Universidad de Cuenca
Facultad de Ciencias Médicas
Posgrado de Medicina Interna

Prevalencia de mortalidad en pacientes infectados con enterobacterias productora de carbapenemasas y factores asociados. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2014-2017.

Tesis previa a la obtención del
Título de Especialista en Medicina Interna

Autora: Md. Diana Fernanda Zhapa Quezada. CI: 0105264345
Directora: Dra. Ana María Cárdenas Bernal. CI: 0151323508

Cuenca - Ecuador

2019

RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones intrahospitalarias constituyen un problema de salud pública, por el gasto económico, y su alta mortalidad.

Objetivo: Determinar la prevalencia de mortalidad de pacientes infectados con productoras de carbapenemasas y factores asociados.

Métodos y Técnicas: Se realizó un estudio analítico transversal en el que se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas desde el año 2014 hasta el 2017. Para su análisis se utilizó la razón de prevalencia con IC 95% y un nivel de significancia de p<0,05.

Resultados: la prevalencia de la mortalidad es de 39.7%, Los factores asociados a mortalidad en los pacientes con infecciones graves fueron: tratamiento inmunosupresor (p 0.004) y el índice de Charlson (p 0.01); y en pacientes con infecciones leves: edad (p 0.01), estancia hospitalaria (p:0.006), infección bacteriana previa (p: 0.02), tratamiento antibiótico previo (p: 0.01), tratamiento inmunosupresor (p 0.01), comorbilidad (p: 0.0006), y el índice de Charlson (p 0.000).

Conclusiones: se encontró alta prevalencia de mortalidad por infecciones por carbapenemasas, asociadas a tratamiento inmunosupresor e índice de Charlson en infeccione graves, y asociadas a edad, hospitalización prolongada, infección bacteriana previa, tratamiento antibiótico previo tratamiento inmunosupresor, comorbilidad e índice de Charlson en infecciones leves.

Palabras clave: Enterobacterias. Carbapenemasas. Prevalencia. Mortalidad. Factores asociados.

ABSTRACT

Background: intrahospital Infections, are a public health problem, for the economic cost, and the high mortality.

Objective: To determine the prevalence of mortality in patients infected with enterobacteria producing carbapenemase and factors associated.

Methodology: It is a transversal analytical study in which all patients diagnosed with infection by carbapenemase producing enterobacteria from 2014 to 2017, and the prevalence of mortality and factors is analyzed. For statistical analysis, the prevalence ratio was used with a IC 95% and a level of significance of p <0.05.

Results: the prevalence of mortality is 39.7%, the associated factors for mortality in patients with serious infection are: immunosuppressive treatment (p 0.004), and the Charlson index (p 0.01). In patients with minor infection the associated factors for mortality are: age (p 0.01), hospital stay (p:0.006), previous bacterial infection (p: 0.02), Previous antibiotic treatment (p 0.01), immunosuppressive treatment (p 0.01), comorbidities (p 0.0006), and Charlson index (p 0.000).

Conclusions: a high prevalence of mortality due to carbapenemase infections has been found, the associated factor in serious infection are immunosuppressive treatment and Charlson index, and in patients with minor infection age, prolonged hospitalization, previous bacterial infection, previous antibiotic treatment, immunosuppressive treatment, comorbidities, and Charlson index.

Key words: Enterobactereas. Carbapenemase. Prevalence. Mortality. Risk factors.

ÍNDICE

RESUMEN 2
ABSTRACT 3
I. INTRODUCCION 14
1.1 Antecedentes 14
1.2 Planteamiento del Problema 15
1.3 Justificación y uso de los resultados 16
II. MARCO TEÓRICO 17
2.1 Antecedentes 17
2.2 Mecanismos de resistencia 18
2.3 Diagnóstico Microbiológico 19
2.4 Infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas y mortalidad 20
2.5 Factores asociados con mortalidad 21
III. HIPOTESIS 25
IV. OBJETIVOS 26
4.1. Objetivo general 26
4.2 Objetivos específicos 26
V. DISEÑO METODOLÓGICO 26
5.1 Diseño de Investigación: 26
5.2. Población de estudio: 26
5.3. Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables ... 26
5.4. Criterios de Inclusión 27
5.5. Criterios de exclusión 27
5.6. Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos 28
5.7. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos 29
5.8. Plan de tabulación y el análisis de los datos 29
VI. RESULTADOS Y ANALISIS 30
6.1 Características Sociodemográficas de la Población de Estudio 30
6.2 Prevalencia de Mortalidad por Infección por enterobacterias productoras de carbapenemasa 31
6.4. Mortalidad y Factores Asociados 33

VII. DISCUSION 39
VIII. CONCLUSIONES 46
IX. RECOMENDACIONES 47
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 48
XI. ANEXOS 53
11.1. Anexo No. 1. Operacionalización de las Variables 53
11.2. Anexo No.2. Formulario 56
11.3 Anexo No.3. Cronograma 60
11.4 Anexo No.4. Recursos 61
11.5 Anexo No.5 Permiso del departamento de docencia del hospital Vicente Corral Moscoso 62

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Diana Fernanda Zhapa Quezada en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales de la tesis "**Prevalencia de mortalidad en pacientes infectados con enterobacterias productora de carbapenemasas y factores asociados. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2014- 2017**", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de esta tesis en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 11 de febrero de 2019

Md. Diana Fernanda Zhapa Quezada

C.I: 0105264345

Cláusula de Propiedad Intelectual

Diana Fernanda Zhapa Quezada, autora de la tesis "**Prevalencia de mortalidad en pacientes infectados con enterobacterias productora de carbapenemasas y factores asociados. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2014- 2017**", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 11 de febrero del 2019

Diana Fernanda Zhapa Quezada

C.I: 0105264345

AGRADECIMIENTO

El camino ha sido arduo, pero siempre existieron personas que hicieron que este proceso sea más llevadero y fructífero

A Dios que ha hecho todo esto posible.

A mis maestros, tutores, y todos los médicos tratantes del Hospital Vicente Corral Moscoso y Hospital José Carrasco Arteaga que nos brindaron sus conocimientos y experiencias.

A mi segunda familia que se han portado de primera, gracias por su paciencia y su apoyo.

A mis amigos queridos, compañeros de éste sueño. Sin duda ustedes me enseñaron algo más…

DEDICATORIA

A mis padres José y Yolanda, que siempre han velado por mi bienestar en cada paso que he dado.

A mi esposo Renato, por acompañarme, ser los brazos que me conforten, y el amor que me mantiene.

A mi negro, mi José Enrique, que me enseña todos los días, el que llena mi corazón con su ternura, y me ha comprendido aún sin saber el por qué.

Diana

I. INTRODUCCION

1.1 Antecedentes

Los antibióticos, desde su descubrimiento, han cambiado el curso de las enfermedades que en el pasado culminaban con la vida de personas infectadas. Así mismo, su uso indiscriminado ha inducido a que las bacterias desarrollen diferentes mecanismos para vencer al antimicrobiano. La resistencia bacteriana se ha incrementado en los últimos años; considerándose un problema de salud pública que implica una gama de problemas económicos y sociales que van desde el ámbito medicinal hasta temas medio ambientales (1).

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas, antes muy poco descritas en ciertas zonas de Grecia o Asia Oriental, ahora son consideradas un problema de salud pública. La epidemia de enterobacterias productoras de carbapenemasa comenzó en el año 2000 en Grecia y en Estados Unidos; años más tarde se difunde hasta Asia e Italia (1). En España en el 2009 el 60% de las cepas estudiadas fueron enterobacterias productoras de carbapenemasas, cifra que ha ido en ascenso en los últimos años (2). Según datos del Centro de Vigilancia del Centro Nacional de Microbiología de España, se han registrado 163 casos de *Klebsiella* productora de OXA 48 (un tipo de enzima carbapenemasa) (3). En EEUU el panorama es similar. El primer caso de Enterobacteria productora de carbapenemasa fue reportado en 1996; posteriormente en el 2002 se reportaron 9 casos y al año siguiente los casos son 20 (4). El CDC informó que la proporción de enterobacterias que eran resistentes a carbapenémicos aumentó de 1 a 4 por ciento entre 2001 y 2011; la proporción de *Klebsiella* resistente a carbapenémicos aumentó de 2 a 10%. Colombia fue el primer país de América Latina en reportar *Klebsiella* productora de carbapenemasa en 2006; en Brasil la primera detección de esta bacteria se reportó entre septiembre y noviembre de 2006. En Argentina en 2008, Venezuela y Uruguay en 2011, en Chile en marzo del 2012 y en Perú en el 2013 (5). En Colombia Robinson et al, realizó un estudio entre el 1° de julio de 2009 al 30 junio de 2010 en seis instituciones hospitalarias públicas y privadas de alta complejidad en 5 ciudades y encontró una prevalencia global del 17% de *K. pneumoniae* blaKPC (6). En Chile, Gutiérrez C et al, estudiaron a 241 pacientes desde julio a diciembre del año 2011, donde se constató una prevalencia de 9,5%

de enterobacterias con resistencia o susceptibilidad intermedia a los carbapenémicos (7).

Dentro del país se realizó una revisión por De la Torre en el Hospital de las Fuerzas Armadas en la ciudad de Quito, en el que se registraron 9 cultivos positivos para Klebsiella productora de carbapenemasa de 13 muestras de pacientes con Neumonía Intrahospitalaria, de éstos, 5 pacientes fallecieron (8).

En una revisión en el Hospital Eugenio Espejo en el 2014, se identificaron 102 pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas durante dicho año y se reportaron 32 fallecidos (9). En un estudio realizado en el hospital José Carrasco Arteaga en la ciudad de Cuenca durante el 2016 se presentaron 51 casos con infección por carbapenemasas, con una mortalidad del 52.9% (10).

1.2 Planteamiento del Problema

La resistencia bacteriana es un importante problema de salud pública; el alto desarrollo de mecanismos de resistencia hacia varios antimicrobianos, fenómeno llamado como multirresistencia dificulta aún más el tratamiento de las infecciones (11).

Es frecuente su presencia en medio hospitalario ligado a varios factores que generan multirresistencia como el uso indiscriminado de antibióticos, la presencia de comorbilidades, la estancia hospitalaria, entre otros. Las bacterias muestran múltiples mecanismos de resistencia, entre ellos la producción de enzimas llamadas carbapenemasas que hidrolizan los carbapenémicos (3).

Como es evidente, en la última década la presencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas se ha propagado y las limitantes terapéuticas para controlar dichas infecciones se ha convertido en un reto para el médico, por la alta asociación con mortalidad y los gastos que desencadenan (12). Los porcentajes de mortalidad asociados a infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas se encuentran entre 18% y 60%, presentándose tasas más altas en bacteriemias (3). Este alto porcentaje de mortalidad, se encuentra asociado a la alta tasa de fracaso terapéutico por resistencia antibiótica, ya que no se ha definido un régimen óptimo de tratamiento (13).

