mínimas inhibitorias consistentes con ausencia de susceptibilidad con base en los puntos de corte establecidos. En el caso de *Enterobacteriaceae*, las pruebas deben de realizarse cuando se reporten concentraciones mínimas inhibitorias de ertapenem, imipenem o meropenem ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$. El diagnóstico de resistencia puede realizarse mediante métodos moleculares o pruebas fenotípicas. La apropiada selección del tipo de prueba a utilizar depende de múltiples factores, entre los que se encuentran la prevalencia local de carbapenemasas, la carga de trabajo del laboratorio implicado, el costo, equipo disponible, el microorganismo estudiado, el tiempo de espera de los resultados, entre otros ⁴¹.

Las **pruebas fenotípicas** de detección de carbapenemasas utilizan múltiples ensayos. Algunos ensayos determinan la resistencia de acuerdo con desarrollo de colonias

bacterianas en presencia de un antibiótico determinado, mientras que otros consisten en la detección de productos derivados de la hidrólisis de antibióticos por carbapenemasas. Existen además pruebas de flujo lateral que detectan carbapenemasas a través del uso de anticuerpos específicos⁴². A continuación, se describen algunos métodos comúnmente utilizados:

- **Test de Hodge modificado:** consiste en la siembra de una estría de la cepa problema al margen de una caja de Petri con medio Müller-Hinton en la cual se ha sembrado previamente una cepa de *E. coli* control susceptible a carbapenémicos y se ha colocado un disco impregnado con carbapenémico. Dicha prueba se basa en la capacidad de las cepas productoras de carbapenemasas de disminuir la concentración local de carbapenémicos. Lo anterior permite que el aislado de *E. coli* susceptible a las carbapenemasas crezca sin inhibiciones alrededor de la estría de la cepa problema. Es una prueba fácil de realizar y de muy bajo costo. El tiempo de espera de resultados es de 18 a 24 horas⁴³. Esta prueba detecta resistencia a carbapenémicos en Enterobacterales con una sensibilidad (Se) del 95% y una especificidad (Sp) del 91%. La prueba presenta falsos positivos en presencia de BLEE, betalactamasas Amp-C y mutaciones de porinas. Por otro lado, se han reportado falsos negativos en presencia de MBL. Actualmente CLSI no recomienda la realización rutinaria de la prueba.
- **Test Carba NP:** esta prueba detecta la presencia de carbapenemasas midiendo la hidrólisis *in vitro* de imipenem en una suspensión de colonias bacterianas y se interpreta mediante cambios en la coloración de un indicador. La hidrólisis del imipenem genera la producción de un derivado carboxílico, que modifica el pH y produce un cambio de color en el indicador rojo fenol, tornándose de rojo a amarillo. Esta prueba es utilizada en Enterobacterales y *P. aeruginosa* con una Se del 84% y 98% y Sp del 100 y 98%, respectivamente. Se han reportado falsos negativos con enzimas tipo OXA-48. Dicha prueba requiere de la preparación manual de los reactivos o la compra de kits comerciales con todos los materiales disponibles. El tiempo de espera de resultados es de aproximadamente 30 minutos a 2 horas⁴⁴.
- **Método de inactivación de carbapenémicos (CIM)**⁴⁵: la prueba se realiza en Enterobacterales y *P. aeruginosa*. La prueba consiste en incubar una suspensión

de la cepa problema en presencia de un disco de meropenem de 10 µg durante 4 horas. En presencia de carbapenemasas, el meropenem será hidrolizado mientras que en ausencia de carbapenemasas, el disco de meropenem conservará su actividad. Posteriormente el disco de meropenem es removido y colocado en una placa con agar Mueller-Hinton sembrado con una cepa susceptible de *E. coli* (cepa control). Posterior a la incubación, la zona de inhibición puede ser medida. La ausencia de inhibición de la cepa control indica la presencia de una carbapenemasa. La prueba CIM tiene una Se de 94% y una Sp del 99-100%. Suele ser una prueba de bajo costo que utiliza materiales baratos y fáciles de conseguir, con un costo similar a la prueba de Hodge modificada. Tiene la ventaja de mejorar la detección de enzimas tipo-OXA-48. Se han descrito falsos positivos con cepas de *E. cloacae* hiperproductoras de Amp-C. El tiempo de espera de resultados es de 18 a 24 horas. Una ventaja de la prueba CIM es que se puede añadir un paso extra para diferenciar aquellas carbapenemasas dependientes de serina de aquellas dependientes de zinc añadiendo EDTA (prueba eCIM). El EDTA quelará el zinc de la solución, y en caso de que la cepa problema sea productora de metalo-betalactamasas, se producirá la inhibición de actividad hidrolítica de la carbapenemasa, permitiendo que el disco de meropenem no sea hidrolizado de forma eficiente⁴¹.

- **Inmunoensayos de flujo lateral:** estos métodos basados en anticuerpos permiten la identificación de uno o varios tipos de carbapenemasas, tales como NDM, IMP, VIM, OXA-48 y KPC. Posterior al aislamiento microbiológico en un medio de cultivo sólido, se extrae una colonia única y se suspende en un buffer de extracción a partir del cual se introduce la muestra en un cassette. Los resultados pueden ser interpretados en 15 minutos desde la colocación de la muestra y se muestran como bandas visibles que indican un resultado positivo. Existen diversos ensayos disponibles los cuales tienen una Se del 100% y una Sp del 95%. A su vez, una de las ventajas respecto a otras pruebas es que puede detectar y reportar dos diferentes tipos de carbapenemasas en caso de que se encuentren presentes en un mismo aislado, sin haberse encontrado reacciones cruzadas en los diversos estudios realizados^{46,47}. Estos ensayos suelen ser utilizados en *Enterobacteriaceae* y se han reportado resultados falsos positivos con algunas enzimas tipo-OXA que no tienen actividad de carbapenemasa. No existen ensayos costo-beneficio reportados.

- **MALDI-TOF MS:** se han encontrado dos métodos relevantes de espectrometría de masas para la identificación de carbapenemasas. El primero consiste en la detección de productos de degradación de carbapenemasas, incubando los extractos de proteínas bacterianas en un sustrato con carbapenémico. Otro método consiste en la detección de un pico de proteína asociado a un plásmido que porta genes conocidos de carbapenemasas. A pesar de lo prometedor de estos métodos por su practicidad y rapidez, aun no existen procedimientos estandarizados para su replicación en todos los laboratorios. Estos métodos han sido estudiados en Enterobacterales, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Se ha reportado Se de 77 a 100% y Sp de 94 a 100%, con un tiempo de espera de 4 horas aproximadamente. Cabe destacar que se han reportado dificultades para detectar enzimas tipo-OXA-48^{48,49}.

Respecto a los métodos moleculares de detección de carbapenemasas, la identificación se puede realizar por diversos ensayos, tales como reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) o microarreglos de DNA que detectan diferentes tipos de enzimas al mismo tiempo⁵⁰. Muchos de estos ensayos se han enfocado en la detección del gen que codifica la enzima KPC. Existen múltiples ensayos que en general muestran un buen rendimiento diagnóstico. Se han desarrollado múltiples estudios de biología molecular para otras carbapenemasas, tales como VIM, KPC, IMP, NDM y OXA-48. Un estudio publicado en 2013 realizó ensayos de PCR múltiple con el objetivo de detectar carbapenemasas en hisopados rectales, comparando sus resultados con 2 pruebas fenotípicas estándar. Se reportó, una Se de 94% y una Sp del 100%, con un valor predictivo negativo (VPN) de 94% y 100% de valor predictivo positivo (VPP)⁵¹. Un estudio realizado en 2011 demostró que los ensayos basados en PCR pueden ayudar en el inicio del tratamiento antibiótico apropiado temprano, ahorrando de 24 a 48 al comparar con métodos fenotípicos convencionales que involucran incubación por 18 o más horas⁵². Los métodos moleculares tienen el beneficio de reportar resultados de manera más rápida que la mayoría de las pruebas fenotípicas que involucran incubación. Lo anterior conlleva la posibilidad de iniciar tratamiento adecuado e implementación de medidas de control epidemiológico de forma temprana. El rendimiento diagnóstico las vuelve el estándar de oro para la detección de carbapenemasas. Una desventaja de la PCR es que únicamente detecta genes conocidos con iniciadores preestablecidos⁵³. Adicionalmente, el acceso a infraestructura para realizar ensayos de biología molecular podría representar una limitante

en su uso. Se han reportado falsos positivos en paciente con infecciones resueltas que traduce la presencia de material genético residual en las muestras biológicas analizadas.

2.5 TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR BGNRC

Mientras la emergencia de resistencia a carbapenémicos continúe aumentando, es necesario incrementar el desarrollo e investigación de nuevas opciones terapéuticas. Existen algunas alternativas de tratamiento para BGNRC que es importante conocer. Existen pocos ensayos clínicos de las distintas alternativas de tratamiento y la mayoría de los estudios disponibles son cohortes observacionales o reportes de caso. Asimismo, algunos ensayos clínicos existentes poseen limitaciones metodológicas que se deben de tomar en cuenta.

2.5.1 Nuevos fármacos con actividad contra BGNRC

- **Ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI):** es una cefalosporina antipseudomónica combinada con un inhibidor de betalactamasa no betalactámico. El avibactam se une de forma reversible a betalactamasas de clase A incluyendo KPC y GES, así como betalactamasas de clase C y algunas oxacilinasas (OXA-48). No tiene actividad contra especies de *Acinetobacter*, carbapenemasas de clase B, ni bacterias con sobreproducción de bombas de eflujo o mutaciones en porinas⁵⁴. Actualmente se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas, neumonía intrahospitalaria/asociada al ventilador por BGN susceptibles e infección de vías urinarias complicada. Si bien existe escasa evidencia respecto a la terapia de elección en BGNRC, la mayoría de los estudios publicados estudian el tratamiento con CAZ/AVI. Se ha evidenciado que presenta un mejor perfil de seguridad y mayor tasa de susceptibilidad comparado con polimixinas. En un estudio retrospectivo realizado en 2018 que comparó el uso de CAZ/AVI contra colistina en infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, se evidenció menor mortalidad a 30 días en los pacientes tratados con CAZ/AVI⁵⁵. Desafortunadamente, algunos estudios sugieren que el uso generalizado de este fármaco se ha asociado a un cambio epidemiológico en la prevalencia de las carbapenemasas de KPC, siendo estas sustituidas por MBL⁵⁶.

- **Ceftolozano/tazobactam (C/T):** consiste en una cefalosporina nueva con un inhibidor de betalactamasa. Es activo contra la mayoría de los BGN incluyendo *P. aeruginosa*. Se encuentra aprobado para su uso en infección de vías urinarias complicada, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía intrahospitalaria/asociada al ventilador por BGN susceptibles. Parte de su utilidad consiste en su notable actividad contra *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos⁵⁷. Se ha encontrado una disminución en su eficacia en pacientes con deterioro de la función renal (TFG < 50 ml/min)⁵⁸. El estudio ASPECT-NP realizado en 2019 comparó el uso de C/T contra meropenem como tratamiento de neumonía intrahospitalaria, encontrándose que dosis altas de C/T fueron no inferiores y bien toleradas⁵⁹.

- **Meropenem/vaborbactam (MEV):** este fármaco incluye una combinación de carbapenémico con un inhibidor de betalactamasa derivado del ácido borónico que inhibe a las enzimas del grupo A y C, sin mostrar actividad contra las del grupo B y D. Está aprobado para el tratamiento de infecciones de vías urinarias complicada por BGN susceptibles⁶⁰. El principal papel de este nuevo fármaco consiste en el tratamiento de infecciones por *Enterobacteriaceae* productoras de KPC. El estudio TANGO II, un ensayo clínico aleatorizado realizado en 77 pacientes que comparó el uso de MEV contra el mejor tratamiento disponible en pacientes con infecciones por Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos, reportó un incremento en la probabilidad de cura clínica, disminución en la mortalidad y menor nefrotoxicidad en el grupo que recibió MEV⁶¹. Cabe destacar que vaborbactam no tiene actividad clínica contra *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos o especies de *Acinetobacter*. Aun no existe experiencia clínica suficiente para constatar su eficacia y seguridad en otros contextos clínicos fuera de los estudios iniciales.

- **Imipenem/cilastatina/relebactam (I/R):** se caracteriza por inhibir las betalactamasas de clase A, sin ser activo contra las del grupo B o D, presentado efecto contra Enterobacteriales productores de carbapenemasas y algunas especies de *P. aeruginosa* susceptibles. Su principal aplicación consiste en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas e infección de vías urinarias por cepas productoras de KPC⁶². En un ensayo clínico fase 3 realizado en pacientes con infecciones por BGN resistentes a imipenem, se comparó el efecto de I/R contra

imipenem más colistina y se reportó una tasa de respuesta global similar en ambos grupos pero con una mortalidad a 28 días notablemente menor en el grupo que recibió I/R (9.5 vs 30%)⁶³.