Estudios retrospectivos, se ha observado que en infecciones graes la terapia combinada está asociada fuertemente a supervivencia, frente a la monoterapia (3). De Maio Carrilho en el 2016, en su estudio prospectivo realizado en Brasil con 127 pacientes con diferentes tipo de infección por enterobactereas productoras de carbapenemasa, indica que en el análisis bivariado, la monoterapia fue factor protector para mortalidad, resaltando que fueron las infecciones del tracto urinario las que recibieron dicho tratamiento (14). En una revisión realizada por Lee et al, que incluyó 38 artículos en el que se registran 105 casos de pacientes infectados por Klebsiella productora de carbapenemasa, en su mayoría con neumonía grave, se determinó mayor fracaso terapéutico en los pacientes que recibieron monoterapia (69%) vs la terapia combinada (29%) con p 0,03 (15). En bacteremias, Daikos 2014, indica que el tratamiento combinado, se asoció mejores resultados cuando se incluye un carbapenémico a la terapéutica instaurada (16). Falagas et al, en su revisión de 20 estudios en el 2014, concluye que el tratamiento combinado ofrece ventaja sobre la monoterapia, en pacientes graves. (17)

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la prevalencia de la mortalidad de los pacientes infectados con enterobacterias productoras de carbapenemasas y su relación con la edad, sexo, área de hospitalización, tratamiento antimicrobiano post antibiograma (monoterapia, terapia combinada), hospitalización previa, procedimientos invasivos, tratamiento inmunosupresor, terapia antibiótica previa, infección bacteriana previa, Índice de Comorbilidad de Charlson, presencia de comorbilidades?

1.3 Justificación y uso de los resultados

La rápida diseminación de este tipo de bacterias a nivel mundial es preocupante, ante la falta de recursos terapéuticos existentes al momento, además del incremento en el costo que representan, puesto que conllevan complicaciones, mayor estadía, y mayor arsenal antibiótico.

A pesar que se conoce que la cantidad de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas ha aumentado dentro de nuestro medio, no

tenemos registros de factores asociados a mortalidad dada por este tipo de bacterias, por lo que este estudio tiene alta pertinencia dentro de los proyectos de investigación, pues obtendría datos que servirían como línea de base a futuros trabajos.

Finalmente, la comunidad médica, el hospital Vicente Corral Moscoso, se beneficiarán de los datos obtenidos de esta investigación, pues se podría comprender los factores asociados a este tipo de infecciones.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Las enterobacterias son microorganismos gram negativos causantes de múltiples patologías infecciosas, muy relacionadas al medio intrahospitalario y de difícil manejo terapéutico (8). Estas bacterias son no esporuladas, anaerobias facultativas y pueden ser móviles dependiendo de la presencia de flagelo, poseen requerimientos nutricionales relativamente sencillos, reducen los nitritos, fermentan la glucosa, son catalasa positivos y oxidasa negativos (18). Presentan una membrana interna, una cápsula que la recubre que contiene peptidoglicanos y una membrana externa compuesta por lipopolisacáridos y porinas (19).

Las penicilinas actúan inhibiendo enzimas bacterianas llamadas proteínas fijadoras de las penicilinas, importantes en la producción de péptido glucano, que como se mencionó, es componente fundamental de la cápsula bacteriana (18).

En 1976 tras el descubrimiento de la tienamicina originada de la bacteria Streptomycees catleya, se inició un nuevo período de agentes β -lactámicos que destacan por su actividad contra organismos grampositivos y contra enterobacterias. Los carbapenémicos son antibióticos que pertenecen a la familia de los B-lactámicos y resultan del reemplazo del átomo de Azufre del núcleo de penicilina, por un átomo de Carbono (de ahí deriva su nombre) (20). Son hidrofílicos, de bajo peso molecular lo que les permite entrar con facilidad a través de las porinas de las bacterias gram negativas, se unen a las enzimas transpeptidasas (proteínas fijadoras de la penicilina) e inhiben la síntesis de la pared celular (18). Su actividad es amplia, y dada su alta eficacia frente a B -lactamasas, formaron parte radical del tratamiento de infecciones nosocomiales, siendo considerados de primera línea en la terapeútica de enterobacterias BLEE (β -lactamasas de espectro extendido) (20).

2.2 Mecanismos de resistencia

La resistencia de las bacterias gram negativas, está dada por la combinación de mecanismos de resistencia, que pueden ser intrínsecos del microorganismo (natural) o adquiridos (dada por elementos móviles).

Así, los principales mecanismos de resistencia son:

1. Modificación y desactivación del antibiótico por hidrólisis mediada por enzimas.
2. Aumento de la expulsión del antibiótico mediada por la activación de las bombas de flujo
3. Disminución de la permeabilidad de la membrana externa al antibiótico debido a la disminución en la expresión de *porinas*
4. Modificación o mutación del sitio blanco del antibiótico. (21).

El principal mecanismo de resistencia de las enterobacterias a los antibióticos, es el mediado por enzimas. Las enzimas B -lactamasas tienen la propiedad de hidrolizar el anillo B -lactámico (3). Las carbapenemasas son enzimas que inhiben el efecto de los antibióticos carbapenémicos. Son clasificadas molecularmente según Ambler en:

Clase A: enzimas KPC. Éstas tienen la capacidad de hidrolizar a las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. Son consideradas endémicas en regiones como Medio Oriente, Florida y Puerto Rico. La diseminación global de este tipo de enzima está determinada por el clon ST258 de *Klebsiella Pneumoniae*. Todos los genes codificadores se han encontrado en plásmidos y son capaces de ser transmitidos a otras cepas por conjugación.(22)

Clase B: metalo-lactamasas (MBL), enzimas como VIM, IMP Y NDM. Estas poseen en su composición cationes divalentes (zinc) por lo que las han descrito como metalo lactamasas. Estas enzimas se encuentran en genes cassettes que se localizan predominantemente en integrones tipo 1 y en ocasiones en plásmidos y tansposones; por lo tanto, son transferibles. Estas enzimas se encuentran asociadas a otros genes de resistencia que están ubicados en los mismos genes cassettes; por lo que, esta situación les confiere ser resistentes a múltiples antibióticos (21). La NDM (Nueva Delhi Metalo B -lactamasa) hidroliza penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, y a diferencia de las de tipo KPC,

no hidroliza al aztreonam. Se considera como reservorio principal los hospitales indios, desde donde se han diseminado globalmente; tanto en medios hospitalarios como en la comunidad (22) (24).

Clase D o serin-carbapenemasas: enzimas como OXA-48. Contienen un residuo de serina dentro de su principio activo. OXA significa oxacillinasa. Hidrolizan débilmente carbapenémicos, no hidrolizan cefalosporinas ni aztreonam (excepto OXA 27), hidrolizan penicilinas y oxacilina; son inhibidas por ácido clavulánico (excepto OXA 23) (21). OXA 48 son los que han requerido mayor atención. Tienen actividad frente penicilinas y carbapenémicos y no hidrolizan cefalosporinas. Este gen se codifica en plásmidos. En caso de *Klebsiella pneumonie* OXA 48, también coproduce B- lactamasa de amplio espectro. Este tipo de bacterias se han registrado mayoritariamente en Turquía y África del Norte (22).

2.3 Diagnóstico Microbiológico

La prueba de oro para determinar la presencia de carbapenemasa es la espectrofotometría y PCR del gen blaKPC; este método requiere un tiempo prolongado. La identificación de microrganismos productores de carbapenemasas puede ser complicado para el personal de microbiología. Se supondría que la presencia de carbapenemasas emitiría un reporte microbiológico de resistencia de alto nivel frente a los carbapenémicos; sin embargo, no es así, puede producir concentración mínima inhibitoria dentro de rango sensible o intermedio. El Comité Europeo de Prueba de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) indica como sensible a Imipenem y Meropenem una MIC igual o mayor a 2mg/l, y resistente a MIC mayor a 8mg/l. Sin embargo, para poder dilucidar la presencia de carbapenemasas se utilizan pruebas de confirmación (25) (22).

Con respecto a los métodos de confirmación, se utilizan métodos moleculares o no moleculares. Los métodos no moleculares son los más utilizados en laboratorios de microbiología, puesto que no se requiere instrumentos costosos. Uno de los más utilizados y el único recomendado por el Instituto de Estándares Clínicos y Laboratorio (CSLI), es el Test de Hodge (22) (25). Este test es una prueba que detecta la liberación de carbapenemasa en medio agar, pero su interpretación puede ser subjetiva (22). Además, tiene baja sensibilidad para

algunas enzimas como OXA-48, y no diferencia las distintas clases de carbapenemasas. Se han reportado falsos positivos, sobre todo en los casos en los que se han aislado cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido y Ampc (25).

Un segundo método fenotípico que nos otorga información sobre la clase molecular es el que utiliza ácido boriónico. Éste método, en un inicio se estudió como inhibidor de B -lactamasa tipo AmpC, pero luego también se observó actividad en la que inhibía B- lactamasa tipo KPC. Al adicionar el ácido aminofenil borónico a un disco de carbapenémico (ertapenem o meropenem), aumenta la zona inhibidora en comparación con el disco del carbapenémico solo, y se traduciría como productor de KPC. Ésta prueba no detecta otro tipo de enzimas como NDM ni OXA-48 (22).

Un tercer método se desarrolla a partir del uso de quelantes del zinc como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el ácido mercatoacétido de sodio (SMA) y el ácido dipicolínico. Estos inhiben las metalobetalactamasas (NDM) (22).

Se ha descrito una nueva prueba Carba NP, en la que se mide la hidrólisis in vitro del Imipenem por medición colorimétrica de los cambios en el pH. Aunque no se ha recomendado aún como prueba validadora, ha producido alta sensibilidad y especificidad para detectar carbapenemasas del tipo A,B,D de Ambler, además es un método rápido (menor a 2 horas) (26).

2.4 Infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas y mortalidad

Las cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas tienen resistencia a otras familias de antibióticos además de B -lactámicos, por lo que es frecuente encontrar panresistencia, lo que dificulta aún más instaurar un tratamiento antibiótico adecuado; por lo tanto, las tasas de mortalidad son altas (3). Estudios realizados por Tumbarello, Daikos, ZarKotou, relacionaron la mortalidad con el tratamiento instaurado de las 72 a 96 horas posterior a la toma del cultivo. La mortalidad se observó a 28 a 30 días, puesto que un tiempo menor reflejaría aún el impacto de la infección y en la mayoría de los casos todavía cursaban con terapia definitiva en ese momento. Así, la mortalidad en general fue del 40%, en pacientes que cursaban con bacteremia (22). Villegas realizó

una revisión recopilando datos de países latinoamericanos, determinando una mortalidad del 37% (27). Como se citó prevamente, en Cuenca en un estudio descriptivo realizado en el Hospital José Carrasco Arteaga en el 2016, se estimó la mortalidad en el 52.9% (10). Las infecciones intrahospitalrias pueden ser del tracto urinario, respiratoria, bacteremia, e infección de tejidos blandos. En una revisión realizada en 6925 pacientes hospitalizados, se observó mayor mortalidad en infección del tracto respiratorio, y bacteremia, por lo que son consideradas infecciones graves, mientras que las infecciones del tracto urinario, y tejidos blandos se consideran como leves (28). Es por este motivo, que se analizó los diferentes factores asociados según la severidad de infección, para así tener mejor perspectiva.

2.5 Factores asociados con mortalidad

Edad: la edad avanzada juega un papel importante en el desarrollo de infecciones, explicado por el envejecimiento anatómico, fisiológico e inmunológico, además de las comorbilidades que se suman y que predisponen a infección y muerte (29). Un estudio realizado por Papadimitriou en el 2014 en Grecia con 53 pacientes con infección con *Klebsiella Pneumonie* productora de carbapenemasa observó que los 23 que no sobrevivieron, tenían una edad de 65 años. (30). Tumbarello en el 2012, en su revisión realizada en Italia, estudió a 125 pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumonie* productora de carbapenemasa, de los cuales 53 fallecieron, y estos presentaban una edad media de 61.5 años (13). Falcone et al, en el 2016 publica un estudio retrospectivo con 111 pacientes, en que se encontró mayor mortalidad en pacientes de 64 años encontrando diferencia significativa (31). Paño Pardo en su revisión que incluyó 21 estudios, sugiere como factor asociado a mortalidad los pacientes mayores (32).

Sexo: Se observó en un estudio realizado por Daikos en Grecia en el 2014, con 205 pacientes con bacteriemia con *Klebsiella* productora de carbapenamasa, que en el grupo de no sobrevivientes, la mayoría fueron mujeres (16). De igual forma en una revisión realizada por Papadimitriou et al, con 23 pacientes que presentaron bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas que fallecieron, 12 eran mujeres (30).

Área de Hospitalización: Las enterobacterias son gérmenes que se encuentran en el medio hospitalario y son causantes de infecciones intrahospitalarias (30). Se encuentran ciertos factores que contribuyen a la infección por gérmenes intrahospitalarios como son la susceptibilidad del paciente, el microorganismo, y el medio ambiente que incluye el espacio físico en el que se encuentra hospitalizado (33). En una revisión de estudios realizada por Viale et al, sobre pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumonie* determinaron que la estancia en UCI es un predictor de mortalidad. (34). En otro estudio realizado por Tumbarello et al, se encontró que 42% de los decesos que presentaron bacteremia por *Klebsiella* productora de carbapenemasa pertenecían a la Unidad de Cuidados Intensivos (13).

Días de Hospitalización: la estancia prolongada está definida como un período mayor a 9 días de estadía en un medio hospitalario. Un tiempo extendido de permanencia en el hospital se encuentra ligada a la adquisición de gérmenes intrahospitalarios, y por lo tanto a elevar la mortalidad (35). En el estudio realizado por Patel et al, en Estados Unidos, en el año 2008, en el que se evaluaron 99 pacientes con infección por *Klebsiella* productora de carbapenemasa, de los cuales 48 fallecieron y estos presentaron un promedio de 24.8 días de hospitalización (12). Tumbarello et al, registró una media de 57 días de estancia hospitalaria en los pacientes que fallecieron con bacteremia por *Klebsiella* productora de carbapenemasa (13). Kang et al, en su estudio que incluyó 286 pacientes con bacteremia por enterobacterias productoras de carbapenemasa, reporta como factor asociado a la estancia hospitalaria prolongada (36). Falcone en su estudio de retrospectivo con 111 pacientes críticos, la hospitalización prolongada fue un factor asociado (31)

Hospitalización previa: cuando un paciente es hospitalizado, se expone a múltiples factores que aumentan el riesgo de adquirir infecciones intrahospitalarias que compliquen el estado de salud aumentando la mortalidad (37). En la revisión realizada por Tumbarello, en la que participaron 125 pacientes con bacteremia por *Klebsiella* productora de carbapenemasa, de los cuales 57 pacientes fallecieron; se registró que el 73.1% presentó una hospitalización en el último año previo a la presente infección (<0.01) (13).

Infección Bacteriana Previa: Tumbarello et al, en su estudio con 125 pacientes con bacteremia por *Klebsiella* productora de carbapenemasa, indica que el 48.1% de los pacientes que fallecieron, tuvieron una infección previa durante los últimos 3 meses; sin embargo no hubo diferencias significativas con respecto al grupo que sobrevivió (13).

Tratamiento antibiótico previo: por lo general, el uso de antibióticos previos es un factor independiente de adquirir infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasa, siendo los carbapenémicos responsables de este hecho (38). Para las penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas, la resistencia disminuye rápidamente en el primer mes después de la exposición a los antibióticos. Para los macrólidos, la disminución de la resistencia parece ser más lenta y más continua (39). El conocer si hubo exposición previa a antibiótico, da lugar a intervenciones específicas para optimizar tratamiento y disminuir mortalidad (36).

Tumbarello et al, observó en su estudio, que el 90.4% de los pacientes que fallecieron con Bacteremia por *Klebsiella* productora de carbapenemasa, tuvieron terapia antibiótica en los últimos 30 días (13). Qureshi et al, describe que el 81.2% de los pacientes que fallecieron, recibieron tratamiento antibiótico previo; sin embargo no se encontró diferencia significativa, con respecto al grupo sobreviviente (40).

Procedimientos Invasivos: el invadir al paciente con objetos o instrumentos, hace que deteriore la capacidad funcional del paciente, además que en muchos casos, son puertas de entrada para que se presenten infecciones, se prolongue la estancia hospitalaria e incluso puede determinar el fallecimiento del paciente, como se menciona en un estudio realizado por Plaza et al, en España en el 2012, con 2.766.673 pacientes en el que se determinó una mortalidad del 14.6% en los pacientes que tuvieron procedimientos invasivos (41). Qureshi et al, observó que de los 16 pacientes que fallecieron con bacteriemia por *Klebsiella* productora de carbapenemasa, el 50% tuvo un procedimiento quirúrgico en el último año, 56% se colocó sonda vesical, y el 43.7% con sonda nasogástrica, en el último año (40). En otra revisión realizada por Tumbarello et al, reporta que el 76.9% de los 52 pacientes que fallecieron con bacteriemia, fueron sometidos a colocación de Catéter Venoso Central en los últimos 3 días (13). Ben David, en

un estudio retrospectivo publicado en el 2012, que incluye 192 pacientes de un hospital en Israel, encuentra como factor de asociado (42).

Tratamiento Inmunosupresor: La disminución de la respuesta inmune dada por tratamiento corticoide, quimioterápico, induce un riesgo para adquirir cualquier tipo de infección y además de no responder adecuadamente frente a un evento adverso (2). Papadimitriou et al, encontró que el 73.9% de 23 pacientes que fallecieron con bacteriemia por *Klebsiella* productora de carbapenemasa utilizaron tratamiento con corticoide (p 0,034) (30).

Índice de Charlson: este índice es un score que determina mortalidad a 10 años, evaluando la presencia de comorbilidad, es validada, y solicita información sencilla de obtener (43). Daikos en su estudio, evaluó 205 pacientes con bacteriemia por *Klebsiella* productora de carbapenemasa, y evidenció una asociación entre mortalidad y un índice de Charlson mayor a 2 (p 0,001) (16). Gutiérrez et al, desarrollaron un score de predicción de mortalidad en pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas, en la que incluyeron el Índice de Charlson con una puntuación de 3 si es que tiene un índice de 2 o más (44).

Comorbilidades: la presencia de pluripatología produce un impacto negativo produciendo una disfunción biológica, que dificulta el tratamiento global del paciente, y por lo tanto empeora el pronóstico (45). Qureshi et al, en su estudio con 41 pacientes con bacteriemia con *Klebsiella* productora de carbapenemasa, nos indica que hay una relación significativa entre la presencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad (p 0,01) (40).

Tratamiento antimicrobiano post antibiograma: es claro el posicionamiento sobre la terapia antimicrobiana frente a las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasa. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica emitió las Guías de Tratamiento de Infecciones por Enterobacterias Multiresistentes en el que recomiendan terapia combinada para infecciones graves causadas por *Klebsiella Pneumoniae* productora de KPC y posiblemente por otras Enterobacterias productoras de carbapenemasa (27). Qureshi 2012, en su estudio con 41 pacientes con bacteremia, evidencia la superioridad de la terapia combinada vs la monoterapia

(p 0.01) (40). En otra revisión realizada por Tumbarello 2012, se evidencia que la monoterapia se asocia a mayor mortalidad frente a la terapia combinada en pacientes con bacteremia (0,02)(13). Daikos 2014, determina de igual forma la superioridad de la terapia combinada vs la monoterapia en pacientes estudiados con bacteremia (0,018) (46).

Se ha comparado en diversos estudios los efectos de combinaciones dobles y triples, y muestran una sinergia importante al combinar una polimixina con carbapenémico, además de demostrar menor desarrollo de resistencia a la colistina in vitro. Un amplio estudio demostró que la terapia combinada de dos fármacos activos tendrían un efecto protector con respecto a mortalidad, en pacientes con alto riesgo de morir, catalogado según escalas (INCREMENT score) (47) (48). Con ésta información disponible, en pacientes graves se puede utilizar Ceftazidima/Avibactam o Meropenem/Vaborbactam; si éstos no se encuentran disponibles, o el antibiótico activo no es apropiado para el tipo de infección, o si causa toxicidad, se recomienda Meropenem más un medicamento activo. El carbapenem se recomienda si la MIC es ≤ 8 mg / l. Esto se aplica principalmente a pacientes con infecciones graves (47) . Hay que recalcar la dosis de fármaco a utilizar, en el caso de Meropenem se debe utilizar 2g intravenoso c/8h en infusión de 3 horas para poder alcanzar la farmacodinamia recomendada. Recomiendan la monoterapia para infecciones no severas definidas con una escala INCREMENT menor a 8. (26).

III. HIPOTESIS

La prevalencia de mortalidad en pacientes infectados con enterobacterias productoras de carbapenemasas es similar al descrito en la literatura (50%) [1] y está asociado al sexo, edad, días de hospitalización, hospitalización previa, infección previa y tratamiento antibiótico previo, procedimiento invasivo, tratamiento inmunosupresor, índice de Charlson, comorbilidad, y monoterapia.

[1] Comité de Infecciones. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. Protocolo para atención de pacientes con cepas de enterobactereas productoras de carbapenemasa-CRE.

IV. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Identificar la prevalencia de mortalidad en pacientes infectados con enterobacterias productoras de carbapenemasas así como sus factores asociados.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características socio-demográficas de los pacientes con infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas: edad, sexo, área de hospitalización, sitio de infección
2. Establecer la prevalencia de mortalidad por año en los pacientes infectados con Enterobacterias Productoras de Carbapenemasa.
3. Clasificar las infecciones por enterobactereas productoras de carbapenemasa según gravedad.
4. Establecer Factores Asociados a mortalidad según gravedad de infección (Grave y Leve): Edad, Sexo, Días de Hospitalización, Área de Hospitalización, hospitalización previa, infección bacteriana previa, procedimientos invasivos, tratamiento inmunosupresor, terapia antibiótica previa, Índice de Comorbilidad de Charlson. Presencia de comorbilidades, tratamiento antimicrobiano post antibiograma.

V. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 Diseño de Investigación: se trata de un estudio analítico transversal, que busca determinar la prevalencia de mortalidad y factores asociados.