- **Cefiderocol (CFDC):** es una nueva cefalosporina siderófora aprobada para el tratamiento de infección de vías urinarias y neumonías intrahospitalaria/asociada al ventilador por BGN por aislados con resistencia a carbapenémicos. Cuenta con la capacidad de quelar iones férricos y ser transportada a través de la pared celular bacteriana vía transportadores de hierro. Su espectro abarca múltiples organismos MDR resistentes carbapenémicos como *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Stenotrophomonas* y *Burkholderia cepacia* debido a que conserva su actividad a pesar de la presencia de carbapenemasas del grupo A, B, C y D⁶⁴. En el estudio CREDIBLE-CR se evidenció una respuesta clínica similar entre CFDC y el mejor tratamiento disponible en pacientes con infecciones por BGNRC⁶⁵. Éste fármaco puede representar la última línea de tratamiento cuando otras opciones se han agotado.
- **Ceftazidima/avibactam + aztreonam (ATM/AVI):** esta combinación de fármacos representa, junto con el CFDC, una de las pocas opciones disponibles para el tratamiento de bacterias productoras de MBL. El avibactam es un inhibidor de betalactamasas del tipo A y C (que suelen coexistir junto con las MBL en un mismo BGN), lo que posibilita la acción del aztreonam, el cual es un monobactámico de amplio espectro con actividad contra BGN, incluido *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* y *S. maltophilia*⁶⁶.

2.5.2 Otros fármacos de uso relevante en infecciones por BGNRC

- **Colistina:** si bien esta polimixina fue aislada en la década de los 50s, su uso ha aumentado gracias a la emergencia de infecciones por BGNRC, en particular en contextos de poca disponibilidad de los nuevos agentes. Se caracteriza por unirse a los lipopolisacáridos y fosfolípidos de la membrana celular externa, generando alteraciones de la membrana y la muerte bacteriana⁶⁷. Aun no existe evidencia suficiente que respalde su uso en terapia combinada comparado con monoterapia, inclusive existen algunos estudios con evidencia contradictoria, algunos de ellos

observacionales donde se muestra un beneficio en la mortalidad global al comparar con tratamientos combinados (colistina/meropenem)^{68,69}. Otros estudios más recientes y con mejor calidad metodológica han reportado que la combinación de colistina con meropenem se asocia a mejoría en la mortalidad, en particular en pacientes con infecciones causadas por *A. baumannii*⁷⁰. Existe una guía publicada en 2019 con el objetivo de promover el uso óptimo de la colistina en diferentes escenarios clínicos⁷¹.

- **Tigeciclina:** este derivado de la minociclina cuenta con un amplio espectro antimicrobiano que incluye *S. aureus* resistente a meticilina, *A. baumannii* y Enterobacterales productoras de carbapenemasas. No tiene actividad contra *P. aeruginosa*⁷². Suele utilizarse como un componente de terapia combinada, añadido al tratamiento con carbapenémicos. Si bien este fármaco se encuentra autorizado para el manejo de infecciones de tejidos blandos, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones intraabdominales, su uso en la práctica clínica es más amplio, utilizando en monoterapia o combinado para el tratamiento de infecciones por BGNRC cuando se han agotado otras opciones terapéuticas. Los resultados de dicha estrategia no han sido reportados de manera consistente. Existen algunos metanálisis que han evidenciado que la tigeciclina es inferior al tratamiento estándar en infecciones graves por organismos MDR^{73,74}, siendo aún controversial la causa que originó dichos desenlaces.
- **Fosfomicina:** si bien es un fármaco bien tolerado y con patrones de susceptibilidad favorables en aislados de BGNRC, es escasamente utilizado para infecciones fuera del tracto urinario. La justificación de su uso proviene de estudios realizados *in vitro*; sin embargo, existe un estudio retrospectivo realizado en pacientes críticamente enfermos con infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos donde se reportó que la mortalidad fue inferior en aquellos pacientes que usaron fosfomicina intravenosa en comparación de aquellos que utilizaron el mejor tratamiento disponible⁷⁵.
- **Doble carbapenémico:** Con base en estudios *in vitro*, se conoce que algunas betalactamasas como KPC tienen mayor afinidad por ertapenem comparado con otros carbapenémicos⁷⁶, de tal forma que existen algunas series de caso publicadas

sobre la terapia combinada con ertapenem y meropenem para el tratamiento de Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos. En un estudio de casos y controles en pacientes críticamente enfermos con infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos se comparó la biterapia ertapenem/meropenem con el tratamiento estándar (colistina, tigeciclina, gentamicina) y se reportó una menor mortalidad (36 vs 29%) en aquellos que fueron tratados con doble carbapenémico⁷⁷. Se necesitan mayores estudios para dilucidar el impacto de esta intervención y el rol definitivo en el tratamiento de las infecciones por BGNRC.

2.5.3 Terapia con fagos

Los bacteriofagos son virus especializados en infectar y replicarse dentro de las bacterias, provocando la lisis celular de las mismas durante este proceso. Son organismos abundantes y ubicuos. Recientemente se han aprovechado sus características bactericidas como una herramienta más dentro del arsenal en la lucha contra los organismos MDR. Esta terapia consiste en la administración intencional y dirigida de estos organismos especie-específicos en un paciente con el objetivo de provocar la lisis y muerte de la bacterias que se encuentran causando una enfermedad específica⁷⁸. Los ensayos clínicos existentes sobre su uso en el tratamiento de organismos MDR contemplan su administración junto con antibioticoterapia. Algunas de las principales ventajas de esta terapia como alternativa para infecciones MDR son el hecho de ser una terapia específica que no afecta la microbiota intestinal y su actividad es autolimitada, ya que su actividad bactericida cesa posterior a la eliminación de la bacteria problema⁷⁹. Por otro lado, algunas desventajas que siguen limitando su uso incluyen la inducción de anticuerpos neutralizantes posterior a su uso y la falta de evidencia suficiente para generar normativas y guías de tratamiento que estandarice su uso.

3.1 JUSTIFICACIÓN

Las infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos son cada vez más frecuentes y tienen un impacto negativo en la evolución clínica de los pacientes. Representan un problema a nivel global que requiere de la atención y esfuerzos enfocados en investigación. El presente trabajo pretende identificar aquellas variables clínicas en paciente con infecciones por BGNRC que son factores de riesgo asociados a mortalidad.

Conocer los predictores de mal pronóstico podría normar el abordaje, diagnóstico y tratamiento de manera efectiva, oportuna e individualizada.

4.1 HIPÓTESIS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

4.2 Hipótesis:

Existen factores específicos asociados a mayor mortalidad por todas las causas en pacientes con diagnóstico de infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.

4.3 Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores asociados a mayor mortalidad por cualquier causa en pacientes con diagnóstico de infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos?

5.1 OBJETIVO

5.2 Objetivo único protocolizado

1. Identificar los factores asociados a mayor mortalidad por cualquier causa en pacientes con diagnóstico de infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.

5.3 Objetivos exploratorios

1. Conocer la frecuencia muerte por cualquier causa a 90 días del diagnóstico de infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.
2. Describir las causas de muerte por cualquier causa.
3. Describir las características demográficas, clínicas, laboratoriales y comorbilidades al diagnóstico de infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.
4. Describir la frecuencia de los siguientes tipos de infecciones:
 - Infección primaria de torrente sanguíneo y asociada a dispositivos intravasculares,
 - Infección de vías respiratorias inferiores,
 - Infección intraabdominal,
 - Infección de vías urinarias,

- Infecciones de piel, tejidos blandos y huesos,
 - Bacteriemia secundaria,
 - Otras infecciones
5. Describir la frecuencia de diferentes géneros y especies de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos causantes de infección:
- Orden Enterobacterales: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Raoultella sp.*, *Citrobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Morganella sp.*, *Serratia sp.*
 - Orden Pseudomonadales: *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.*
6. Describir el fenotipo de resistencia dado por pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos.
7. Describir el genotipo de resistencia brindado por pruebas de secuenciación de carbapenemasas utilizando PCR.
8. Describir el tiempo desde el ingreso al diagnóstico de infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos
9. Describir los factores asociados a infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos:
- Uso de antibióticos intravenosos en los últimos 180 días.
 - Contacto con servicios de salud en los últimos 180 días.
 - Infección por microorganismos resistentes a antimicrobianos en los últimos 180 días.
 - Cualquier cirugía en los últimos 180 días.
 - Hospitalización en áreas críticas en los últimos 180 días.
 - Uso de dispositivo intravascular en los últimos 180 días.
 - Uso de quimioterapia antineoplásica o terapia de sustitución renal en los últimos 180 días.
10. Describir el tiempo desde el primer reporte de desarrollo de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos hasta la primera dosis de manejo antibacteriano adecuado.
11. Describir la presencia de resistencia simultánea a los siguientes antibióticos:
- Cefalosporinas de 3^a y 4^a generación.
 - Piperacilina/tazobactam.
 - Fluoroquinolonas.
 - Aminoglucósidos.
 - Colistina.

12. En caso de haberlo, describir la frecuencia de manejo antibiótico 14 días previos al diagnóstico infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.
13. Describir el manejo antibiótico prescrito (tipo, duración) para el tratamiento de cada episodio de infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.
14. Describir la presencia de recaída a 90 días de la infección. Un episodio de recaída se definió como aislamiento del microorganismo índice en cualquier muestra posterior a un periodo de estabilidad y mejoría clínica a juicio del equipo de investigación de al menos 72 horas.
15. Describir el tiempo de estancia intrahospitalaria.
16. Describir la frecuencia de rehospitalización por cualquier causa a 90 días.
17. Describir el tiempo a muerte por cualquier causa dentro de los primeros 90 días.

6.1 MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva utilizando información de pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2019 hasta el 30 de abril del 2022. El INCMNSZ es un centro de atención a la salud público y de tercer nivel especializado en el cuidado de pacientes con padecimientos médicos y quirúrgicos complejos.

Se recopilaron datos a partir del expediente clínico electrónico y el archivo interno del Laboratorio de Microbiología de los pacientes hospitalizados en el INCMNSZ que, durante su seguimiento, desarrollaron una infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos. Utilizando el expediente clínico electrónico, se dio seguimiento a los participantes durante su hospitalización y se recopiló la información de interés hasta los 90 días posteriores al diagnóstico. La información de los pacientes se recabó utilizando equipo personal de los investigadores y del departamento de Infectología del INCMNSZ.

La información de los participantes, incluida los resultados de estudios paraclínicos, laboratorio, y de microbiología, fue recolectada a partir de los registros electrónicos de uso rutinario y codificada en una base de datos diseñada para el estudio.

6.2 Desenlaces y variables

Desenlace primario:

1. Muerte por cualquier causa durante los primeros 90 días posteriores al diagnóstico de infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.

Desenlaces secundarios:

1. Recaída de la infección. Definida como empeoramiento de signos y síntomas de infección (definidos más adelante) así como aislamiento del microorganismo índice en cualquier muestra posterior a un periodo de estabilidad y mejoría clínicas a juicio del equipo de investigación de al menos 72 horas.
2. Requerimiento de ventilación mecánica de acuerdo con criterio del médico tratante y/o ingreso a un área crítica, posterior al diagnóstico de infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.
3. Necesidad de reintervención para control de la infección en 90 días, definida como cualquier procedimiento invasivo que sea dirigido a resolver el foco infeccioso índice siempre y cuando haya existido una intervención inicial dirigida al control de la infección (véase variables dependientes).
4. Tiempo de estancia intrahospitalaria medido en días.
5. Rehospitalización por cualquier causa a 90 días definida como la estancia dentro de un hospital y/o servicio de urgencias por más de 24 horas.
6. Tiempo a muerte por cualquier causa medido en días.
7. Presencia de lesión renal aguda (definida por un aumento mayor a 0.3 mg/dL con respecto a la creatinina basal consignada o de ingreso en caso de no contar con determinación basal) a 10 (+/-2) días del diagnóstico de infección por Gram negativos resistentes a los antibióticos.
8. Infección por *Clostridioides difficile* durante el seguimiento, definida como la presencia de tres evacuaciones diarreicas y un estudio de reacción en cadena de polimerasa positiva en muestra de heces.

Variables dependientes

1. Características demográficas, clínicas y laboratoriales y comorbilidades al diagnóstico de infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.
 - Sexo.