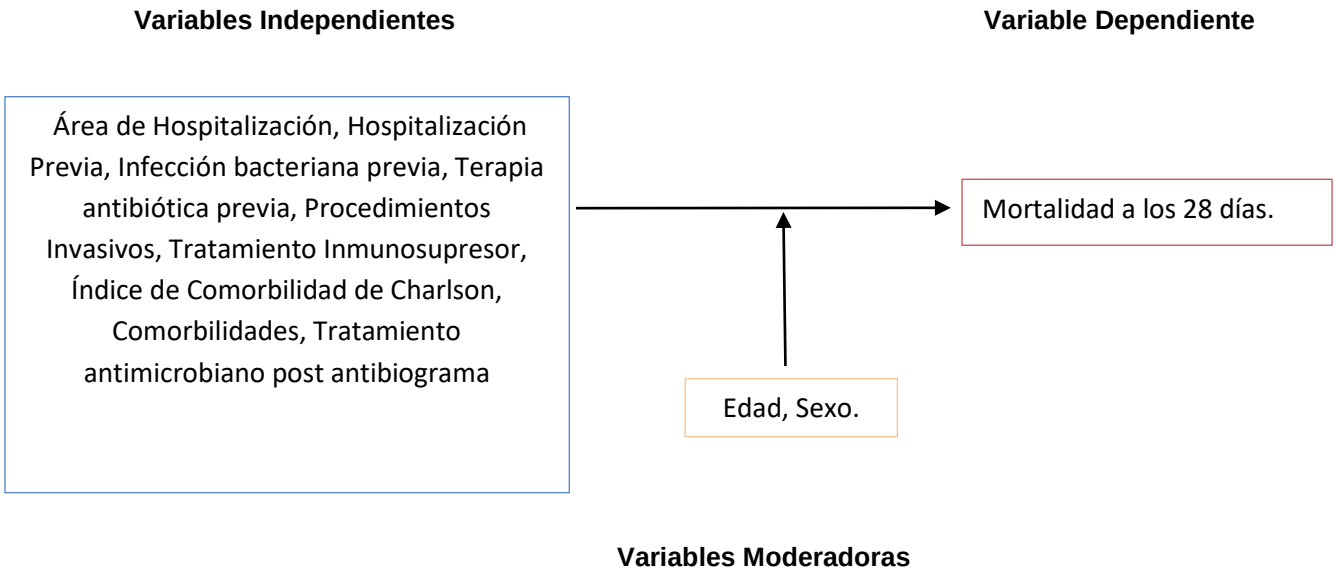
5.2. Población de estudio: Se estudiaron todos los casos que presentaron infección con cultivo positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasa que hayan sido ingresados en el Hospital Vicente Corral Moscoso desde el 2014 al 2017, que cumplan los criterios de inclusión. Se revisaron 184 fichas que correspondían a pacientes que tenían 17 años o más, de los cuales 174 cumplieron con los criterios de inclusión. Los 10 restantes no cumplieron fueron excluidos puesto que 7 fichas estaban incompletas, 2 no recibieron tratamiento contra el germen, y 1 falleció dentro de las primeras 24 horas.

5.3. Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables

Variable dependiente: Mortalidad a 28 días

Variables independientes: Infección por Enterobacterias productoras de carbapenemasa, área de hospitalización, hospitalización previa, infección bacteriana previa, procedimientos invasivos, tratamiento inmunosupresor, terapia antibiótica previa, Índice de Comorbilidad de Charlson. Presencia de comorbilidades, tratamiento antimicrobiano post antibiograma.

Variables moderadoras: edad, sexo.



5.4. Criterios de Inclusión

- Pacientes de 17 años o más que hayan sido hospitalizados en las áreas de Clínica, Cirugía, UCI y Trauma del Hospital Vicente Corral Moscoso.
- Presencia de 1 cultivo positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasa.
- Pacientes considerados infectados, que hayan sido tratados contra el germen, durante al menos 48 horas.

5.5. Criterios de exclusión

- Pacientes que no presenten los datos completos en el historial físico o electrónico.
- Pacientes considerados colonizados.

5.6. Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos

Primero, ya aprobado el protocolo por el Centro de Posgrado de la Universidad de Cuenca, se solicitó la autorización para poder realizar el estudio al Director del Centro de Investigación y Docencia del Hospital Vicente Corral Moscoso. Con los permisos pertinentes se revisó en laboratorio de microbiología los casos reportados con Enterobacterias productoras de carbapenemasa, posteriormente se revisaron las historias clínicas físicas y electrónicas, de los pacientes con el diagnóstico que es motivo de la investigación en el área de estadística, se identificaron los pacientes con criterios de inclusión, que presentaran cultivo positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasa en muestra de orina, sangre, secreción, esputo, lavado bronquial, líquido peritoneal; posteriormente se revisaron fichas clínicas físicas y electrónicas, y se recolectó información utilizando el formulario realizado por la investigadora, en el que constaron las peguntas sobre las variables a estudiar el mismo que fue probado en el programa de SPSS. Se clasificó en infecciones graves y leves de acuerdo al origen del cultivo; los que presentaban cultivo positivo para enterobacteria productora de carbapenemasa en sangre, esputo, lavado bronquial, líquido peritoneal fueron catalogados como graves; y los cultivos de orina y tejidos blandos fueron catalogados como leves. Se verificó si el paciente falleció dentro de los 28 días posteriores al resultado de cultivo positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasa, ingresando al grupo de fallecidos; si no falleció dentro de los 28 días se asignó al grupo no fallecidos, y si se desconocía el destino, no se incluiría dentro del estudio. De igual forma se revisó en el historial físico los factores de riesgo a estudiar, se determinó el área en donde ingresó, edad, sexo, hospitalizaciones previas en los últimos 12 meses previo al cultivo positivo por EPC, infecciones previas con cultivo positivo evidenciado en los últimos 30 días, tratamiento antibiótico previo a los 30 días de tener cultivo positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasa; si recibió terapia inmunosupresora durante la hospitalización, presencia de comorbilidades, tratamiento que recibió luego de cultivo positivo para enterobacteria productora de carbapenemasa ya sea en monoterapia o terapia combinada, si hubo procedimientos invasivos durante la hospitalización.

5.7. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos

Para la realización de este estudio se procedió bajo el acuerdo de Helsinki y se necesitó la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, por lo que se realizó la solicitud correspondiente, así como al Comité de Ética y de Docencia e Investigación del Hospital Vicente Corral Moscoso.

Este estudio se sustenta en los principios éticos, normas y procedimientos vigentes que proporcionan la seguridad y confidencialidad de la información, al ser un estudio transversal, con revisión de historias clínicas, no se necesitó de consentimiento informado. Con la finalidad de proteger la identidad de los pacientes, en todo momento se respetó la confidencialidad de la información, y se identifica a cada paciente con el número de historia clínica.

5.8. Plan de tabulación y el análisis de los datos

Para describir las características sociodemográficas de la población estudiada se utilizaron frecuencias y porcentajes. Se usó la fórmula de prevalencia por año para obtener el segundo objetivo.

Para el análisis estadístico y establecer los factores de riesgo asociados se utilizó el riesgo relativo que se mide a través de Razón de Prevalencia (RP), con un Intervalo de confianza del 95%, el resultado se interpretó de la siguiente manera:

- Mayor a la unidad: riesgo, siempre que el intervalo de confianza no incluya la unidad.
- Menor a la unidad: factor protector
- Igual a la unidad: no hay riesgo

El nivel de confianza utilizado es el 95%, se aceptará un nivel de significancia de $p < 0,05$

VI. RESULTADOS Y ANALISIS

6.1 Características Sociodemográficas de la Población de Estudio

Tabla No. 1 Características sociodemográficas de los pacientes infectados con enterobacterias productoras de carbapenemasas. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2014-2017.

VARIABLE	n=174	%
EDAD		
<20	7	4,0
20-29	20	11,5
30-39	15	8,6
40-49	17	9,8
50-59	27	15,5
60-69	17	9,8
>70	71	40,8
SEXO		
Femenino	89	51,1
Masculino	85	48,9
ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN		
Clínica	98	56,3
Cirugía	32	18,4
UCI	33	19,0
Trauma	11	6,3
SITIO DE INFECCIÓN*		
SANGRE	17	9,8
ESPUTO	26	14,6
LAV BRONQUIAL	8	4,6
LIQ PERITONEAL	2	1,1
ORINA	39	22,4
TEJ BLANDOS	82	47,1

Fuente: formulario de recolección de datos. **Elaboración**: autor

***Se consideran como infecciones graves las que se originan en sangre, esputo, lavado bronquial y líquido peritoneal. Se consideran infecciones leves las que se originan del tracto urinario y tejidos blandos.

Edad: La edad promedio del grupo de estudio fue de 59.07 años. La mediana de 61 años. La desviación estándar fue de 23.1. La moda fue de 57 años. El rango es de 80 años. El valor mínimo es 17 años y el máximo 97 años. Es una población heterogénea en cuanto a la edad. El grupo de edad más frecuente fue mayor de 70 años con el 40.8%, y luego el de 50-59 años con el 15.5%.

Sexo: El 51.1% de la población de estudio fue de sexo femenino.

Área de Hospitalización: En el servicio de clínica se presentaron con mayor frecuencia infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas con el 56.3%.

Origen de Cultivo: La mayoría de las infecciones se reportaron de tejidos blandos con el 47,1y el 22,4% de orina. Éstas se consideran como infecciones leves.

6.2 Prevalencia de Mortalidad por Infección por enterobacterias productoras de carbapenemasa

Tabla No.2 Prevalencia de mortalidad por año de pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasa. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2014-2017.

	n=174	**%**
MORTALIDAD		
Si	69	39,7
No	105	60,3

	MORTALIDAD	
AÑO	**SI**	**NO**
	n =69	**n=105**
2014	7 (58,3%)	5 (41,7%)
2015	11 (31,4%)	24 (68,6%)
2016	32 (47,1%)	36 (52,9%)
2017	19 (32,2%)	40 (67,8%)

Fuente: Laboratorio Hospital Vicente Corral Moscoso. **Elaboración:** el autor

Mortalidad por año: el 39.7% de los pacientes con cultivos positivos para enterobacterias productoras de carbapenemasa fallecieron. En el 2014 el 58,3%

de los pacientes diagnosticados durante ese año, fallecieron dentro de los 28 días desde el diagnóstico.

6.3. Clasificación de infecciones

Tabla N°3 Clasificación de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasa según gravedad. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2014-2017.

CLASIFICACIÓN	n=174	%
Graves	53	30,4
Leves	121	69,6

Fuente: Formulario de Recolección de datos. **Elaboración**: Autor

Clasificación por Gravedad: el 69,6% de los pacientes son catalogados como infecciones leves (tejidos blandos e Infección del tracto urinario), y el 30,4% pertenecen a infecciones graves (bacteremias, pulmonar, peritoneal).

6.4. Mortalidad y Factores Asociados

Tabla No. 4 Factores asociados a mortalidad por infecciones graves por enterobacterias productoras de carbapenemasa. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2014-2017

Variable	Mortalidad a 28 días		RP	IC 95%	p
	Si n= 24	No n= 29			
Edad					
≥60 años	13 (61,9%)	8 (38,1%)	3.1	0.98-9.7	0.09
<60 años	11 (34,4%)	21 (65,6%)			
Sexo					
Femenino	11 (45,8%)	13 (54,2%)	1.04	0.35-3.08	0.94
Masculino	13 (44,8%)	16 (55,2%)			
Estancia Hospitalaria					
≥30 días	7 (53,8%)	6 (46,2%)	1.57	0.44-5.55	0.47
<30 días	17 (42,5%)	23 (57,5%)			
Hospitalización Previa					
SI	14 (56,0%)	11 (44,0%)	2.29	0.75-6.91	0.13
No	10 (35,7%)	18 (64,3%)			
Área					
Clínica	9 (36,0%)	16 (64,0%)			
Cirugía	2 (40,0%)	3 (60,0%)			0.153
UCI	11 (68,8%)	5 (31,2%)			
Trauma	2 (28,6%)	5 (71,4%)			
Infección Previa					
Si	20 (52,6%)	18 (47,4%)	3.05	0.82-11.31	0.08
No	4 (26,7%)	11 (73,3%)			
Antibiótico Previo					
Si	21 (45,7%)	25 (54,3%)	1.12	0.22-5.57	0.88
No	3 (42,9%)	4 (57,1%)			
Procedimientos Invasivos					
Si	24 (47,1%)	27 (52,9%)			0.18
No	0 (0,0%)	2 (100,0%)			
Inmunosupresor					
Si	14 (70,0%)	6 (30,0%)	5.36	1.59-18	0.004*
No	10 (30,3%)	23 (69,7%)			
Comorbilidad					
Si	19 (52,8%)	17 (47,2%)	2.68	0.78-9.1	0.11
No	5 (29,4%)	12 (70,6%)			
Charlson					
≥2	15 (65,2%)	8 (34,8%)	4.37	1.37-13.9	0.01*
0-1	9 (30,0%)	21 (70,0%)			
Tratamiento					
Monoterapia	5 (71,4%)	2(28,6%)	3.55	0.62-20.2	0.13
Combinada	19 (41,3)	27 (58,7%)			

Fuente: Formulario de Recolección de datos. Elaboración: Autor. *Diferencias estadísticamente significativas.