- Edad.
- Diagnóstico de ingreso.
- Presencia de diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, historia de cardiopatía isquémica, historia de insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva renal, cirrosis hepática, inmunosupresión, e historia de enfermedad vascular cerebral. La variable inmunosupresión se definió como la presencia de cáncer sólido en tratamiento con quimioterapia, cáncer hematológico, trasplante de órgano sólido, consumo de inmunosupresores, infección por VIH y enfermedades de tejido conectivo.
- Sitio de estancia al momento de infección.
- Presencia de ventilación mecánica al momento de infección.
- Choque séptico dentro de las 48 horas previas o posteriores al diagnóstico de infección.
- Requerimiento de terapia de sustitución renal dentro de las 48 horas previas o posteriores al diagnóstico de infección.
- Requerimiento de ventilación mecánica invasiva dentro de las 48 horas previas o posteriores al diagnóstico de infección.
- Resultados de determinación de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos totales, linfocitos totales, plaquetas, creatinina, bilis totales, albúmina, y proteína C reactiva (lo más cercano posible a las 00:00 horas del día en el cual se tomó el cultivo índice dentro de un margen de 48 hr).

2. Tipo de infección

- Infección primaria de torrente sanguíneo y asociada a dispositivos intravasculares,
- Bacteriemia secundaria,
- Infección de vías respiratorias inferiores,
- Infección intraabdominal,
- Infección de vías urinarias,
- Infecciones de piel, tejidos blandos y huesos,
- Otras infecciones.

3. Aislado de géneros y especies de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos causantes de infección:

- Orden Enterobacterales: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Raoultella sp.*, *Citrobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Morganella sp.*, *Serratia sp.*
 - Orden Pseudomonadales: *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.*
4. Presencia de carbapenemasas brindado por prueba de inactivación de carbapenémicos.
 5. Fenotipo de resistencia dado por pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos.
 6. Genotipo brindado por pruebas de secuenciación utilizando reacción en cadena de polimerasa.
 7. Tiempo, en días, desde el ingreso al diagnóstico de infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.
 8. Factores asociados a infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos:
 - Uso de antibióticos en los últimos 180 días.
 - Contacto con servicios de salud en los últimos 180 días.
 - Infección por microorganismos resistentes a antimicrobianos en los últimos 90 días.
 - Traslado desde otro centro.
 - Cualquier cirugía en los últimos 180 días.
 - Hospitalización en áreas críticas en los últimos 180 días.
 - Uso de dispositivo intravascular en los últimos 180 días.
 9. Tiempo, en días, desde el primer reporte de desarrollo de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos hasta la primera dosis de manejo antibacteriano adecuado (de acuerdo con las pruebas de susceptibilidad) al aislado resistente a carbapenémicos.
 10. Resistencia simultánea a los siguientes antibióticos:
 - Cefalosporinas de 3^a y 4^a generación,
 - Piperacilina/tazobactam,
 - Fluoroquinolonas,
 - Aminoglucósidos,
 - Colistina.
 11. Manejo antibiótico en los últimos 14 días previos al diagnóstico infección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.
 18. Manejo antibiótico prescrito (fármaco, dosis inicial y duración del tratamiento) para el tratamiento de cada episodio de infección por bacilos Gram negativos resistentes

a carbapenémicos. Se definió manejo adecuado acorde a antibiograma al hecho de haber recibido un manejo antibiótico que mostrara ausencia de resistencia in vitro y no representara un fármaco al cual el aislado en cuestión tuviera resistencia intrínseca.

12. Procedimiento invasivo (abierto o percutáneo) para control de infección definida como el primero de cualquier procedimiento invasivo que sea dirigido a resolver el foco infeccioso índice.
13. Causa de muerte.

6.3 Tamaño de muestra

Se realizó un cálculo de muestra para elaboración de modelos pronósticos utilizando dos métodos⁸⁰. Considerando la identificación potencial de al menos 5 predictores y tomando en cuenta una R² del modelo multivariado de al menos 0.2, y una contracción del modelo del 10% con el fin de evitar sobrerepresentación, se calculó una muestra mínima necesaria de 199 pacientes. Utilizando otro método y, considerando una probabilidad de desenlace primario del 50%^{18,19}, una precisión de 90% y la identificación de hasta 10 potenciales predictores, se calcula el número de muestra necesario en 165 pacientes.

6.4 Criterios de inclusión

A partir de los archivos del Laboratorio de Microbiología, se identificaron a aquellos pacientes que cumplieron las siguientes condiciones:

1. Edad mayor o igual a 18 años hospitalizados en el INCMNSZ.
2. Presentar un cultivo positivo para desarrollo de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos en cualquier muestra.

6.5 Criterios de exclusión

1. Se excluyeron a aquellos en quienes el aislado de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos no fue considerado de relevancia clínica de acuerdo con el equipo médico tratante.

6.6 Criterios de eliminación

1. Se eliminaron del análisis a aquellos pacientes que no contaran con información completa en el expediente clínico electrónico.

6.7 Análisis estadístico

Se reportaron las variables cualitativas en términos de frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Las variables cuantitativas se reportaron utilizando media y desviación estándar, o bien, mediana y rango intercuartilar de acuerdo con su distribución. Se estudió la distribución de las variables cuantitativas con las pruebas de Kolmogorov y Shapiro-Wilk. Se compararon variables entre el grupo de pacientes que presentaron el desenlace primario utilizando Chi cuadrada, exacta de Fisher, prueba T para muestras independientes y prueba de suma de rangos. Para identificar los factores asociados a mortalidad, se realizó un análisis bivariado para calcular el cociente de riesgo (Hazard ratio, HR) y el intervalo de confianza al 95% (IC95%). Para identificar factores asociados de manera independiente con el desenlace primario, se elaboró un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluyó los factores de importancia biológica de acuerdo con la literatura previa y el criterio de los investigadores. Además, para definir las variables a incluir en el modelo se estudiaron interacciones utilizando Chi de Mantel-Haenszel y se excluyeron aquellas variables con relación colinear e interacciones. Se consideró un valor p significativo de 0.05.

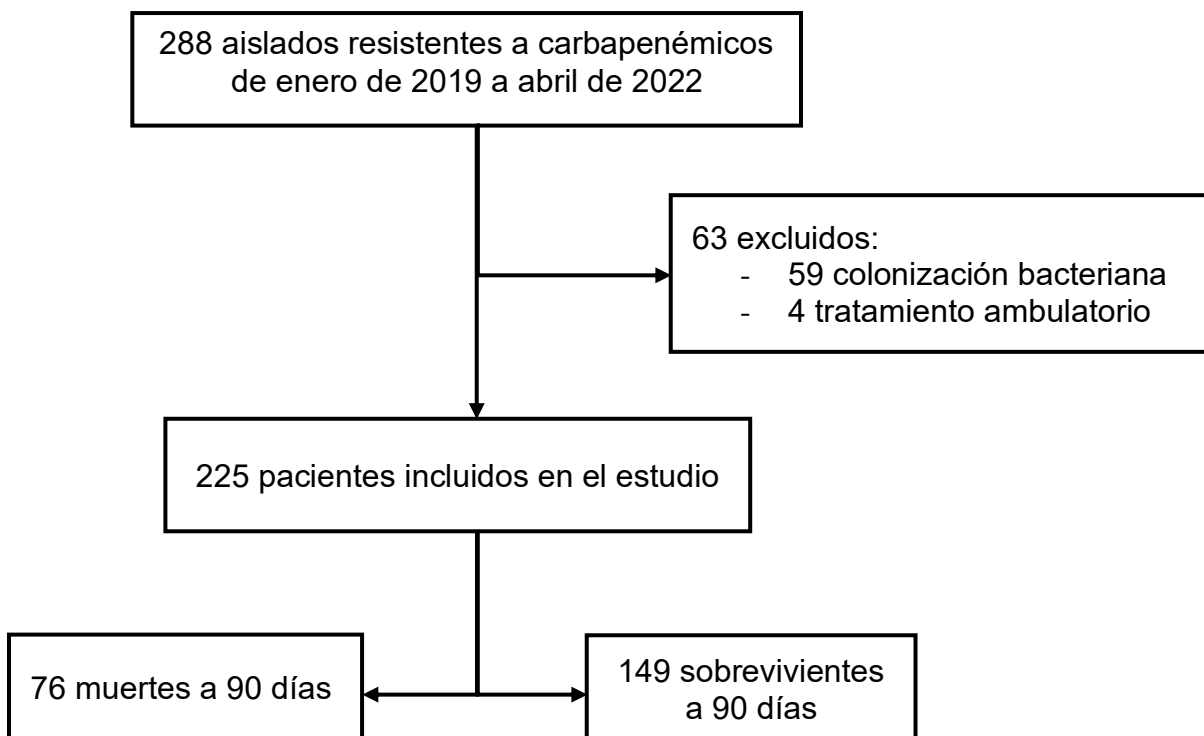
7.1 RIESGOS Y BENEFICIOS DERIVADOS DEL ESTUDIO

Al ser un estudio observacional de cohorte retrospectiva, no se identificaron riesgos potenciales. Los datos personales no fueron revelados y fueron resguardados bajo la normativa oficial vigente. No ocurrieron riesgos derivados del estudio ni ningún beneficio directo a los participantes. La generación de conocimiento sobre el tema podría ayudar a implementar estrategias terapéuticas y preventivas que pudieran beneficiar a pacientes en un futuro.

8.1 RESULTADOS

Se obtuvieron 288 aislamientos microbiológicos resistentes a carbapenémicos durante el período de estudio descrito. Del total de aislamientos, 225 se consideraron como verdaderas infecciones por los médicos tratantes y fueron incluidos en el estudio; se excluyeron 63 pacientes al considerarse que los aislamientos correspondían a colonización bacteriana (59) o por haber recibido tratamiento ambulatorio (4) (Figura 1).

Figura 1.



Del total de pacientes incluidos, 53 (69.7%) eran de sexo masculino. La mediana de edad fue de 54 años (RIC 40-66) y la de días desde el ingreso hospitalario al diagnóstico fue de 13 (RIC 4-28). Los principales diagnósticos de ingreso fueron infección bacteriana en 125 (55.6%), COVID-19 en 45 (20%) y enfermedades neoplásicas en 24 (10.7%). Un total de 144 casos (64%) se diagnosticaron en el área de Hospitalización. La infección de vías respiratorias y la sepsis abdominal fueron los tipos de infecciones más frecuentes, encontrándose 88 (39.1%) y 85 (37.8%) casos, respectivamente. Se documentó bacteriemia secundaria en 59 (26.2%) casos. Las comorbilidades más comúnmente encontradas fueron hipertensión en 78 (34.7%), inmunosupresión en 96 (42.7%) y COVID-19 en 56 (24.9%). Se calculó un puntaje de Charlson mayor a 3 en 88 (39.1%) pacientes. Al momento del diagnóstico 67 (29.8%) se encontraba con ventilación mecánica, mientras que 62 (27.6%) presentó choque séptico debido a la infección. Un total de 76 (33.8%) pacientes presentaron el desenlace primario (mortalidad a 90 días del diagnóstico). Del total de muertos, 51 (67.1%) murieron por causas infecciosas, mientras que 25 (32.9%) murieron por causas no infecciosas. La mediana de edad fue mayor en aquellos que presentaron el desenlace primario (60 vs 52 años). De 85 pacientes con sepsis abdominal se realizó control

de foco en 65 (76.5%), de los cuales 10 de 16 fallecieron y 55 de 69 sobrevivieron. La tabla 1 resume las características demográficas y clínicas basales.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Variable	Total n=225 (100%)	Muerte a 90 días n=76 (33.8%)	Vivos a 90 días n=149 (66.2%)	p	
Sexo masculino, n (%)	145 (64.4)	53 (69.7)	92 (61.7)	0.236	
Edad – años, mediana (RIC)	54 (40-66)	60 (47-70)	52 (38-63)	0.0055	
Días desde el ingreso al diagnóstico, mediana (RIC)	13 (4-28)	17 (5-32)	12 (4-27)	0.3421	
Diagnóstico de ingreso, n (%)				0.468	
- <i>Infección bacteriana</i>	125 (55.6)	42 (55.7)	83 (55.7)		
- <i>COVID-19</i>	45 (20.0)	13 (17.1)	32 (21.5)		
- <i>Neoplasia</i>	24 (10.7)	12 (15.8)	12 (8.1)		
- <i>Cirugía electiva</i>	18 (8.0)	4 (5.3)	14 (9.4)		
- <i>Cirugía urgente</i>	8 (3.6)	3 (4.0)	5 (3.4)		
- <i>Otra</i>	5 (2.2)	2 (2.6)	3 (2.1)		
Area de infección, n (%)				0.005	
<i>UTI</i>	81 (36.0)	37 (48.7)	44 (29.5)		
<i>Hospitalización</i>	144 (64.0)	39 (51.3)	105 (70.5)		
Tipo de infección por BGNRC, n (%)				0.422	
- <i>Infecciones de torrente sanguíneo</i>	19 (8.4)	8 (10.5)	11 (7.4)		
- <i>Infección de vías respiratorias</i>	88 (39.1)	39 (51.3)	49 (32.9)		0.007
- <i>Sepsis abdominal</i>	85 (37.8)	16 (21.1)	69 (46.3)		<0.001
- <i>Infección de vías urinarias</i>	28 (12.5)	5 (6.6)	23 (15.5)		0.055
- <i>Infecciones óseas y tejidos blandos</i>	18 (8.0)	10 (13.2)	8 (5.4)		0.042
- <i>Otras</i>	4 (1.8)	0 (0)	4 (2.7)		0.303
- <i>Bacteriemia secundaria</i>	59 (26.2)	18 (23.7)	41 (27.5)	0.536	
Comorbilidades, n (%)				0.001	
- <i>Índice de Charlson >3</i>	88 (39.1)	41 (54.0)	47 (31.5)		
- <i>COVID-19</i>	56 (24.9)	17 (22.4)	39 (26.2)		0.532
- <i>Obesidad</i>	50 (22.4)	15 (19.7)	35 (23.8)		0.489
- <i>Diabetes</i>	55 (24.4)	20 (26.3)	35 (23.5)		0.641
- <i>Cardiopatía isquémica</i>	14 (6.2)	8 (10.5)	6 (4.0)		0.078
- <i>Cardiopatía</i>	45 (20)	22 (29.0)	23 (15.4)		0.017
- <i>Hipertensión</i>	78 (34.7)	29 (38.2)	49 (32.9)	0.432	

- EPOC	5 (2.2)	3 (4.0)	2 (1.3)	0.339
- Inmunosupresión	96 (42.7)	42 (55.3)	54 (36.2)	0.006
- Lesión benigna de la vía biliar	34 (15.1)	7 (9.2)	27 (18.1)	0.078
- Cirrosis	13 (5.8)	3 (4.0)	10 (6.7)	0.551
- Enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva renal	21 (9.3)	11 (14.5)	10 (6.7)	0.058
- EVC	7 (3.1)	4 (5.3)	3 (2.0)	0.230
- Alteraciones urológicas	24 (10.7)	4 (5.3)	20 (13.4)	0.061
- Portador de traqueostomía	31 (13.8)	9 (11.8)	22 (14.8)	0.547
- Ventilación mecánica invasiva al diagnóstico	67 (29.8)	29 (38.2)	38 (25.5)	0.050
- Choque séptico al momento de infección	62 (27.6)	34 (44.7)	28 (18.8)	<0.001
- Coinfección bacteriana	120 (53.3)	41 (54.0)	79 (53.0)	0.895

BGNRC: bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos, **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica, **EVC:** enfermedad vascular cerebral, **RIC:** rango intercuartil. **UTI:** unidad de terapia intensiva

Dentro de los diversos factores de riesgo para la adquisición de infecciones por BGNRC (tabla 2), los más frecuentemente encontrados fueron el uso de antibióticos en los 180 días previos en 204 (9.7%) pacientes, el uso de dispositivos intravasculares en los 180 días previos en 173 (76.9%), el uso de servicios de salud en los 180 días previos en 140 (62.2%) y la estancia en UTI 180 días antes en 94 (42%). Un total de 195 (86.7%) pacientes se encontraban recibiendo tratamiento antibiótico al momento del diagnóstico. El antecedente de quimioterapia en los 180 días previos fue más frecuente en los pacientes que presentaron el desenlace primario (34.2% vs 14.9%).

Tabla 2. Factores de riesgo para la adquisición de BGNRC y mortalidad

Variable	Total n=225 (100%)	Muerte a 90 días n=76 (33.8%)	Vivos a 90 días n=149 (66.2%)	p
Quimioterapia 180 días previos, n (%)	48 (21.4)	26 (34.2)	22 (14.9)	0.001
Antibióticos 180 días previos, n (%)	204 (9.7)	60 (90.8)	135 (90.6)	0.964
Servicios de salud 180 días previos, n (%)	140 (62.2)	44 (57.9)	96 (64.4)	0.339
Traslado, n (%)	30 (13.3)	4 (5.3)	26 (17.5)	0.011
Infección por bacterias, n (%) resistentes 180 días previos, n (%)	62 (27.6)	16 (21.1)	46 (30.9)	0.119

Cirugía 180 días previos, n (%)	74 (33.0)	19 (25.0)	55 (37.2)	0.067
UTI en 180 días previos, n (%)	94 (42.0)	29 (38.2)	65 (43.9)	0.408
Uso de dispositivos intravasculares 180 días previos, n (%)	173 (76.9)	59 (77.6)	114 (76.5)	0.850
Uso de antibióticos al momento del diagnóstico, n (%)	195 (86.7)	69 (90.8)	126 (84.6)	0.194

UTI: unidad de terapia intensiva

La mediana de hemoglobina, leucocitos, linfocitos totales y plaquetas al diagnóstico fue de 9.1 g/dl, $9.1 \times 10^3/\mu\text{L}$, $0.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ y, $221 \times 10^3/\mu\text{L}$, respectivamente. Los pacientes que presentaron el desenlace primario presentaron medianas más elevadas de glucosa (136 vs 108 mg/dl) y proteína C reactiva (16 vs 12.4 mg/dl) y una disminución en las cifras de plaquetas (149 vs $278 \times 10^3/\mu\text{L}$) y albúmina (2.36 vs 2.68 g/L) al diagnóstico al compararse con los pacientes que no presentaron el desenlace primario. Los laboratorios se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Laboratorios al diagnóstico de infección por BGNRC

Laboratorios	Total n=225 (100%)	Muerte a 90 días n=76 (33.8%)	Vivos a 90 días n=149 (66.2%)	p
Hemoglobina - g/dL, mediana (RIC)	9.1 (7.8-10.5)	8.4 (7.2-9.8)	9.5 (8.1-11.0)	0.0001
Leucocitos - $\times 10^3/\mu\text{L}$, mediana (RIC)	9.1 (5.5 – 12.7)	10.8 (3.8-15.9)	8.5 (5.8-11.0)	0.0588
Neutrófilos totales - $\times 10^3/\mu\text{L}$, mediana (RIC)	6.4 (2.3-9.9)	8.1 (1.7-11.8)	6.0 (2.8-8.7)	0.0963
Linfocitos totales - $\times 10^3/\mu\text{L}$, mediana (RIC)	0.6 (0.2-1.1)	0.4 (0.1-0.9)	0.7 (0.3-1.2)	0.0077
Plaquetas - $\times 10^3/\mu\text{L}$, mediana (RIC)	221 (107-357)	149 (27-276)	278 (182-378)	<0.0001
Glucosa - mg/dL, mediana (RIC)	116 (97-147)	136 (115-158)	108 (94-136)	0.0001
Creatinina - mg/dL, mediana (RIC) n=204 (excluido TSR)	0.56 (0.41-0.93)	0.63 (0.42-1.15) n=65	0.54 (0.40-0.81) n=139	0.1289
Albúmina - g/L, mediana (RIC) n=218	2.54 (2.19-2.98)	2.36 (1.93-2.79) n=76	2.68 (2.32-3.04) n=142	0.0003
Bilirrubina total - mg/dL, mediana (RIC) n=218	0.8 (0.5-1.8)	0.8 (0.5-2.5) n=76	0.7 (0.4-1.7) n=142	0.5178
Proteína C reactiva mg/dL, mediana (RIC) n=209	13.6 (6.7-19.6)	16.0 (10.5-22.7) n=69	12.4 (5.2-17.8) n=140	0.0016

dL: decilitros, g: gramos, L: litros, mg: miligramos, RIC: rango intercuartil, TSR: terapia sustitutiva renal, μL : microlitros

Las infecciones por *E. coli*. (68 aislados), *K. pneumoniae* (21 aislados) y *P. aeruginosa* (95 aislados) fueron las más frecuentes (tablas 4 y 5). Al correlacionar los tipos de infección y los aislamientos microbiológicos, se encontró que las infecciones del torrente sanguíneo y la sepsis abdominal fueron ocasionadas en su mayoría por *E. coli* (10/19 y 37/85, respectivamente), mientras que la presencia de *P. aeruginosa* se encontró en la mayoría de los casos de infección de vías respiratorias y de vías urinarias (46/88 y 11/28, reepctivamente).

Tabla 4. Aislamientos microbiológicos y mortalidad

Aislado microbiológico	Total n=225 (100%)	Muerte a 90 días n=76 (33.8%)	Vivos a 90 días n=149 (66.2%)	p
Enterobacteriales	122 (54.2)	41 (54.0)	81 (54.4)	0.953
- <i>Escherichia coli</i>	68/122	22/41	46/81	
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/122	7/41	14/81	
- Complejo <i>Enterobacter</i>	15/122	5/41	10/81	
- <i>Raoultella sp</i>	8/122	3/41	5/81	
- <i>Klebsiella aerogenes</i>	5/122	0/41	5/81	
- <i>Citrobacter freundii</i>	3/122	2/41	1/81	
- <i>Klebsiella oxytoca</i>	1/122	1/41	0/81	
- <i>Serratia marcescens</i>	1/122	1/41	0/81	
Bacilos Gram negativos no fermentadores	103 (45.8)	35 (46.1)	68 (45.6)	
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	95/103	30/35	65/68	
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	6/103	5/35	1/68	
- <i>Pseudomonas sp</i>	2/103	0/35	2/68	

sp: especies

Tabla 5. Aislamientos microbiológicos y tipos de infección

Aislado microbiológico	Infecciones de torrente sanguíneo n=19 (%)	Infecciones de vías respiratorias n=88 (%)	Sepsis abdominal n=85 (%)	Infección de vías urinarias n=28 (%)	Infección de piel y tejidos blandos n=18 (%)	Otras infecciones n=4 (%)
Enterobacteriales	14 (73.7)	36 (40.9)	50 (58.2)	16 (54.1)	12 (66.7)	2 (50)
- <i>E. coli</i>	10/19	14/88	37/85	8/28	6/18	1/4
- <i>K. pneumoniae</i>	1/19	4/88	6/85	3/28	6/18	1/4
- <i>C. Enterobacter</i>	3/19	8/88	3/85	1/28	0/18	0
- <i>Raoultella sp</i>	0/19	3/88	2/85	3/28	0/18	0
- <i>K. aerogenes</i>	0/19	4/88	0/85	1/28	0/18	0
- <i>C. freundii</i>	0/19	2/88	1/85	0/28	0/18	0
- <i>K. oxytoca</i>	0/19	1/88	0/85	0/28	0/18	0
- <i>S. marcescens</i>	0/16	0/88	1/85	0/28	0/18	0
Bacilos Gram negativos no fermentadores	5 (26.3)	52 (59.1)	35 (41.2)	12 (42.9)	6 (33.3)	2 (50)
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5/19	46/88	34/85	11/28	6/18	2/4
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	0/19	5/88	0/85	1/28	0/18	0/4

- <i>Pseudomonas</i> <i>sp</i>	0/19	1/88	1/85	0/28	0/18	0/4
-----------------------------------	------	------	------	------	------	-----

Dentro del grupo de Enterobacterales, la mayoría de las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación (56/59 y 20/21, respectivamente), quinolonas (61/66 y 91/21, respectivamente) y piperacilina/tazobactam (56/59 y 19/19, respectivamente), a diferencia de las especies del complejo *Enterobacter*, donde la resistencia a piperacilina/tazobactam (6/13) y quinolonas (3/15) fue menos frecuente. De las 8 especies de Enterobacterales, todas conservaron la susceptibilidad a aminoglucósidos y colistina, salvo 3 aislados de *E. coli* y 3 de *K. pneumoniae* que mostraron resistencia a amikacina. A excepción de 2 aislados (1 de *E. coli* y 1 de *K. aerogenes*), todas las cepas analizadas fueron susceptibles a tigeciclina. Respecto a los carbapenémicos, se observó ausencia de susceptibilidad a ertapenem en 103 de 120 y a imipenem en 80 de 199 casos. Se encontraron 66 aislados no susceptibles a meropenem, la mayoría pertenecientes a cepas *E. coli* (51/68) y *K. pneumoniae* (12/21).