Edad y Mortalidad: la mortalidad se presentó en el 61,9% de los pacientes de 60 años y más y en el 34.4% de los pacientes menores de 60 años. Sin ser esta diferencia significativa (RP 3.1, IC 95%: 0.98-9.7, p valor: 0.09

Sexo y Mortalidad: la mortalidad en las mujeres fue del 45.8% y en los hombres del 44.8%. Esta diferencia no es significativa (RP: 1.04, IC 95%: 0.35-3.08, p valor 0.94).

Días de hospitalización y Mortalidad: la mortalidad fue del 53,8% en los pacientes que estuvieron igual o más de 30 días hospitalizados, y 42,5% en los que estuvieron menos de 30 días. Siendo esta diferencia no significativa (RP 1,57, IC 95%: 0.44-5.55con p valor: 0.47).

Hospitalización previa y Mortalidad: en los pacientes que tuvieron hospitalización previa la mortalidad fue de 56%, y en los que no estuvieron hospitalizados previamente fue del 35,7%. No es significativa ésta diferencia. (RP: 2.29, IC95%: 0.75- 6,91, p: 0.13).

Área de hospitalización y Mortalidad: la mortalidad fue del 68.8% en el área de UCI, sin embargo, no se encontró diferencia significativa con respecto a las otras áreas (p: 0.153)

Infección previa y Mortalidad: la mortalidad en los pacientes que presentaron infección previa fue del 52,6%, y en los que no tuvieron infección previa fue del 26,7%. Ésta diferencia no es significativa (RP 3.05, IC95%: 0.82-11.31, p: 0.08).

Tratamiento antibiótico previo y Mortalidad: en los pacientes que fueron tratados previamente con antibióticos la mortalidad fue de 45.7%, y en los que no recibieron antibióticos previos fue de 42,9%, siendo ésta diferencia no significativa RP 1.12, IC95% 0.22-5.57, p: 0.88).

Procedimientos invasivos previos y Mortalidad: la mortalidad se presentó en el 47,1% de los que tuvieron procedimientos previos, y de 0% de los que no tuvieron procedimientos previos. Ésta diferencia no es significativa (p valor 0.18).

Tratamiento inmunosupresor y Mortalidad: la mortalidad en los pacientes que tuvieron tratamiento inmunosupresor fue de 30,3%, y en los que no tuvieron

tratamiento inmunosupresor fue del 45,3%, siendo ésta diferencia significativa con RP 5.36, IC95% 1.59-18, con valor p 0.004.

Comorbilidad y Mortalidad: la mortalidad fue de 52,8% de los pacientes que tienen comorbilidad y del 29,4% en los que no tienen comorbilidades, esta diferencia no significativa (RP 2,68, IC 95% 0.78-9.1, p: 0.11

Índice de Charlson y Mortalidad: la mortalidad en los pacientes que tienen índice de Charlson igual o mayor a 2 fue del 65.2%, y en los que tienen un índice de Charlson de 0-1 fue del 30%. Esta diferencia es significativa, con RP: 4.37, IC 95% 1.3-13.9, p valor 0.01.

Tratamiento pos cultivo y Mortalidad: no se encontró diferencias significativas en cuanto al tratamiento. El 71.4% de los pacientes que recibió monoterapia falleció, mientras que el 41.3% de los que recibieron terapia combinada fallecieron. (RP: 3.55, IC95% 0.62-20.2, p: 0.13)

Tabla No. 5 Factores asociados a mortalidad por infecciones leves por enterobacterias productoras de carbapenemasa. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2014-2017

Variable	Mortalidad a 28 días		RP	IC95%	p
	Si n=45	No n=76			
Edad					
≥60 años	31 (46,4%)	37 (53,6%)	2.59	1.18-5.69	0.01*
<60 años	13 (25,0%)	39 (75,0%)			
Sexo					
Femenino	28 (43,1%)	37 (56,9%)	1.73	0.81-3.68	0.14
Masculino	17 (30,4%)	39 (69,6%)			
Estancia Hospitalaria					
≥30días	34 (50,7%)	33 (49,3%)	4.02	1.77-9.11	0.006*
<30 días	11 (20,4%)	43 (79,6%)			
Hospitalización Previa					
Si	25 (35,7%)	45 (64,3%)	0.86	0.4-1,81	0.69
No	20 (39,2%)	31 (60,8%)			
Área					
Clínica	29 (39,7%)	44 (60,3%)			
Cirugía	6 (22,2%)	21 (77,8%)			0.148
UCI	7 (41,2%)	10 (58,8%)			
Trauma	3 (75,0%)	1 (25,0%)			
Infección Previa					
Si	35 (44,3%)	44 (55,7%)	2.54	1.1-5.88	0.02*
No	10 (23,8%)	32 (76,2%)			
Antibiótico previo					
Si	39 (43,3%)	51 (56,7%)			
No	6 (19,4%)	25 (80,6%)	3.18	1.19-8.52	0.01*
Procedimientos invasivos					
Si	44 (40,0%)	66 (60,0%)	6.66	0.82-53.93	0.09
No	1 (9,1%)	10 (90,9%)			
Inmunosupresor					
Si	16 (57,1%)	12 (42,9%)	2.94	1.23-7	0.01*
No	29 (31,2%)	64 (68,8%)			
Comorbilidad					
Si	42 (45,7%)	50 (54,3%)	7.28	2.05-25.7	0.0006*
No	3 (10,3%)	26 (89,7%)			
Charlson					
≥2	34 (54,8%)	28 (45,2%)	5.29	2.2-12.08	0.000*
0-1	11 (18,6%)	48 (81,4%)			
Tratamiento					
Monoterapia	17 (39,5%)	26 (60,5%)	1.16	0.54-2.51	0.69
Combinado	28 (35,9%)	50 (64,1%)			

Fuente: Formulario de Recolección de datos. Elaboración: Autor. *Diferencias estadísticamente significativas.

Edad y Mortalidad: la mortalidad se presentó en el 46,4% de los pacientes de 60 años y más y en el 25% de los pacientes menores de 60 años. Siendo esta diferencia significativa con RP 2.59, IC 95%: 1.18-5.69, p valor: 0.01.

Sexo y Mortalidad: la mortalidad en las mujeres fue del 43.1% y en los hombres del 30,4%. Esta diferencia no es significativa (RP: 1.73, IC 95%: 0.81-3.68, p valor 0.14).

Días de hospitalización y Mortalidad: la mortalidad fue del 50,7% en los pacientes que estuvieron igual o más de 30 días hospitalizados, y 20,4% en los que estuvieron menos de 30 días. Siendo esta diferencia significativa con RP 4,02, IC 95%: 1.77-9.11con p valor: 0.006.

Hospitalización previa y Mortalidad: en los pacientes que tuvieron hospitalización previa la mortalidad fue de 35,7%, y en los que no estuvieron hospitalizados previamente fue del 39,2%. No es significativa ésta diferencia. (RP: 0.86, IC95%: 0.4- 1.81, p: 0.69).

Área de hospitalización y Mortalidad: la mortalidad fue del 75% en el área de Trauma y del 41,2 % en el área de UCI, sin embargo, no se encontró diferencia significativa con respecto a las otras áreas (p: 0.148)

Infección previa y Mortalidad: la mortalidad en los pacientes que presentaron infección previa fue del 44,3%, y en los que no tuvieron infección previa fue del 23,8%. Ésta diferencia es significativa con RP 3.54, IC95%: 1,1.- 5,8, p: 0.02).

Tratamiento antibiótico previo y Mortalidad: en los pacientes que fueron tratados previamente con antibióticos la mortalidad fue de 43,3%, y en los que no recibieron antibióticos previos fue de 19,4%, siendo ésta diferencia significativa con RP 3,18, IC95% 1,19-8,52, y p valor: 0.01.

Procedimientos invasivos previos y Mortalidad: la mortalidad se presentó en el 40% de los que tuvieron procedimientos previos, y de 9,1% de los que no tuvieron procedimientos previos. Ésta diferencia no es significativa (RP: 6.66, IC95%: 0.82-53.93, p valor 0.09).

Tratamiento inmunosupresor y Mortalidad: la mortalidad en los pacientes que tuvieron tratamiento inmunosupresor fue de 57,1%, y en los que no tuvieron

tratamiento inmunosupresor fue del 31,2%, siendo ésta diferencia significativa con RP 2,94, IC95% 1.23-7, con valor p 0.01.

Comorbilidad y Mortalidad: la mortalidad fue de 45,7% de los pacientes que tienen comorbilidad y del 10,3% en los que no tienen comorbilidades, esta diferencia es significativa con RP 7,28, IC 95% 2.05-25,7, p: 0.0006.

Índice de Charlson y Mortalidad: la mortalidad en los pacientes que tienen índice de Charlson igual o mayor a 2 fue del 54.8%, y en los que tienen un índice de Charlson de 0-1 fue del 18,6%. Esta diferencia es significativa, con RP: 5,29, IC 95% 2.31-12.08, p valor 0.000.

Tratamiento pos cultivo y Mortalidad: El 39,5% de los pacientes que recibió monoterapia falleció, mientras que el 35,9% de los que recibieron terapia combinada fallecieron sin encontrarse diferencia significativa. (RP: 1.16, IC95% 0.54-2.51, p: 0.69).

VII. DISCUSION

El presente estudio trata de conocer la prevalencia de mortalidad y evaluar los factores asociados a la mortalidad por infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas, siendo éstas infecciones de gran problemática para la salud pública.

Qureshi et al, en el 2012 en su estudio observacional prospectivo realizado en 2 hospitales de Nueva York, en pacientes con bacteremia, encontró una edad promedio de 62 años (40). Maltezou et al, en su estudio de cohorte en Grecia, con 1859 pacientes infectados por productores de carbapenemasa, la edad promedio fue de 63 años (45). Villegas et al, en su revisión realizada en Latinoamérica en el 2016, que incluyó 53 pacientes con bacteremia por productora de carbapenemasa, la edad promedio fue de 60 años; mientras que, en un estudio descriptivo realizado por Guzmán en el Hospital José Carrasco Arteaga, en nuestra ciudad reporta más frecuencia de infecciones en mayores de 65 años. En la presente revisión la edad promedio fue de 59.07 años, similar a los estudios descritos previamente (10,27). Sin embargo Montúfar- Andrade et al, en su revisión realizada en Colombia con 52 pacientes, la edad media reportada fue de 45 años, dato discordante con el encontrado en el presente estudio, no obstante; Montúfar-Andrade estudió a pacientes desde el primer año de edad (49).

La mayoría de los pacientes con infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasa fue del sexo femenino, dato no concordante con otras revisiones como la de Tumbarello et al, en su estudio retrospectivo de 125 pacientes con infección por productora de carbapenemasa, describe mayor frecuencia del sexo masculino (13). De igual forma, Villegas et al en su revisión en siete países de latinomaérica, en la que las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasa es más frecuente en el sexo masculino (27). Hay que considerar que en los estudios citados, la población de estudio incluyó únicamente a bacteremias, lo que apartó otro tipo de infecciones en las que puede ser más frecuente el sexo femenino como por ejemplo infección del tracto urinario.