En lo que respecta a BGN no fermentadores, los antibióticos que presentaron una menor frecuencia de ausencia de susceptibilidad en *P. aeruginosa* fueron colistina, amikacina y ciprofloxacino en 4/81, 20/93 y 32/91, respectivamente. La ausencia de susceptibilidad a piperacilina/tazobactam y ceftazidima se observó en 39/86 y 35/93, respectivamente. La ausencia de susceptibilidad a imipenem y meropenem ocurrió en 88 aislados. En el caso de *A. baumannii*, 4 de 6 cepas fueron no susceptibles a carbapenémicos, y 2 de 6 cepas fueron no susceptibles a tigeciclina. (Tabla 6)

Tabla 6. Aislamientos microbiológicos y resistencia en antibiograma

Aislado microbiológico	TZP	C3G*	AK	CIP	TIGE	COL	ETP	IMP	MEM
Enterobacterales									
<i>E. coli</i>	56/59	60/66	3/66	61/66	1/59	0/58	66/67	46/67	51/68
<i>K. pneumoniae</i>	19/19	20/21	3/21	19/21	0/14	0/19	18/21	17/21	12/21
<i>C. Enterobacter</i>	6/13	8/15	0/15	3/15	0/12	0/10	7/15	6/15	0/15
<i>Raoultella sp</i>	6/6	1/8	0/8	7/8	0/6	0/6	5/7	6/7	2/8
<i>K. aerogenes</i>	2/5	2/5	0/5	1/5	1/5	0/2	2/5	3/5	0/5
<i>C. freundii</i>	3/3	2/3	0/3	2/3	0/3	0/2	3/3	2/3	0/3
<i>K. oxytoca</i>	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
<i>S. marcescens</i>	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		1/1		0/1
Bacilos Gram negativos no fermentadores									
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39/86	35/93	20/93	32/91		4/81		88/91	88/94

<i>Acinetobacter baumannii</i>	5/6	5/6	5/6	5/6	2/6	0/3		4/6	4/6
<i>Pseudomonas sp</i>	1/2	1/2	0/1	1/1		0/2		2/2	2/2

AK: amikacina, C3G: cefalosporinas de tercera generación CIP: ciprofloxacino, COL: colistina, ETP: ertapenem, IMP: imipenem, MEM: meropenem. Sp: especies, TIGE: tigeciclina, TZP: piperacilina/tazobactam, *Ceftriaxona en el caso de Enterobacteriales y Ceftazidima en el caso de BN no fermentadores.

Se confirmó la presencia de carbapenemasas por pruebas fenotípicas en la mayoría de las cepas de *E. coli* (48/63), *K. pneumoniae* (18/20), *Raoultella sp.* (7/7) y *C. freundii* (1/1), con un total de 79 pruebas positivas de 126 realizadas. En la mayoría de los aislados de complejo *Enterobacter*, *K. aerogenes* y *S. marcescens*, no se confirmó la presencia de carbapenemasas. El 46.8% de las cepas con carbapenemasa analizadas contaban con una prueba eCIM positiva (presencia de MBL). OXA-48 y NDM fueron las carbapenemasas más frecuentemente encontradas en los 88 estudios de biología molecular realizados, con 23 y 26 pruebas positivas, respectivamente. (Tabla 7)

Tabla 7. Aislamientos microbiológicos y presencia de carbapenemasas

Aislado microbiológico	mCIM n=126	eCIM n=79	OXA-48 N=88	KPC N=88	NDM N=88	GES N=88
Enterobacteriales						
<i>E. coli</i>	48/63	33/48	11/52	1/52	20/52	3/52
<i>K. pneumoniae</i>	18/20	4/18	6/11	2/11	3/11	4/11
<i>C. Enterobacter</i>	4/13	0/4	1/6	1/6	3/6	0/6
<i>Raoultella sp</i>	7/7	0/7	4/4	0/4	0/4	1/4
<i>K. aerogenes</i>	1 / 2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
<i>C. freundii</i>	1/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>K. oxytoca</i>	0/0		1/1	0/1	0/1	0/1
<i>S. marcescens</i>	0/1		0/0	0/0	0/0	0/0
Bacillos Gram negativos no fermentadores						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			0/13	0/13	0/13	4/13
Total	79	37	23	4	26	12

eCIM: método de inactivación de carbapenémicos modificado con EDTA, GES: enzima tipo "Guiana extended spectrum", KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, mCIM: método de inactivación de carbapenémicos, NDM: Nueva Dheli Metallo-beta-lactamasa, OXA-48: oxacilinas 48.

Respecto al tratamiento recibido, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) en la frecuencia de muerte a 90 días entre aquellos que recibieron tratamiento apropiado comparado contra aquellos que no lo recibieron. Se observó una mayor mortalidad en aquellos que no recibieron tratamiento apropiado. Entre los antibióticos que fueron más comúnmente utilizados como tratamiento antibiótico apropiado se encontraron los aminoglucósidos (55/196), carbapenémicos (44/196), colistina (35/196), tigeciclina (35/196) y piperacilina/tazobactam (31/196). Las tablas 8 y 9 resumen los resultados de la terapéutica brindada.

Tabla 8. Tratamiento apropiado y mortalidad a 90 días

Tratamiento apropiado	Total n=225 (100%)	Muerte a 90 días n=76 (33.8%)	Vivos a 90 días n=149 (66.2%)	<i>p</i>
Sí, n (%)	196 (87.1)	57 (75.0)	139 (93.3)	<0.0001
No, n (%)	29 (12.9)	19 (25.0)	10 (6.7)	

Tabla 9. Tipo de antibiótico apropiado recibido

Tratamiento apropiado	Total=196
Carbapenémico	44/196
Aminoglucósidos	55/196
Piperacilina/tazobactam	31/196
Tigeciclina	35/196
Trimetoprim/sulfametoxazol	1/196
Ceftazidima	29/196
Ceftazidima/avibactam	8/196
Ceftolozano/tazobactam	1/196
Quinolonas	5/196
Fosfomicina	9/196
Colistina	35/196

De forma global, la mediana de duración de tratamiento antibiótico fue de 10 días (RIC 7-15), siendo mayor en infecciones óseas y tejidos blandos con 11 días (RIC 7-38). En los pacientes con infección de vías respiratorias, se observó una mayor duración de tratamiento antibiótico en aquellos que no presentaron el desenlace primario ($p < 0.01$).

Tabla 10. Duración de tratamiento por tipo de infección

	Total n=225 (100%)	Muerte a 90 días n=76 (33.8%)	Vivos a 90 días n=149 (66.2%)	<i>p</i>
Duración de tratamiento - días, mediana (RIC)	10 (7-15)	8 (1-12)	10 (7-15)	0.0031
<i>Infecciones de torrente sanguíneo</i>	10 (7-17)	15 (0-23)	10 (8-15)	0.6468
<i>Infección de vías respiratorias</i>	8 (5-13)	7 (0-10)	10 (7-14)	0.0009
<i>Sepsis abdominal</i>	10 (7-21)	8 (5-14)	11 (7-24)	0.1643
<i>Infección de vías urinarias</i>	10 (6-13)	10 (10-11)	9 (6-14)	0.5258
<i>Infecciones óseas y tejidos blandos</i>	11 (7-38)	11 (6-38)	13 (8-41)	0.8239
<i>Otras</i>	7 (4-11)	-	7 (4-11)	-

RIC: rango intercuartil

Los desenlaces secundarios (tabla 11) más frecuentemente encontrados correspondieron a recaída de la infección y rehospitalización por cualquier causa en 41 (18.2 %) casos, seguido de la presencia de lesión renal en los primeros 10 días de tratamiento apropiado en 40 casos (22.1%). La mortalidad fue más frecuente en aquellos pacientes que presentaron ventilación mecánica posterior al diagnóstico, estancia en UTI

posterior al diagnóstico y lesión renal aguda en los primeros 10 días de tratamiento apropiado ($p < 0.01$ para las tres comparaciones).

Tabla 11. Desenlaces secundarios

Desenlace	Total n=225 (100%)	Muerte a 90 días n=76 (33.8%)	Vivos a 90 días n=149 (66.2%)	<i>p</i>
Días de estancia desde el diagnóstico en sobrevivientes, mediana (RIC)	-	-	18 (10-34)	-
Ventilación mecánica posterior al diagnóstico, n (%)	19 (8.4)	13 (17.1)	6 (4.0)	0.002
Estancia en UTI posterior al diagnóstico, n (%)	25 (11.1)	16 (21.1)	9 (6.0)	0.001
Recaída de la infección, n (%)	41 (18.2)	8 (10.5)	33 (22.2)	0.033
Rehospitalización por cualquier causa, n (%) n=224*	41 (18.3)	8 (10.5)	33 (22.2)	0.033
Infección por <i>C. difficile</i> , n (%)	9 (4.0)	3 (4.0)	6 (4.0)	1.000
Terapia de sustitución renal por antibióticos, n (%)	2 (0.9)	1 (1.3)	1 (0.7)	1.000
Lesión renal aguda en los primeros 10 días de tratamiento apropiado, n (%) n=181	40 (22.1)	21 (41.2)	19 (14.6)	<0.001
Trombocitopenia nueva dentro de los primeros 10 días de tratamiento apropiado, n (%) n=196	5 (2.6)	1 (1.8)	4 (2.9)	1.000
Días desde el diagnóstico a muerte, mediana (RIC)	-	13 (4-38)	-	-

RIC: rango intercuartil, UTI: unidad de terapia intensiva,

*Al momento del corte del estudio, uno paciente se encontraba aún hospitalizado

En el análisis bivariado (tabla 12), las variables que mostraron una asociación con el desenlace primario fueron edad, infecciones de vías respiratorias, sepsis abdominal, infecciones óseas y de tejidos blandos, índice de Charlson >3, cardiopatía, inmunosupresión, terapia sustitutiva renal, ventilación mecánica invasiva al diagnóstico, choque séptico al momento de la infección, quimioterapia 180 días previos, traslado, UTI como área de infección, el haber recibido tratamiento apropiado, lesión renal aguda durante el tratamiento, ventilación mecánica posterior al diagnóstico y estancia en UTI posterior al diagnóstico. Dentro de los laboratorios, se encontró una asociación con hemoglobina <10 g/dl, leucocitos <3,900 x10³/μL, plaquetas <150,000 x10³/μL, glucosa >200 mg/dl, creatinina >1.2 mg/dl, albumina <3.5 mg/dl y proteína C reactiva >10 mg/dl.

Tabla 12. Análisis bivariado para desenlace primario

Variable	HR (IC95%), <i>p</i>
Sexo masculino	1.37 (0.84-2.23), 0.206
Edad	1.02 (1.00-1.03), 0.01
Tipo de infección por BGNRC	
- Infecciones de torrente sanguíneo	1.35 (0.65-2.81), 0.423

- Infección de vías respiratorias	1.93 (1.23-3.03), 0.004
- Sepsis abdominal	0.36 (0.21-0.63), <0.001
- Infección de vías urinarias	0.43 (0.17-1.07), 0.69
- Infecciones óseas y tejidos blandos	2.17 (1.11-4.23), 0.022
Comorbilidades	
- Índice de Charlson >3	2.08 (2.33-3.27), 0.001
- COVID-19	0.86 (0.50-1.48), 0.595
- Obesidad	0.86 (0.49-1.50), 0.592
- Diabetes	1.16 (0.68-1.94), 0.563
- Cardiopatía	1.88 (1.14-3.08), 0.013
- Hipertensión	1.21 (0.76-1.93), 0.413
- EPOC	1.91 (0.60-6.07), 0.271
- Inmunosupresión	1.86 (1.18-2.92), 0.007
- Lesión benigna de la vía biliar	0.51 (0.24-1.12), 0.095
- Cirrosis	2.58 (0.81-8.20), 0.108
- Terapia sustitutiva renal	1.95 (1.03-3.70), 0.040
- EVC	1.83 (0.67-5.01), 0.241
- Alteraciones urológicas	0.42 (0.15-1.15), 0.092
- Portador de traqueostomía	0.80 (0.40-1.60), 0.535
- Ventilación mecánica invasiva al diagnóstico	1.78 (1.12-2.83), 0.015
- Choque séptico al momento de infección	2.75 (1.75-4.33), <0.0001
- Coinfección bacteriana	0.99 (0.63-1.56), 0.979
- Bacteriemia secundaria	0.84 (0.49-1.42), 0.150
Factores de riesgo para BGNRC	
- Quimioterapia 180 días previos	2.12 (1.32-3.40), 0.002
- Antibióticos 180 días previos	0.96 (0.44-2.09), 0.918
- Servicios de salud 180 días previos	0.78 (0.49-1.22), 0.285
- Traslado	0.32 (0.12-0.87), 0.025
- Infección por bacterias resistentes 180 días previos	0.62 (0.36-1.08), 0.092
- Cirugía 180 días previos	0.60 (0.36-1.01), 0.052
- UTI en 180 días previos	0.84 (0.53-1.33), 0.455
- Uso de dispositivos intravasculares 180 días previos	0.99 (0.58-1.70), 0.972
- Uso de antibióticos al momento del diagnóstico	1.66 (0.76-3.62), 0.200
Area de infección	
UTI	2.08 (1.32-3.26), 0.001
Laboratorios, mediana	
- Hemoglobina <10 g/dl	2.56 (1.46-4.51), 0.001
- Leucocitos <3,900 x10 ³ /μL	1.76 (1.06-2.93), 0.030
- Neutrófilos totales <1,500 x10 ³ /μL	0.9 (0.50-1.7), 0.779
- Linfocitos totales <800 x10 ³ /μL	1.52 (0.94-2.45), 0.087
- Plaquetas <150,000 x10 ³ /μL	2.95 (1.88-4.64), <0.0001
- Glucosa >200 mg/dl	2.31 (1.06-5.03), 0.036
- Creatinina >1.2 mg/dl n=204 (excluido TSR)	1.81 (1.03-4.19), 0.039
- Albúmina <3.5 mg/dl n=218	2.52 (1.58-4.02), <0.001
- Bilirrubina total >1.2 mg/dl n=218	1.17 (0.74-1.85) 0.504
- Proteína C reactiva >10 mg/dl n=209	2.20 (1.27-3.80), 0.005
Bacilos Gram negativos no fermentadores	1.05 (0.67-1.65), 0.832
Tratamiento apropiado	0.26 (0.15-0.44), <0.0001
Lesión renal aguda durante tratamiento	2.37 (1.43-3.91), 0.001

Ventilación mecánica posterior al diagnóstico	2.90 (1.60-5.28), <0.0001
UTI posterior al diagnóstico	2.57 (1.48-4.47), 0.001
Enterobacterias con carbapenemasa (mCIM positiva) n=107	1.12 (0.54-2.32), 0.756
Enterobacterias con metalo-betalactamasas vs serin-carbapenemasas n=72	1.20 (0.53-2.73), 0.440

BGNRC: bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos, **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica, **EVC:** enfermedad vascular cerebral, **HR:** cociente de riesgos, **IC:** intervalo de confianza, **mCIM:** método de inactivación de carbapenémicos, **UTI:** unidad de terapia intensiva.