El servicio de clínica del Hospital Vicente Corral Moscoso es el área con mayor frecuencia de infecciones por carbapenemasas. A diferencia de otros estudios como el de Ocampo en Colombia en el 2016, en el que indica mayor frecuencia de infecciones por carbapenemasas en el servicio de Cirugía, y al igual que Vélez en su estudio retrospectivo realizado en Quito, que también reporta mayor frecuencia de infecciones por productora de carbapenemasa en servicios clínicos (9,50). Dicha diferencia se puede explicar, ya que, en el Hospital Vicente Corral Moscoso, el manejo de infecciones de sitio quirúrgico por gérmenes multirresistentes, lo realiza el servicio de Infectología en el área de Clínica. En nuestro medio, Guzmán, también sugiere datos distintos a los de la presente revisión, indicando que se encuentra 64.7% de casos en el área de UCI, sin embargo; se debe tomar en cuenta que la procedencia de los 47% de los cultivos son de hisopado rectal, mismos que se toman como parte de protocolo de dicho servicio semanalmente (10).

La infección más frecuente por productora de carbapenemasa fue la de tejidos blandos con el 47,1%, seguido de infección del tracto urinario con el 22,4%. Éste dato no congruente con Capone 2013, en su revisión indica que la mayoría de infecciones provienen de bacteremia (51). Palacios Baena 2016, en su estudio realizado en España, menciona datos similares a los nuestros, indicando mayor frecuencia de infección del tracto urinario y de tejidos blandos (52).

La prevalencia de la mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasa en el Hospital Vicente Corral Moscoso es del 39.7%, dicho dato es concordante comparado con otros estudios, como el de Tumbarello, que según su publicación el 42% fallece con dichas infecciones, incluso haciendo incapié que dicho autor incluyó únicamente bacteremias (13). Daikos, en su estudio prospectivo en el que incluyó 205 pacientes con bacteremia por productora de carbapenemasa, reportó el 40% de mortalidad (24). Palacios Baena, en su estudio multicéntrico prospectivo en España, en el que incluye infecciones leves, indica una mortalidad del 23,1% (52). De igual forma, Capone 2013, en Italia, observa una mortalidad del 25,8%, incluyendo 91 pacientes con infecciones leves (51). En nuestro país, datos del Ministerio de

salud Pública refieren una mortalidad del 50% [2]. En nuestro medio, Guzmán muestra una mortalidad del 52,9% en el Hospital José Carrasco Arteaga en el 2016, siendo mayor al del presente estudio (10). Éstas importantes diferencias encontradas con respecto a la prevalencia de mortalidad, con estudios extranjeros, están dadas por los diferentes grupos de población incluida, recordando que en nuestra revisión se tomó a todos los pacientes infectados, además de la diferencia socio cultural, ya que Tumbarello realizó su estudio en Italia, Daikos lo realizó en Grecia, Palacios Baena en España, y Capone en Italia.

La edad es un factor importante en el desarrollo de enfermedad, en los pacientes con infecciones graves, no se encontró diferencia significativa en los pacientes de 60 años o más. Mouloudi et al , en su estudio de casos y controles con 59 pacientes con bacteremia en Grecia, encontró a la edad como factor asociado (53). Zarkotou et al, en su estudio prospectivo en el que cuenta con 53 pacientes con bacteremia en Grecia, reporta a la edad como predictor de mortalidad (54). Posiblemente estas diferencias se deban a las características específicas de los pacientes, las diferencias étnicas, culturales. A diferencia de éste grupo, el de los pacientes catalogados como infecciones leves, si se encontró asociación a la edad, datos concordantes con los reportados por Capone et al 2013, en su estudio prospectivo realizado en Roma, con 91 pacientes con infección por productora de carbapenemasa de diferentes orígenes (51). A pesar de las diferencias entre las dos poblaciones, se encuentra relación de la edad a mortalidad en infecciones no graves.

Con respecto al sexo, en la presente revisión, no se encontró asociación con la mortalidad, ni en infecciones graves ni leves. Éstos datos son concordantes con otras revisiones como las de Daikos et al, que estudió a pacientes con bacteremias sin encontrar asociación de mortalidad y sexo, a pesar que hubo mayor mortalidad en el sexo masculino, al igual que en la presente revisión (24). Palacios Baena 2016, en su estudio prospectivo multicéntrico, en el que incluyó pacientes con infecciones por carbapenemasa de otros sitios a más de

[2] Comité de Infecciones. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. Protocolo para atención de pacientes con cepas de enterobactereas productoras de carbapenemasa-CRE.

bacteremia, tampoco encontró asociación con el sexo y mortalidad, siendo más frecuente en el sexo femenino, al igual que en la actual investigación (52).

No se encontró asociación entre la estancia hospitalaria, y mortalidad en pacientes con infección grave por enterobactereas productoras de carbapenemasas. Éstos datos no concuerdan con los detallados por Falcone et al 2016, en el que estudiaron pacientes críticos, y si encontraron relación entre la estancia prolongada y mortalidad (31). Sin embargo, Falcone incluyó a una muestra considerable con respecto a la nuestra, lo que explicaría la diferencia en los resultados. Al contrario, en los pacientes con infecciones leves, si se encontró asociación entre mortalidad y días de hospitalización (RP: 4.02, IC 95% 1.77-9.11, P: 0.006). De los estudios revisados realizados, Patel et al incluye como variable a la estancia hospitalaria, sin encontrar asociación (12). Hay que tomar en cuenta que Patel tiene una media de estancia hospitalaria de 25 días, mientras que en nuestra investigación, la mayoría de pacientes con infecciones leves por productoras de carbapenemasas tuvieron igual o más de 30 días de hospitalización (55,3%).

Con respecto a la hospitalización previa, no se encontró asociación con mortalidad en pacientes con infecciones graves por carbapenemasa. Tumbarello en su revisión, si encuentra asociación entre mortalidad con hospitalización previa en los últimos 12 meses (13). Es importante hacer incapié en el número de pacientes incluídos en la investigación de Tumbarello, misma que es mucho mayor que en la nuestra, lo que pudiera intervenir en los diferentes resultados obtenidos. Qureshi et al en su revisión con menor número de casos, tampoco encuentra como factor asociado a la hospitalización previa (40). En los pacientes con infecciones leves, tampoco se halló como factor asociado a la hospitalización previa y mortalidad.

En la presente revisión, la mayor mortalidad en los pacientes con infecciones graves se presentó en el servicio de UCI (68,8%), y en los pacientes con infecciones leves, Trauma presentó el 75% de mortalidad. Sin embargo no se encontró asociación entre el área de hospitalización y mortalidad en ninguno de los casos. Éstos datos son similares a los reportados por Tumbarelo, quien no determina asociación entre mortalidad y área de hospitaización (13). A pesar de

no encontrarse diferencia significativa, es de esperarse mayor mortalidad en éstas áreas al ser servicios que manejan pacientes de alta complejidad. Capone y su revisión en 91 pacientes con infección por *Klebsiella Pneumoniae*, si encuentra relación entre mortalidad y área de hospitalización (UCI y Clínica) (51). Éstos datos no concordantes con nuestra investigación, pueden deberse a que en nuestro medio, la mayoría de infecciones por carbapenemasa consideradas leves por el sitio de infección, son manejados en el área clínica, mientras que en el estudio realizado por Capone, a pesar de incluir diferentes tipos de infección (tejidos blandos, tracto urinario), un importante número son tratados en UCI.

La infección previa en el último mes no se encuentra asociado a mayor mortalidad, en los pacientes con infección grave por productora de carbapenemasas. Dato que no se ha demostrado como factor asociado en otros estudios. Tumbarello en su revisión refiere que el 48.1% de los pacientes que fallecieron presentaron infección previa, sin embargo, no se encontró diferencias significativas (13). En los pacientes con infecciones leves por carbapenemasa, si se encontró asociación entre infección previa (RP 2.54, IC 95% 1.1-5.8, p 0.02).

El tratamiento antibiótico previo en el último mes no estuvo asociado a mortalidad en los pacientes con infecciones graves por enterobactereas productoras de carbapenemasa, Falcone et al en su revisión realizada en 111 pacientes graves, no encontró asociación con el uso de antibióticos previos (31). Igualmente, Tumbarello que analiza a pacientes con bacteremias no encontró asociación (13). Datos similares a los encontrados en nuestra revisión en pacientes con infecciones graves. Mientras que en los que presentan infecciones leves, si se halló diferencia estadísticamente significativa (RP 3.18, IC95%1.19-8.52, p 0.01). Hay que considerar que en nuestro medio el uso indiscriminado de antibióticos, a nivel comunitario, es un detalle importante a considerar, al encontrar relación con mortalidad y el uso de antibióticos previos en pacientes con infecciones leves.

Casi la totalidad de los pacientes que fallecieron, fueron sujetos a procedimientos previos (68 de 69 pacientes), y tras análisis en el presente estudio,no se demuestra como factor asociado a mortalidad, ni en infecciones graves ni leves.

Éste parámetro es evaluado por Qureshi en Nueva York, con 41 pacientes con bacteremia, en el que no encontró factores asociados a procedimientos realizados previamente como colocación de catéter urinario, catéter vascular, gastrostomía (40). Falcone 2016 en Roma, en su revisión evalúa antecedente de cirugía previa, sin encontrar asociación (31). Patel 2008 en su estudio de 99 pacientes con infección por productora de carbapenemasa, evaluó antecedente de catéter vascular y ventilación mecánica, encontrando asociación con la mortalidad (12). En una población más cercana a la nuestra, de Maio Carrilho, en su estudio prospectivo en 127 pacientes con diferentes infecciones por enterobactéreas resistentes, se evalúa antecedente de cirugía, sin encontrar asociación estadística (14). Es necesario investigar los diferentes procedimientos de manera independiente con el fin de encontrar posible asociación entre los diversos procedimientos.

Con respecto al tratamiento inmunosupresor, en éste trabajo de investigación resultó como factor asociado a mortalidad, tanto en los pacientes con infección grave (RP 5.36, IC95% 1.59-18, p 0.004) como en los que presentaron infección catalogada como leve (RP 2.94, IC 95% 1.23-7, p 0.01)). Falcone 2016, en su estudio con pacientes que presentaron bacteremia, no encontró asociación entre el uso de corticoide y motalidad (31). Tumbarello 2012, estudia terapia inmunosupresora en 125 pacientes con bacteremia, sin encontrar relación con mortalidad (13). Hay que observar que en estos dos últimos estudios citados (Falcone y Tumbarello), la población que utilizó corticoide o terapia inmunosupresora es mucho menor a la de la presente revisión, por lo que se podría explicar los diferentes resultados que se encontraron.

La presencia de comorbilidad en los pacientes que presentaron infecciones graves por carbapenemasa, no se asoció a mortalidad. Dichos resultados coincide con los indicados por Falcone 2016, que tampoco encuentra asociación entre comorbilidades y mortalidad en pacientes críticos (31). Papadimitriou 2014, en su estudio con 53 años con bacteremia, al analizar diferentes comorbilidades, no encontró asociación estadística (30). Qureshi en su estudio, evalúa diferentes comorbilidades, encontrando a la enfermedad cardiovascular como factor asociado (40). En nuestra revisión, no se evaluó cada una de las comorbilidades, posiblemente al individualizar cada enfermedad para el análisis, se pudiera

encontrar asociación con mortalidad en pacientes graves. En los pacientes con infecciones leves, a diferencia del otro grupo; si se encontró asociación entre comorbiiidades y muerte (RP 7.28, IC 95% 2.05-25.7, p 0.0006). En el estudio realizado en población similar, realizada por de Maio Carrilho, en Brasil, encontró asociación entre la presencia de comorbilidad y mortalidad (14). Al contrario, Capone en Roma, investiga diferentes comorbilidades, y no encontró asociación con mortalidad en pacientes con diferentes infecciones (51). Esto podría explicarse por las diferencias sociales, culturales que influyen en la evolución de enfermedades crónicas.

El índice de Charlson, una escala validada para evaluar mortalidad en 10 años, de fácil uso, se estudió en la presente investigación, y se encontró asociación entre índice de Charlson igual o mayor a 2 y mortalidad; tanto en las infecciones graves (RP: 4.37, IC 95% 1.37-13.9, p 0.01), como leves (RP 5.29. IC 95% 2.2-12.08, p 0.000). Éstos resultados son concordantes con otras revisiones como Daikos 2014, en su estudio con 205 pacientes con bacteremia, encuentra significancia estadística a los pacientes con índice de Charlson igual o mayor a 2 (46). De igual forma Capone 2013, en su revisión que incluye diferentes tipo de infección, encuentra asociación entre índice de Charlson y mortalidad (51). Es concebible dichos resultados, puesto que mientras más comorbilidades estén presentes, mayor riesgo de complicaciones tendrá el paciente, y por lo tanto incrementará el riesgo de mortalidad.

Con respecto al tratamiento indicado, no se encontró diferencia significativa entre monoterapia y mortalidad, en infecciones graves. Este resultado no concuerda con diferentes estudios como el de Daikos que evidenció menor mortalidad en los tratados con terapia combinada en pacientes con bacteremia. (24). Igualmente, Tumbarello encuentra mejores resultados al dar tratamiento con terapia combinada incluido un carbapenémico en 125 pacientes con bacteremia (13). Estos estudios se realizaron en población más extensa que la nuestra, y se estudió diferentes pautas de tratamiento en bacteremias únicamente, a diferencia de nuestro estudio que comprendió 53 pacientes catalogados como infecciones graves que incluyeron bacteremias además de infección pulmonar y peritoneal. Dentro de nuestro análisis, no se encontró asociación entre tipo de tratamiento y mortalidad en infecciones leves. De Maio Carrilho en su estudio

en Brasil, que comprendió diferentes tipo de infecciones por productores de carbapenemasa, indica que la monoterapia, fue factor protector para mortalidad; siendo las infecciones del tracto urinario tratadas exitosamente con monoterapia. Así mismo no encontró diferencias significativas con respecto a doble, triple terapia y mortalidad (14). Gutiérrez, en su revisión del 2017, sugiere tratamiento combinado en pacientes con bacteremia que tengan un INCREMENT SCORE ≥8, mientras que en los pacientes con bacteremia que tengan un score <8 se sugiere monoterapia (47). Para contrastar los resultados hay que tomar en cuenta la heterogeneidad de los diferentes tipos de infecciones, los distintos servicios analizados en el presente trabajo,.

Futuros trabajos en los que se categorice a los pacientes de acuerdo a tipo de infección, área, tipo de bacteria y mecanismo de resistencia, serán necesarios para poder establecer relación entre el tratamiento y mortalidad.

VIII. CONCLUSIONES

1. El grupo etáreo de mayor frecuencia son los mayores de 70 años, el sexo femenino es la población en la que se reportó más casos de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasa, el área con mayor reporte de éstas infecciones fue el servicio de clínica, el 47,1% de las infecciones correspondieron a tejidos blandos.
2. La prevalencia de mortalidad en los pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasa fue del 39.7%.
3. La mayoría de las infecciones por productoras de carbapenemasa correspondieron a infecciones leves con el 69,7%.
4. En los pacientes graves, el tratamiento inmunosupresor y un índice de Charlson igual o mayor a 2 fueron asociados a mayor mortalidad.
5. En los pacientes con infecciones leves, la edad igual o mayor a 60 años, la estancia hospitalaria prolongada, infección previa, uso de tratamiento antibiótico previo, tratamiento inmunosupresor, presencia de comorbilidad y un índice de Charlson igual o mayor a 2, se asociaron a mayor mortalidad.

IX. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios prospectivos, más detallados con respecto a características clínicas de los pacientes, tipo de infección, en los que se pueda recabar información específica y pertinente para poder evaluar variables con mejor precisión y observar el comportamiento de éstas en nuestro medio.
2. Podemos emplear en nuestros pacientes con bacteremias por enterobacterias productoras de carbapenemasas, la escala sugerida tras la investigación INCREMENT, para poder guiar el tratamiento según el riesgo.
3. Intensificar las medidas de prevención de transmisión y control de infecciones intrahospitalarias en base a los resultados de esta investigación.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. J Intern Med. mayo de 2015;277(5):501-12.

2. Oteo Jesus. Infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en España. Caso 607. Cent Nac Microbiol. 2014;4.

3. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. diciembre de 2014;32(10):666-70.

4. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention. Clin Infect Dis. 1 de julio de 2011;53(1):60-7.

5. Ugarte JGO. Universidad Nacional de Itapúa. 2014 [citado 21 de noviembre de 2016]; Disponible en: http://medicinauni.edu.py/wp-content/uploads/2015/03/Prevalencia-de-enterobacterias-productoras-de-carbapenemasas-en-pacientes-internados-en-el-Servicio-de-Clu00EDnica-Mu00E9dica.pdf

6. Pacheco R, Osorio L, Correa AM, Villegas MV. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen blaKPC en hospitales de Colombia. Biomédica. 22 de octubre de 2013;34(0):81.

7. Gutiérrez C, Labarca J, Román JC, Sanhueza F, Moraga M, Wozniak A, et al. Vigilancia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en cultivos rectales en un hospital universitario de Santiago, Chile. Rev Chil Infectol. 2013;30(1):103–106.

8. De la Torre Ordoñez MI. Determinación de la presencia de klebsiella productora de carbapenemasa (kpc) en pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas con el diagnóstico de neumonía nosocomial desde el 1 de diciembre del 2013 hasta 1 de julio del 2014. 2015 [citado 22 de noviembre de 2016]; Disponible en: http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/8885

9. Vélez J, Celis G, Velez P, Arboleda M, Mena W, Atiencia H, et al. Factores de riesgo predictores de mortalidad por infección enterobacterias productoras de carbapenemasas. 2014;9.

10. Guzmán Orellana Diego Fernando MCXE. Bacilos Gram Negativos productores de carbapenemasas en pacientes hospializados en el Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca. 2016 [Internet]. [Cuenca]: Universidad de Cuenca; 2018. Disponible en: http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/29825/1/PROYECTO%20DE%20INVESTIGACI%C3%93N.pdf

11. Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. Infectio. octubre de 2015;19(4):161-7.

12. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies. Infect Control Hosp Epidemiol. diciembre de 2008;29(12):1099-106.

13. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Importance of Combination Therapy. Clin Infect Dis. 1 de octubre de 2012;55(7):943-50.

14. de Maio Carrilho CMD, de Oliveira LM, Gaudereto J, Perozin JS, Urbano MR, Camargo CH, et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. BMC Infect Dis [Internet]. diciembre de 2016 [citado 3 de febrero de 2019];16(1). Disponible en: http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1979-z

15. Lee GC, Burgess DS. Treatment of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2012;11(1):1.

16. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: (when) might we still consider treating with carbapenems? Clin Microbiol Infect. agosto de 2011;17(8):1135-41.

17. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Systematic Evaluation of the Available Evidence. Antimicrob Agents Chemother. febrero de 2014;58(2):654-63.

18. Gómez Jaramillo Ana María. Presencia de Carbapenemasas en Enterobacterias de muestras recolectadas de nueve hospitales de la ciudad de Quito, de mayo del 2009 a noviembre del 2010 [Internet]. [Quito]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2011. Disponible en: http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/4483/TESIS-PUCE-4297.pdf?sequence=1

19. Galí Zuleica. Enterobacterias. Antibioticoterapia [Internet]. 2010. Disponible en: www.sld.cu/galerias/doc/sitios/apua-cuba/enterobacterias_y_antibioticoterapia._dra_zuleica.doc

20. Rapp RP, Urban C. Klebsiella pneumoniae carbapenemases in Enterobacteriaceae: history, evolution, and microbiology concerns. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2012;32(5):399–407.

21. Suárez CJ, Kattán JN, Guzmán AM, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a carbapenems en P. aeruginosa, Acinetobacter y Enterobacteriaceae y estrategias para su prevención y control. Infectio. 2011;10(2).

22. Doi Y, Paterson D. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Semin Respir Crit Care Med. 2 de febrero de 2015;36(01):074-84.

24. Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, Tzouvelekis LS. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* : a clinical perspective. Expert Rev Anti Infect Ther. diciembre de 2012;10(12):1393-404.

25. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. J Antimicrob Chemother. 1 de junio de 2010;65(6):1119-25.

26. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. mayo de 2015;33(5):337.e1-337.e21.

27. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, et al. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. Selvey LA, editor. PLOS ONE. 22 de abril de 2016;11(4):e0154092.

28. Koch AM, Nilsen RM, Eriksen HM, Cox RJ, Harthug S. Mortality related to hospital-associated infections in a tertiary hospital; repeated cross-sectional studies between 2004-2011. Antimicrob Resist Infect Control [Internet]. diciembre de 2015 [citado 31 de enero de 2019];4(1). Disponible en: https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-015-0097-9

29. Gutiérrez F. Importancia de la edad avanzada en las infecciones: mitos y realidades. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2007;25(10):609–611.

30. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli ES, et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections in the intensive care unit. Scand J Infect Dis. septiembre de 2014;46(9):642-8.

31. Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia G, Ceccarelli G, Giordano A, et al. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase–producing K. pneumoniae. Clin Microbiol Infect. mayo de 2016;22(5):444-50.

32. Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. diciembre de 2014;32:41-8.

33. Macedo M, Blanco J. Infecciones hospitalarias. Temas Bacteriol Virol Médica. 2008;245-54.

34. Viale P, Giannella M, Lewis R, Trecarichi EM, Petrosillo N, Tumbarello M. Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Expert Rev Anti Infect Ther. octubre de 2013;11(10):1053-63.

35. Ceballos-Acevedo TM, Velásquez-Restrepo PA, Jaén-Posada JS. Duración de la estancia hospitalaria. Metodologías para su intervención. Gerenc Políticas Salud [Internet]. 19 de diciembre de 2014 [citado 29 de noviembre de 2016];13(27). Disponible en: http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/gerepolsal/article/view/11972

36. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream Infections Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli: Risk Factors for Mortality and

Impact of Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy on Outcome. Antimicrob Agents Chemother. 1 de febrero de 2005;49(2):760-6.

37. Londoño Restrepo J, Macias Ospina IC, Ochoa Jaramillo FL. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. Infectio. abril de 2016;20(2):77-83.

38. Akova M, Daikos GL, Tzouvelekis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect. mayo de 2012;18(5):439-48.

39. Kuster SP, Rudnick W, Shigayeva A, Green K, Baqi M, Gold WL, et al. Previous Antibiotic Exposure and Antimicrobial Resistance in Invasive Pneumococcal Disease: Results From Prospective Surveillance. Clin Infect Dis. 1 de octubre de 2014;59(7):944-52.

40. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing Klebsiella pneumoniae: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens. Antimicrob Agents Chemother. abril de 2012;56(4):2108-13.