En el análisis multivariado (tabla 13), se observó que la edad, la presencia de inmunosupresión y la presencia de choque séptico al momento de la infección mostraron una asociación independiente con el desarrollo del desenlace primario. El haber recibido tratamiento apropiado se asoció de manera independiente a menor riesgo de presentar el desenlace primario. Las figuras 2, 3, 4 y 5 representan las curvas de supervivencia libres del desenlace primario de acuerdo a la presencia de los factores asociados.

Tabla 13. Análisis multivariado* para desenlace primario

Variable	aHR (IC95%), p
Sexo masculino	1.08 (0.64-1.83), 0.779
Edad	1.19 (1.00-1.83), 0.048
Infecciones de torrente sanguíneo	1.55 (0.60-4.00), 0.364
Infección de vías respiratorias	1.25 (0.54-2.94), 0.599
Sepsis abdominal	0.57 (0.22-1.47), 0.245
Infección de vías urinarias	0.33 (0.10-1.10), 0.072
Infecciones óseas y tejidos blandos	1.61 (0.59-4.38), 0.347
Obesidad	0.84 (0.46-1.53), 0.564
Diabetes	0.97 (0.51-1.82), 0.919
Cardiopatía	1.51 (0.83-2.73), 0.179
Hipertensión	0.69 (0.39-1.21), 0.193
Inmunosupresión	1.84 (1.06-3.18), 0.030
Cirrosis	1.37 (0.40-4.72), 0.618
Terapia sustitutiva renal	1.65 (0.75-3.62), 0.212
Ventilación mecánica invasiva al diagnóstico	1.26 (0.65-2.41), 0.493
Choque séptico al momento de infección	2.40 (1.41-4.08), 0.001
Bacilos Gram negativos no fermentadores	0.84 (0.50-1.42), 0.519
Tratamiento apropiado	0.25 (0.14-0.46), <0.001

aHR: cociente de riesgos ajustado. *No se incluyó Charlson en el modelo ya que dicha variable incluye edad y comorbilidades. No se incluyó COVID-19 en el modelo por interacciones con obesidad, diabetes e infección de vías respiratorias superiores. No se incluyó EPOC por interacción con cardiopatías. No se incluyó lesión benigna de vía biliar por interacción con sepsis abdominal. No se incluyó EVC por interacción con diabetes mellitus. No se incluyó alteraciones urológicas ni portador de traqueostomía por interacciones con infección de vías urinarias y de vías respiratorias, respectivamente. No se incluyó coinfección bacteriana a criterio de los investigadores ya que no se espera falla a tratamiento apropiado. Se excluyó bacteriemia secundaria por ser excluyente con infecciones primarias de torrente sanguíneo. No se incluyeron los factores de riesgo para adquirir infecciones por BGNRC (p. ej. quimioterapia previa, etc) por interacción con comorbilidades (p. ej. inmunosupresión). No se incluyó traslado ni área de infección ya que no se reportaron criterios estandarizados de traslado e ingreso a terapia intensiva. No se incluyeron parámetros de laboratorio ya que no es posible rendir cuentas sobre la variabilidad de los resultados a través del tiempo y las interacciones con comorbilidades. De acuerdo al plan preespecificado de análisis, no se incluyeron desenlaces secundarios en el modelo predictivo del desenlace primario. No se incluyó el fenotipo y genotipo de carbapenemasas ya que las pruebas no fueron realizadas en toda la cohorte.

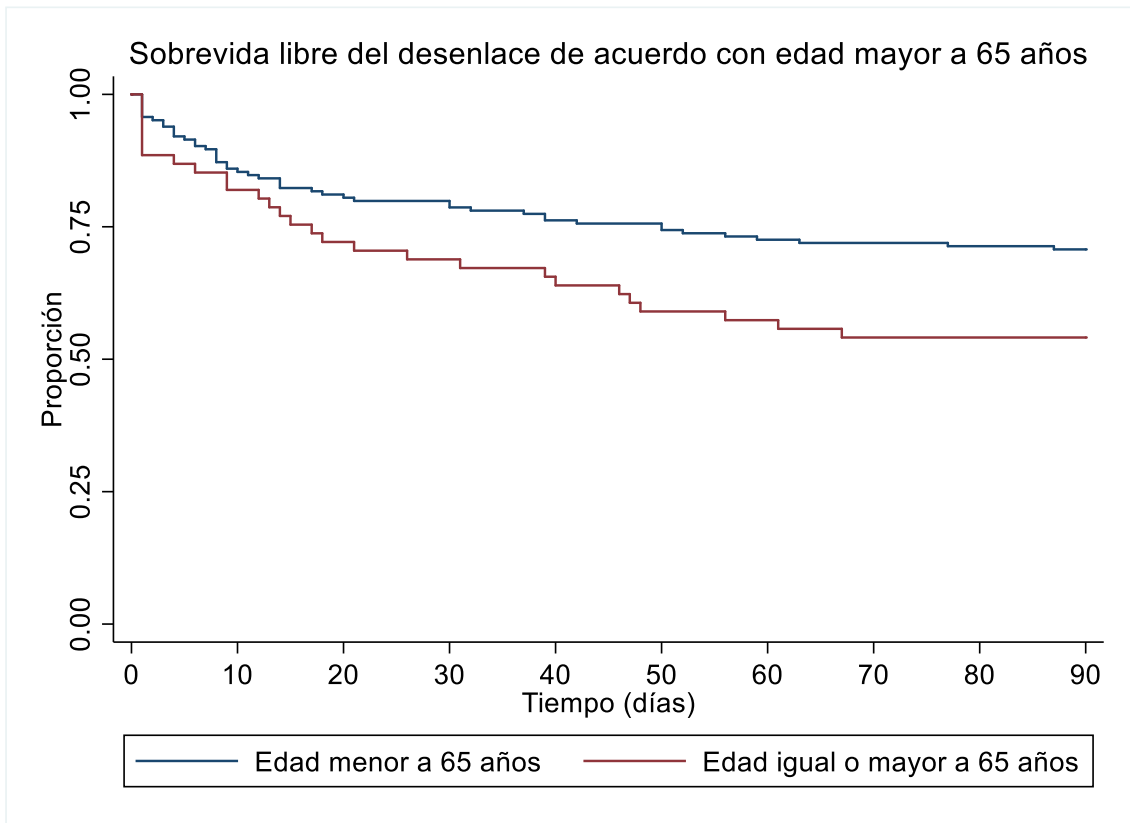


Figura 2. Sobrevida libre de infección de acuerdo con edad mayor a 65 años

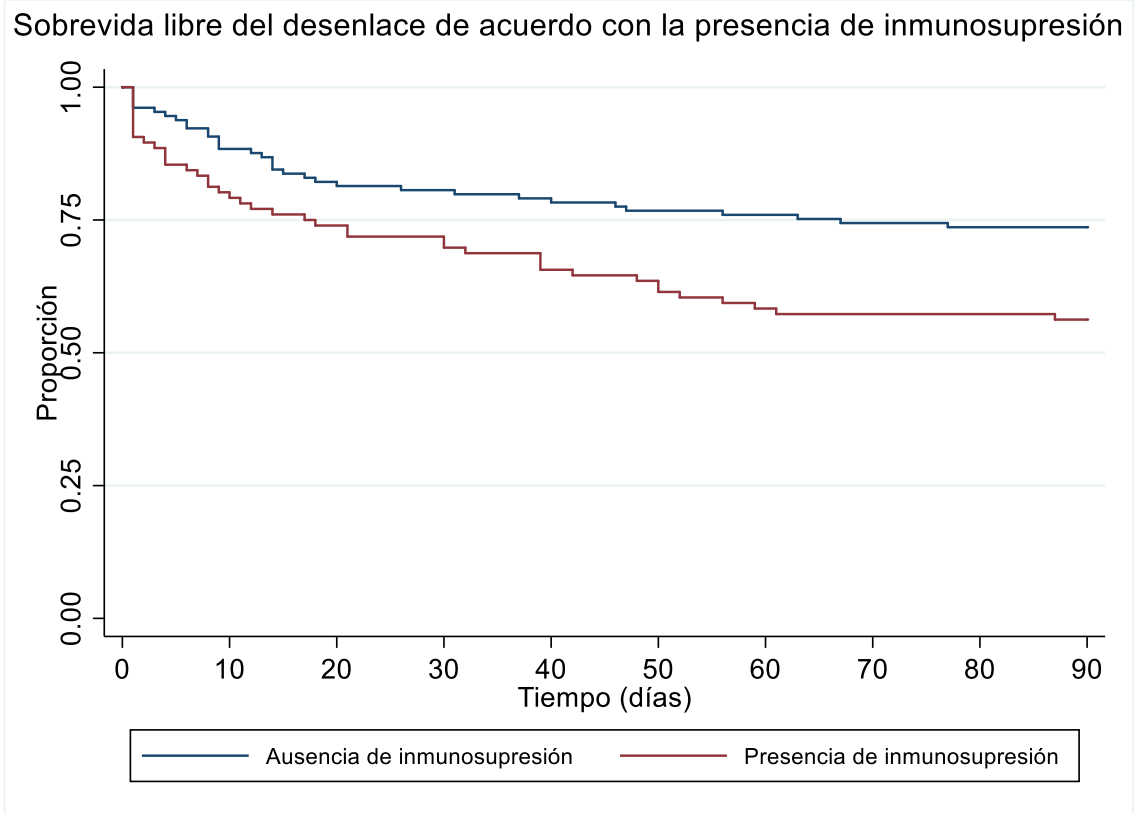


Figura 3. Sobrevida libre de infección de acuerdo con la presencia de inmunosupresión

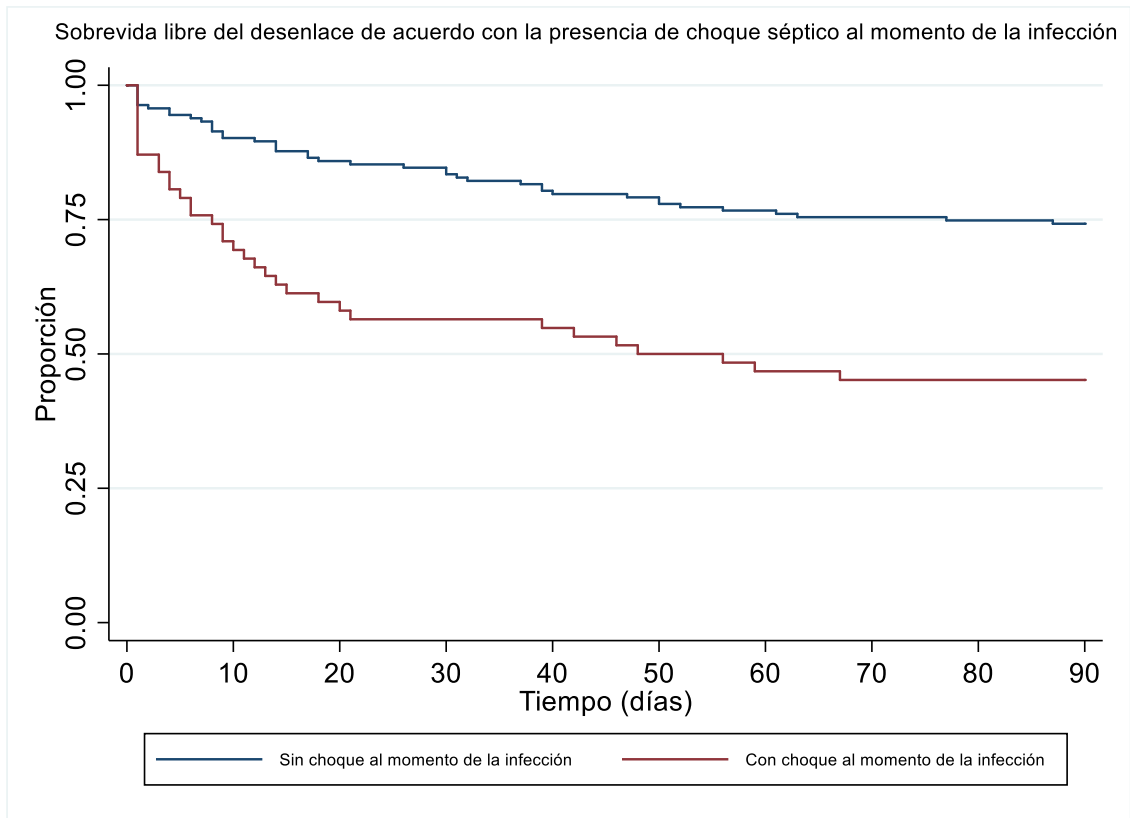


Figura 4. Sobrevida libre de infección de acuerdo con la presencia de choque séptico al momento de la infección

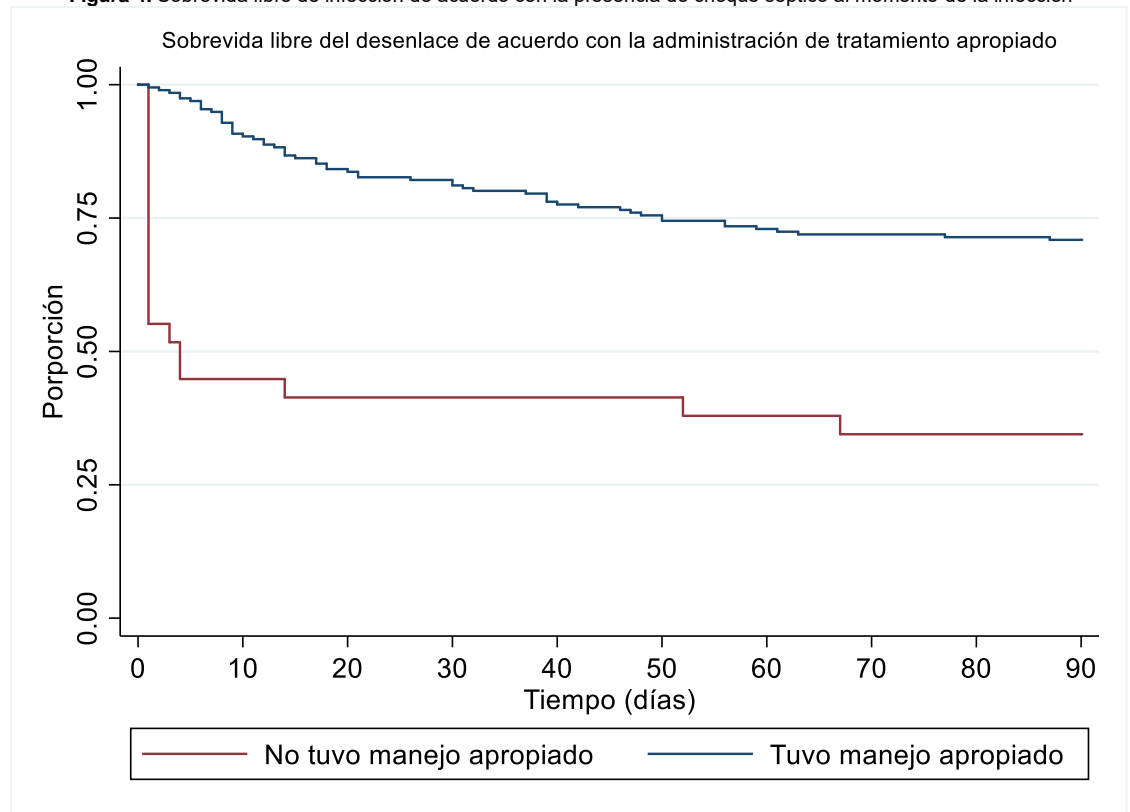


Figura 5. Sobrevida libre de infección de acuerdo con la administración de tratamiento apropiado

9.1 DISCUSIÓN

En el presente trabajo, se encontró que, una mayor edad, presencia de inmunosupresión y choque séptico al diagnóstico de la infección son factores de riesgo independientes asociados a mortalidad en pacientes con infecciones por BGNRC. Se encontró además que el haber recibido tratamiento apropiado se asoció de manera inversa con mortalidad. El choque séptico al diagnóstico y el tratamiento apropiado son los factores más fuertemente asociados con el desenlace primario. Diversos estudios han constatado la asociación entre dichos factores y desenlaces adversos. En el estudio realizado por Gualtero et al.³⁶ se encontró que la presencia de choque séptico estaba asociada a una mayor mortalidad a 30 días en pacientes con infecciones por Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos. Del mismo modo, en un estudio retrospectivo realizado en Escocia por Zhao et al.⁸¹ se reportó que la presencia de falla orgánica y la edad >60 años se asociaron a mayor mortalidad a 30 días por infecciones debidas a organismos productores de carbapenemasas. La inmunosupresión se asoció a mayor mortalidad en pacientes con infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos en un estudio realizado en Israel en 2019³⁴. Existen algunos estudios que reportan mayor mortalidad asociada al uso de tratamiento inapropiado en infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos^{30,31}. Del mismo modo, algunos ensayos clínicos con nuevos antibióticos en infecciones por Enterobacteriales resistentes han encontrado un impacto en la mortalidad con base en el tipo de tratamiento administrado^{55,61,65}. En nuestro estudio, los hallazgos reportados se han replicado. Los factores reportados podrían contribuir a una mayor mortalidad dado que reflejan un riesgo incrementado de presentar mayor gravedad clínica (inmunosupresión, edad avanzada, choque) en el contexto de infecciones. Es conocido que las cepas bacterianas no susceptibles a carbapenémicos suelen ser resistentes a otros antibióticos comúnmente usados como tratamiento empírico inicial, por lo que la probabilidad de recibir tratamiento subóptimo o inapropiado en dichas infecciones es alta, con la subsecuente repercusión en la respuesta clínica inicial. Debido a lo anterior, es necesario contar con diversas opciones terapéuticas que tengan diferentes mecanismos de acción, con el objetivo de no limitar el tratamiento de los pacientes a opciones de segunda línea, las cuales pueden ser asociadas a respuesta clínica desfavorable y/o toxicidad⁷⁰. Nuestros resultados resaltan la importancia de implementar métodos diagnósticos de detección de BGNRC, disminuir el tiempo de entrega de

resultados y favorecer pautas de tratamiento empírico apropiado en población seleccionada.

La mortalidad a 90 días debida a infecciones por BGNRC fue de 34%, en concordancia con los reportado en estudios previos, donde la mortalidad oscila entre el 13 y el 50%^{24,28,30,32}. Los resultados heterogéneos encontrados en mortalidad asociada a infecciones por BGNRC podría explicarse por los diferentes criterios de inclusión en los estudios, el lugar donde fueron realizados, así como la especie bacteriana y el tratamiento inicial recibido. En el análisis bivariado se encontró un mayor riesgo de muerte en aquellos pacientes que se encontraban en UTI al momento del diagnóstico. Dichos pacientes requieren de mayor monitorización clínica y presentan padecimientos potencialmente mortales a corto plazo. Las infecciones de vías respiratorias y la sepsis abdominal contribuyeron con la mayoría de los casos de infecciones por BGNRC en nuestra institución. De acuerdo con nuestros resultados, el sitio de infección no se asoció a mayor riesgo de muerte. Nuestros resultados demuestran que, en nuestra cohorte, los factores asociados a mortalidad por infecciones por BGNRC existen en diversas situaciones clínicas. Se encontró una alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas y padecimientos que confieren inmunosupresión en la población estudiada, lo cual se explica por las características inherentes a la atención en nuestro centro. A diferencia de los reportado por otros autores^{34,81}, no se encontró una diferencia en mortalidad con base en el tipo de aislamiento microbiológico encontrado, siendo similar entre Enterobacterales y BGN no fermentadores. La relación entre el tipo de aislamiento microbiológico y el tipo de infección fue heterogénea, siendo más frecuente que las infecciones de vías respiratorias y de vías urinarias fuera debidas a *P. aeruginosa*. Lo anterior podría deberse a que dichas infecciones fueran adquiridas de manera intrahospitalaria. Las infecciones intraabdominales fueron causadas en su mayor parte por Enterobacterales (*E. coli*, *K. pneumoniae* y complejo *Enterobacter*), en concordancia con lo reportado en ese tipo de infecciones. La frecuencia de todos los desenlaces secundarios fue menor al 25%. El inicio de ventilación mecánica, la estancia en UTI posterior al diagnóstico, la presencia de recaída, la rehospitalización y la lesión renal aguda durante los primeros 10 días de tratamiento fueron más frecuentes en aquellos que fallecieron. La presencia de lesión renal aguda durante los primeros 10 días de tratamiento fue el desenlace secundario más frecuente. Si bien existen algunos estudios que correlacionan la presencia de lesión renal aguda y mayor mortalidad en diferentes cuadros infecciosos^{82,83}, la evidencia que relacionara dicha entidad con mortalidad en

pacientes con infecciones por BGNRC es escasa. Se requieren de mayores estudios para dilucidar si los BGNRC por sí mismos confieren un mayor riesgo de presentar dicho desenlace o es un factor asociado a gravedad o al tratamiento del patógeno causante.

El conocimiento de los antibiogramas locales es útil para la elección del tratamiento antibiótico empírico más adecuado. En el subgrupo de los Enterobacterales se encontró una alta frecuencia de resistencia a otros betalactámicos tales como cefalosporinas de tercera generación en el caso de *E. coli* y *K. pneumoniae*, limitando así la utilización de otros betalactámicos. Más de la mitad de los aislados de *P. aeruginosa* fueron susceptibles a ceftazidima y piperacilina/tazobactam, ambos fármacos aprobados como tratamiento de primera línea para infecciones por dicho microorganismo. A diferencia de lo observado en las infecciones por Enterobacterales, se ha descrito que la emergencia de resistencia a carbapenémicos durante el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* es mayor en comparación de otros antibióticos con actividad anti-pseudomónica, tales como piperacilina/tazobactam y ceftazidima⁸⁴, lo que podría explicar la susceptibilidad a dichos fármacos en aislados resistentes a carbapenémicos.

Existen algunas limitaciones relevantes en el presente estudio. Al ser un análisis retrospectivo pudieron existir algunos factores de riesgos no consignados en los registros clínicos que pudieron contribuir a la aparición del desenlace primario. Para contrarrestar dicha limitante se incluyeron en el análisis factores de riesgo reportados en la literatura científica que sí se encontraban adecuadamente consignados. Independientemente del diseño retrospectivo, la información faltante fue escasa y se tomó en cuenta durante el análisis estadístico. Adicionalmente, se debe de considerar la naturaleza unicéntrica del estudio, lo cual podría limitar la generalización de los hallazgos a centros hospitalarios con características diferentes a nuestro centro. Cabe destacar que no se cuenta con la información completa de las pruebas de biología molecular y pruebas fenotípicas para identificar los mecanismos de resistencia de todos los aislados bacterianos, por lo que la contribución de los diferentes mecanismos de resistencia al riesgo de muerte no pudo ser analizado. La información sobre los mecanismos moleculares que confieren resistencia bacteriana no se encuentra disponibles en la mayoría de los estudios reportados por lo que no necesariamente su ausencia implica una desventaja al comparar este trabajo con estudios similares publicados. De manera similar, nuestros resultados, al ser independientes al tipo de mecanismo de resistencia, son más fácilmente generalizables. Si

bien la inclusión de diferentes tipos de infección podría limitar la generalización de los resultados, los factores de riesgo reportados mostraron una asociación independiente con mortalidad, brindando validez a los hallazgos. Lo anterior sugiere que los resultados pueden ser aplicables a infecciones por BGNRC encontradas en diversas situaciones clínicas. Se requieren de estudios prospectivos para poder estratificar e identificar de forma adecuada aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad.