41. Plaza S, Barba R, Zapatero A, Losa JE, Canora J, Marco J. Procedimientos invasivos en pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna españoles. Rev Clínica Esp. diciembre de 2012;212(11):513-9.

42. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. Clin Microbiol Infect. enero de 2012;18(1):54-60.

43. Zubirán S. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. :10.

44. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Mayo Clin Proc. octubre de 2016;91(10):1362-71.

45. Velilla NIM, de Gaminde Inda I. Índices de comorbilidad y multimorbilidad en el paciente anciano. Med Clínica. 2011;136(10):441–446.

46. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psichogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems. Antimicrob Agents Chemother. abril de 2014;58(4):2322-8.

47. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. julio de 2017;17(7):726-34.

48. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. Clin Microbiol Rev [Internet]. 14 de febrero de 2018 [citado 14 de

noviembre de 2018];31(2). Disponible en: http://cmr.asm.org/lookup/doi/10.1128/CMR.00079-17

49. Montúfar-Andrade FE, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C, Quiroga-Echeverr A, Builes-Montaño CE, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. Infectio. enero de 2016;20(1):17-24.

50. Ocampo AM, Chen L, Cienfuegos AV, Roncancio G, Chavda KD, Kreiswirth BN, et al. A Two-Year Surveillance in Five Colombian Tertiary Care Hospitals Reveals High Frequency of Non-CG258 Clones of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae with Distinct Clinical Characteristics. Antimicrob Agents Chemother. enero de 2016;60(1):332-42.

51. Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection accounts for an excess of mortality. Clin Microbiol Infect. enero de 2013;19(1):E23-30.

52. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. J Infect. febrero de 2016;72(2):152-60.

53. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream Infections Caused by Metallo-β-Lactamase/Klebsiella pneumoniae Carbapenemase–Producing K. pneumoniae among Intensive Care Unit Patients in Greece: Risk Factors for Infection and Impact of Type of Resistance on Outcomes. Infect Control Hosp Epidemiol. diciembre de 2010;31(12):1250-6.

54. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, 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. diciembre de 2011;17(12):1798-803.

XI. ANEXOS

11.1. Anexo No. 1. Operacionalización de las Variables

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Mortalidad	Muerte que se presente dentro de los 28 días del primer cultivo positivo para Enterobacterea productora de carbapenemasa [3](40,46,47)	Clínica	Declaración de defunción registrado en la historia clínica	Si No
Edad	Tiempo determinado desde la fecha de nacimiento hasta la presente fecha	Tiempo	Años	≥60 años <60 años
Sexo	Estado fenotípico que determina la sexualidad	Características fenotípicas	Fenotipo registrado en el formulario	Masculino Femenino
Área	Espacio físico en el que se encuentre hospitalizado el paciente en el momento de la presentación de cultivo positivo	Espacial	Área de hospitalización registrada en la historia.	Cirugía Clínica UCI Trauma
Días de hospitalización	Tiempo determinado desde el ingreso hasta la muerte o el alta médica	Tiempo	Número de Días registrados en la historia clínica	Número de días
Sitio de infección	Origen de cultivo positivo	Clínica	Origen de muestra registrado en el informe del cultivo.	Sangre Orina Secreción Tejidos Blandos Esputo Árbol Bronquial Líquido peritoneal

[3] Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. BMC Med [Internet]. diciembre de 2014 [citado 6 de febrero de 2019];12(1). Disponible en: http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-12-40

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Tratamiento antimicrobiano post antibiograma (monoterapia, terapia combinada)	Antibiótico instaurado al tratamiento posterior a la recepción de cultivo positivo para Enterobacterea productora de carbapenemasa	Clínica	Tipo de Tratamiento prescrito registrado en la historia clínica.	Monoterapia Terapia Combinada .
Hospitalización previa	Historia de Hospitalización **previo, dentro de los 12 meses** previo al primer cultivo positivo para enterobacterea productora de carbapenemasa (13)	Clínica	Hospitalización previa registrada en el historial clínico.	Si No
Infección bacteriana previa	Presencia de infección documentada por cultivo positivo presentada en los últimos 30 días previo a cultivo positivo para Enterobacteria productora de carbapenemasa (13,39)	Clínica	Presencia de infección previa registrada en el historial clínico.	Si No
Procedimientos invasivos	Procedimientos que realizados dentro de las 72h previo a la presentación de cultivo positivo para enterobacteria productora de carbapenemasa (Colocación de Catéter Venoso Central, Sonda Vesical, Nasogástrica Ventilación Mecánica O Cirugía en el último mes)	Clínica	Paciente sometido a Procedimientos invasivos registrados en el historial clínico.	Si No
Tratamiento inmunosupresor	Medidas terapeúticas farmacológicas que inhiban el sistema inmunitario indicados durante la hospitalización (Quimioterapia Corticoide)	Clínica	Uso de Tratamiento Inmunosupresor prescrito o registrado en el historial clínico.	Si No

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Terapia antibiótica previa	Uso de tratamiento con fármacos antibióticos dentro de 30 días previo a la presentación de cultivo positivo para enterobacterias productora de carbapenemasa (13, 39)	Clínica	Uso de antibióticos dentro de los últimos 30 días, registrado en el historial clínico.	Si No
Índice de comorbilidad de Charlson	Escala que evalúa esperanza de vida a 10 años en dependencia de comorbilidades	Escala Índice de 0: (12%mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice>5: (85%).	Índice de Charlson	0-1 ≥2
Comorbilidad	Presencia de una o más enfermedades además del trastorno primario (Cardiovasculares,Diabetes Mellitus Enfermedad Renal Crónica Enfermedad Neurológica, Cáncer, VIH Otros)	Clínica	Presencia de comorbilidades registrados	Si No

11.2. Anexo No.2. Formulario

UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CENTRO DE POSGRADO
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

FORMULARIO PARA INVESTIGACIÓN DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES INFECTADOS CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS Y FACTORES ASOCIADOS EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2014- 2017

El objetivo de este formulario es conocer la prevalencia de la mortalidad de los pacientes infectados con enterobacterias productora de carbapenemasas y su relación con factores clínicos y epidemiológicos. Esta información va a servir para desarrollar estrategias de control en los factores de riesgo modificables y disminuir las complicaciones derivadas. Los datos obtenidos serán de absoluta confidencialidad, siendo utilizados únicamente para la realización de este estudio.

DATOS GENERALES

Formulario N°:____

Número de Cédula _____

Historia clínica: _____

1. Edad (años) ☐ ☐
2. Sexo:

Femenino: (1) ☐ Masculino: (2) ☐

3. Días de Hospitalización: ☐

4. Hospitalización previa en los últimos 12 meses:

Si: (1) ☐ No: (2) ☐

5. Área de hospitalización

Clínica (1) ☐

Cirugía (2) ☐

UCI (3) ☐

Trauma (4) ☐

6. Cuál es el origen del cultivo positivo para enterobacteria productora de carbapenemasa
   Sangre: (1) ☐
   Orina (2) ☐
   Secreción (3) ☐
   Esputo (4) ☐
   Lavado Bronquial (5) ☐
   Otros (6)

7. Presencia de Infección Bacteriana Previa en los últimos 30 días:

Si (1): ☐ No (2) ☐

8. Tratamiento antibiótico previo en los últimos 30 días:

Si: (1) ☐ No: (2) ☐

9. Se ha realizado procedimientos invasivos: Cirugías en los últimos 30 días, colocación de sonda vesical, nasogástrica, Catéter venoso central, Ventilación Mecánica en los 3 días previos a la presencia de cultivo positivo para enterobacteria productora de carbapenemasa.

Si: (1) ☐ No: (2) ☐

10. Recibió Tratamiento Inmuno supresor durante la hospitalización: Corticoides, Quimioterapia.

Si (1) ☐ No: (2) ☐

11. Se registra antecedentes de comorbilidades:

Si (1) ☐ No: (2) ☐

12. Paciente recibió como tratamiento posterior a cultivo positivo para enterobacteria productora de carbapenemasas

Monoterapia: (1) ☐

Terapia Combinada: (2) ☐

13. Indice de Charlson:

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardiaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diurético o vasodilatador. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente,intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arteria aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1

Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica:debe existir evidencia en la historia clínica , en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfer- medad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo:incluye lupus, polimiositis, enf. mixta,polimialgia reumática, arteritis cel.gigantes y artritis reumatoide	1
Ulcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/ severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumoro neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas , Waldestrom y mieloma	2

Hepatopatía crónica moderada/ severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis , varices esofágicas o encefalopatía)	2
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	2
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	2

Puntuación total

Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos,

Comorbilidad baja: 2 puntos

Alta > 3 puntos.

Índice de 0: (12%mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice>5: (85%).

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión: Charlson M, Pompei P, Ales KL, cKenzie CR. A new method of classyfing prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987;40: 373-83

Charlson ≥2 (1) ☐ Charlson 0-1 (2) ☐

14. Paciente fallece dentro de los 28 días de diagnóstico de infección con enterobacteria productora de carbapenemasa

Si (1) ☐ No (2) ☐

11.3 Anexo No.3. Cronograma

ACTIVIDADES	TIEMPO EN MESES																							
	2016	2017												2018										
	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Aprobación del protocolo																									
Elaboración del marco teórico																									
Revisión de los instrumentos de recolección de datos (Prueba piloto del formulario)																									
Recolección de los datos																									
Análisis e interpretación de los datos																									
Elaboración y presentación del informe																									

11.4 Anexo No.4. Recursos

Recursos Humanos:

Directos: los responsables de la investigación:
Autor: Diana Fernanda Zhapa Quezada.
Director: Dra. Ana María Cárdenas Bernal.

Indirectos: Director del Centro de Investigación y Docencia del Hospital Vicente Corral Moscoso, Jefa de Epidemiología, Jefa de Estadística.

Recursos Materiales: para la realización de este trabajo se necesitarán materiales informáticos como banda ancha de internet para la búsqueda de revisión bibliográfica, programas estadísticos como EPI-DAT, SPSS entre otros, materiales de escritorio computadora o laptop, esferos, hojas, impresora.

Estimación de costos:

Todos los gastos serán asumidos por el autor.

Actividades	**Costo Unitario ($)**	**Costo Total ($)**
Impresora	300,00	300,00
Instalación de programas estadísticos	2,00	10,00
Útiles de escritorio	0,40	8,00
Horas de internet	0,50	150,00
Hojas papel boom	0,02	6,00
Copias	0,05	15,00
Movilización y alimentación	5,00	40,00
TOTAL		529,00

11.5 Anexo No.5 Permiso del departamento de docencia del hospital Vicente Corral Moscoso

Ministerio de Salud Pública

HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Oficio N° 093-UDI-2016-IM
Cuenca, 03 de mayo de 2017

Dra.
Marlene Álvarez Serrano
DIRECTORA DEL POSGRADO DE MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD DE CUENCA
Presente.-

De mis consideraciones:

Luego de un cordial saludo, informo que el protocolo de proyecto de investigación, titulado, "PREVALENCIA DE MORTALIDAD EN PACIENTES INFECTADOS CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS Y FACTORES ASOCIADOS. HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOS. CUENCA 2009-2017" fue analizado por la Comisión de Docencia e Investigación de este centro médico, donde se aprueba su factibilidad.

Por la favorable atención a la presente, anticipamos nuestro sincero agradecimiento.

Atentamente,

Dra. Viviana Barros A.
RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO

CC. Archivo

Av. Los Arupos y 12 de Abril
Teléfonos: 4096000
www.hvcm.gob.ec