Dentro de las fortalezas del estudio, se encuentra el número significativo de pacientes incluidos en la muestra, lo cual permite que las asociaciones encontradas tengan menor probabilidad de ser producto del azar. Se estudiaron múltiples variables demográficas, clínicas, laboratoriales, microbiológicas y terapéuticas, lo cual limita el número de sesgos y variables confusoras. Se estudiaron as interacciones. A través del análisis bivariado y multivariado se encontraron de forma consistente los mismos factores asociados a mortalidad, lo cual respalda los resultados encontrados. Se realizó un análisis de supervivencia para cada una de las variables asociadas a mortalidad, lo cual permitió estimar la probabilidad de muerte a través del tiempo.

Con base en nuestros resultados, es necesario realizar estudios prospectivos que respalden los hallazgos encontrados en este trabajo. Se requiere mayor información acerca de la contribución de los mecanismos de resistencia a la mortalidad por infecciones debidas a BGNRC. Es necesario implementar métodos diagnósticos rápidos y confiables que puedan reducir el tiempo al diagnóstico y tratamiento apropiado, lo cual contribuirá a reducir la mortalidad atribuida a tratamiento subóptimo. Es indispensable implementar políticas y lineamientos de antibioticoterapia que limiten la exposición a tratamientos empíricos inapropiados, para lo cual es fundamental conocer los factores de riesgo asociados a desenlaces desfavorables. Por último, es fundamental contar con los tratamientos de primera línea disponibles con base en la prevalencia local de los aislamientos microbiológicos encontrados.

10.1 CONCLUSIONES

La presencia de edad avanzada, choque séptico al diagnóstico, inmunosupresión y no recibir tratamiento apropiado son factores asociados a mayor mortalidad a 90 días en pacientes hospitalizados con infecciones por BGNRC. Es necesario conocer dichos factores

para implementar medidas preventivas y terapéuticas efectivas que mejoren los desenlaces de los pacientes.

11.1 REFERENCIAS

1. van Duin, D. & Doi, Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence* **8**, 460–469 (2017).
2. WHO. 10-global-health-issues-to-track-in-2021. (2020).
3. Magiorakos, A. P. *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* **18**, 268–281 (2012).
4. Richard R. Watknis, R. A. B. *β -Lactam Antibiotics, Infectious Diseases.* (Elsevier, 2017).
5. Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A. & Bonomo, R. A. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother* **55**, 4943–4960 (2011).
6. Bonomo, R. A. β -Lactamases: A Focus on Current Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med* **7**, (2017).
7. Ambler, R. P. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **289**, 321–331 (1980).
8. Bush, K. & Jacoby, G. A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* **54**, 969–976 (2010).
9. Walther-Rasmussen, J. & Høiby, N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* **60**, 470–482 (2007).
10. Yigit, H. *et al.* Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* **45**, 1151–1161 (2001).
11. Logan, L. K. & Bonomo, R. A. Metallo- β -Lactamase (MBL)-Producing Enterobacteriaceae in United States Children. *Open Forum Infect Dis* **3**, (2016).
12. Mojica, M. F., Rossi, M.-A., Vila, A. J. & Bonomo, R. A. The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat. *Lancet Infect Dis* (2021) doi:10.1016/S1473-3099(20)30868-9.
13. Poirel, L., Potron, A. & Nordmann, P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother* **67**, 1597–1606 (2012).
14. Hoffman, S. B. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* **23**, 464–472 (2001).
15. Delcour, A. H. Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics* vol. 1794 808–816 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.11.005> (2009).
16. Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T. J. & Cheng, Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances* vol. 37 177–192 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013> (2019).
17. Li, X. Z. & Nikaido, H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria: An update. *Drugs* vol. 69 1555–1623 Preprint at <https://doi.org/10.2165/11317030-000000000-00000> (2009).
18. Nordmann, P., Naas, T. & Poirel, L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* **17**, 1791–1798 (2011).

19. Schwaber, M. J. & Carmeli, Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a potential threat. *JAMA* **300**, 2911–2913 (2008).
20. Badel Ramos LM. Características clínicas y microbiológicas de las infecciones por enterobacterias no susceptibles a carbapenémicos acorde a sus mecanismos de resistencia en un hospital de tercer nivel en México. (UNAM, 2019).
21. Maya, J. J. *et al.* Current status of carbapenemases in Latin America. *Expert Rev Anti Infect Ther* **11**, 657–667 (2013).
22. van Loon, K., Voor In'T Holt, A. F. & Vos, M. C. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* **62**, (2017).
23. Murray, C. J. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* **399**, 629–655 (2022).
24. Ben-David, D. *et al.* Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* **18**, 54–60 (2012).
25. Fraenkel-Wandel, Y., Raveh-Brawer, D., Wiener-Well, Y., Yinnon, A. M. & Assous, M. v. Mortality due to blaKPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* **71**, 1083–1087 (2016).
26. Tamma, P. D. *et al.* Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* **64**, 257–264 (2017).
27. Nathwani, D., Raman, G., Sulham, K., Gavaghan, M. & Menon, V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* **3**, (2014).
28. Liu, Q. *et al.* Influence of carbapenem resistance on mortality of patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection: a meta-analysis. *Sci Rep* **5**, (2015).
29. Mohd Sazly Lim, S., Zainal Abidin, A., Liew, S. M., Roberts, J. A. & Sime, F. B. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* **79**, (2019).
30. Lemos, E. v. *et al.* Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* **20**, 416–423 (2014).
31. Zheng, Y. L. *et al.* Risk factors and mortality of patients with nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Am J Infect Control* **41**, (2013).
32. Gualtero, S. *et al.* Factors associated with mortality in Infections caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Infect Dev Ctries* **14**, 654–659 (2020).
33. Tuon, F. F. *et al.* Risk factors for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* **21**, 1–6 (2017).
34. Bar-Yoseph, H. *et al.* Risk factors for mortality among carbapenem-resistant enterobacteriaceae carriers with focus on immunosuppression. *Journal of Infection* **78**, 101–105 (2019).
35. Qian, Y. *et al.* Predictors of mortality in patients with carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* infection: A meta-analysis and a systematic review. *Ann Palliat Med* **10**, 7340–7350 (2021).
36. Gualtero, S. *et al.* Factors associated with mortality in Infections caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Infect Dev Ctries* **14**, 654–659 (2020).

37. Bartsch, S. M. *et al.* Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clin Microbiol Infect* **23**, 48.e9-48.e16 (2017).
38. Tabak, Y. P. *et al.* Attributable burden in patients with carbapenem-nonsusceptible gram-negative respiratory infections. *PLoS One* **15**, (2020).
39. Goodman, K. E., Simner, P. J., Tamma, P. D. & Milstone, A. M. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Expert Rev Anti Infect Ther* **14**, 95–108 (2016).
40. *CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.* (2021).
41. Tamma, P. D. *et al.* Comparison of 11 Phenotypic Assays for Accurate Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* **55**, 1046–1055 (2017).
42. Tamma, P. D. & Simner, P. J. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *J Clin Microbiol* **56**, (2018).
43. Girlich, D., Poirel, L. & Nordmann, P. Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* **50**, 477–479 (2012).
44. Tijet, N., Boyd, D., Patel, S. N., Mulvey, M. R. & Melano, R. G. Evaluation of the Carba NP test for rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* **57**, 4578–4580 (2013).
45. van der Zwaluw, K. *et al.* The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One* **10**, (2015).
46. Boutal, H. *et al.* A multiplex lateral flow immunoassay for the rapid identification of NDM-, KPC-, IMP- and VIM-type and OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* **73**, 909–915 (2018).
47. Saleh, A., Göttig, S. & Hamprecht, A. G. Multiplex Immunochromatographic Detection of OXA-48, KPC, and NDM Carbapenemases: Impact of Inoculum, Antibiotics, and Agar. *J Clin Microbiol* **56**, (2018).
48. Papagiannitsis, C. C. *et al.* Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry meropenem hydrolysis assay with NH₄HCO₃, a reliable tool for direct detection of carbapenemase activity. *J Clin Microbiol* **53**, 1731–1735 (2015).
49. Hrabák, J., Chudáčková, E. & Walková, R. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (maldi-tof) mass spectrometry for detection of antibiotic resistance mechanisms: from research to routine diagnosis. *Clin Microbiol Rev* **26**, 103–114 (2013).
50. Monteiro, J., Widen, R. H., Pignatari, A. C. C., Kubasek, C. & Silbert, S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother* **67**, 906–909 (2012).
51. Pournaras, S. *et al.* A combined disk test for direct differentiation of carbapenemase-producing enterobacteriaceae in surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol* **51**, 2986–2990 (2013).
52. Mangold, K. A. *et al.* Real-time detection of blaKPC in clinical samples and surveillance specimens. *J Clin Microbiol* **49**, 3338–3339 (2011).
53. Rood, I. G. H. & Li, Q. Review: Molecular detection of extended spectrum- β -lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a clinical setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* **89**, 245–250 (2017).
54. Falcone, M. & Paterson, D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* **71**, 2713–2722 (2016).

55. van Duin, D. *et al.* Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* **66**, 163–171 (2018).
56. Papadimitriou-Olivgeris, M. *et al.* Reversal of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemiology from blaKPC- to blaVIM-harbouring isolates in a Greek ICU after introduction of ceftazidime/avibactam. *J Antimicrob Chemother* **74**, 2051–2054 (2019).
57. Popejoy, M. W. *et al.* Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother* **72**, 268–272 (2017).
58. Crass, R. L., Rodvold, K. A., Mueller, B. A. & Pai, M. P. Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun? *Clin Infect Dis* **68**, 1596–1602 (2019).
59. Kollef, M. H. *et al.* Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* **19**, 1299–1311 (2019).
60. Castanheira, M., Huband, M. D., Mendes, R. E. & Flamm, R. K. Meropenem-Vaborbactam Tested against Contemporary Gram-Negative Isolates Collected Worldwide during 2014, Including Carbapenem-Resistant, KPC-Producing, Multidrug-Resistant, and Extensively Drug-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* **61**, (2017).
61. Wunderink, R. G. *et al.* Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* **7**, 439–455 (2018).
62. Mangion, I. K., Ruck, R. T., Rivera, N., Huffman, M. A. & Shevlin, M. A concise synthesis of a β -lactamase inhibitor. *Org Lett* **13**, 5480–5483 (2011).
63. Motsch, J. *et al.* RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* **70**, 1799–1808 (2020).
64. Bonomo, R. A. Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin Defeating Carbapenem-resistant Pathogens. *Clin Infect Dis* **69**, S519–S520 (2019).
65. Bassetti, M. *et al.* Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* **21**, 226–240 (2021).
66. Marshall, S. *et al.* Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother* **61**, (2017).
67. Nation, R. L., Velkov, T. & Li, J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Clin Infect Dis* **59**, 88–94 (2014).
68. Qureshi, Z. A. *et al.* Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* **56**, 2108–2113 (2012).
69. Zarkotou, O. *et al.* Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* **17**, 1798–1803 (2011).
70. Paul, M. *et al.* Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* **18**, 391–400 (2018).

71. Tsuji, B. T. *et al.* International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* **39**, 10–39 (2019).
72. Stein, G. E. & Craig, W. A. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* **43**, 518–524 (2006).
73. Tasina, E., Haidich, A. B., Kokkali, S. & Arvanitidou, M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **11**, 834–844 (2011).
74. Prasad, P., Sun, J., Danner, R. L. & Natanson, C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis* **54**, 1699–1709 (2012).
75. Michalopoulos, A. *et al.* Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* **16**, 184–186 (2010).
76. Anderson, K. F. *et al.* Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* **45**, 2723–2725 (2007).
77. de Pascale, G. *et al.* Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. *Crit Care* **21**, (2017).
78. Eaton MD & Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy: Review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections. *JAMA* 1847–1853 (1934).
79. Gordillo Altamirano, F. L. & Barr, J. J. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clin Microbiol Rev* **32**, (2019).
80. Riley, R. D. *et al.* Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *The BMJ* **368**, (2020).
81. Zhao, S. *et al.* Epidemiology of and risk factors for mortality due to carbapenemase-producing organisms (CPO) in healthcare facilities. *Journal of Hospital Infection* **110**, 184–193 (2021).
82. Poston, J. T. & Koyner, J. L. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ (Online)* vol. 364 Preprint at <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891> (2019).
83. Khairoun, M. *et al.* The incidence, mortality and renal outcomes of acute kidney injury in patients with suspected infection at the emergency department. *PLoS One* **16**, (2021).
84. Carmeli, Y., Troillet, N., Eliopoulos, G. M. & Samore, M. H. *Emergence of Antibiotic-Resistant Pseudomonas aeruginosa: Comparison of Risks Associated with Different Antipseudomonal Agents.* *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* vol. 43 (1999).