

**INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A BACTERIEMIA POR
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS EN
PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL E HISOPADO RECTAL POSITIVO**

Fabio Alberto González Plata
Residente de Medicina Interna – Tercer año

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
FLORIDABLANCA
2020

**INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A BACTERIEMIA POR
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS EN
PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL E HISOPADO RECTAL POSITIVO**

Fabio Alberto González Plata
Residente de Medicina Interna – Tercer año

Director de proyecto de grado:

Edgar Augusto Bernal
Internista – Infectólogo
FOSCAL – UNAB

Codirectora del proyecto:

Angela Peña
Internista-Hematóloga
FOSCAL-UNAB

Asesor metodológico:

Dr. Miguel Enrique Ochoa Vera
Magister en Epidemiología
Docente Epidemiólogo FOSCAL – UNAB

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
FLORIDABLANCA

2020

NOTA DE ACEPTACION

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Floridablanca, Mayo de 2018

Entrega de trabajos de grados, trabajos de investigación o tesis y autorización de su uso a favor de la Universidad Autónoma de Bucaramanga

Yo, Fabio Alberto González Plata, vecino de Floridablanca, identificado con cédula de ciudadanía número 85.152.637 de Santa Marta, actuando en nombre propio, en mi calidad del autor del trabajo de grado denominado: **INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A BACTERIEMIA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL E HISOPADO RECTAL POSITIVO** hago entrega del ejemplar respectivo y de sus anexos de ser el caso, en formato digital a la UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA, para que en los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia, utilice en todas sus formas, los derechos patrimoniales de reproducción y distribución (alquiler, préstamo público e importación) que me corresponden como creador de la obra objeto del presente documento. PARÁGRAFO: La presente autorización se hace extensiva no sólo a las facultades y derechos de uso sobre la obra en formato o soporte material, sino también para formato virtual, electrónico, digital, óptico, uso en red, internet, extranet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer. EL AUTOR-ESTUDIANTE MANIFIESTA: que la obra de la presente autorización es original y la realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros. EL ESTUDIANTE asumirá toda la responsabilidad y saldrá en defensa de los derechos de su trabajo para todos los efectos, la universidad actuará como un tercero de buena fe.

Para constancia se firma el presente documento en dos ejemplares del mismo valor, en Floridablanca.

EL ESTUDIANTE:

Fabio Alberto González Plata

INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

Título: INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A BACTERIEMIA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL E HISOPADO RECTAL POSITIVO	
Investigador Principal: FABIO ALBERTO GONZALEZ PLATA CC 85152637	Dependencia: Facultad de Salud UNAB- Sede FOSCAL
Total de Investigadores (número): 3	
Centro de Investigación: FOSCAL	
Grupo de Investigación: GRUPO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	
Línea de Investigación: INFECTOLOGIA	
Programa que vincula: INFECTOLOGIA	
Dependencia a la cual se encuentra adscrito el personal responsable de la investigación: Facultad de ciencias de la salud, Programa de Medicina	
Investigador principal: FABIO ALBERGO GONZALEZ PLATA	Dependencia: PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA
Co-investigador: EDGAR AUGUSTO BERNAL GARCIA	Dependencia: PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA
Co-investigador: ANGELA PEÑA	Dependencia: PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA
Co-investigador: MIGUEL ENRIQUE OCHOA VERA	Dependencia: PROGRAMA DE MEDICINA
Lugar de Ejecución del proyecto: Floridablanca	
Duración del proyecto (en meses): 36 meses	
Tipo de Proyecto: Investigación Médica Aplicada	
Área de aplicación científica y tecnológica: Ciencias de la salud – Medicina Interna	
Descriptor/ Palabras claves: neutropenia, fiebre, quimioterapia, bacteriemia, enterobacterias, lesión de barrera mucosa.	

AGRADECIMIENTOS

A Dios por el don de la vida y la oportunidad maravillosa de estar vivo y sano en esta pandemia.

A mis padres por los valores inculcados y por ser el mayor ejemplo de entrega, perseverancia, amor y dedicación.

A mi abuelita Toña, mi segunda madre, amiga y consejera.

A mi futura esposa por creer siempre en mí y darme su apoyo, amor incondicional y voz de aliento.

A mi alma mater y queridos profesores que han contribuido en mi crecimiento como persona y profesional.

Al doctor Edgar Bernal y el Grupo de infectología por la orientación, aporte de información vital para esta investigación.

A la doctora Angela Peña por su apoyo y enseñanza.

A mis compañeros que me apoyaron a lo largo del camino, me quedan grandes enseñanzas y momentos inolvidables

Para todos muchas gracias.

TABLA DE CONTENIDO

1.	RESUMEN DEL PROYECTO.	12
2.	PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN.....	13
3.	MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE.....	17
4.	OBJETIVOS.....	37
	4.1. Objetivo General.....	37
	4.2. Objetivos específicos.....	37
5.	METODOLOGÍA.....	38
	5.1. Tipo de estudio	38
	5.2. Población	38
	5.3. Criterios de inclusión.....	38
	5.4. Criterios de exclusión	38
	5.5. Muestra	38
	5.6. Recolección de la información	39
6.	VARIABLES	40
	6.1. DEFINICION DE LAS VARIABLES.....	48
7.	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	49
8.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	50
9.	RESULTADOS / PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS	51
10.	CRONOGRAMA	53
11.	PRESUPUESTO.....	53
12.	RESULTADOS.....	54
	12.1. Características demográficas de la población.....	54
	12.1.2 Comorbilidades de los pacientes colonizados por hisopado rectal positivo para EPC.....	55
	12.2 Tipo de Neoplasia Hemato-oncológica:	56
	12.2.1 Esquema de Quimioterapia.....	57
	12.2.2 Día de quimioterapia en relación con el día cero de fiebre	58
	12.2.3 Duración de la neutropenia febril	59
	12.3 Severidad de la neutropenia al momento de la colonización por EPC.....	60

12.3.1	Día de inicio de fiebre pos hisopado (+)	60
12.4	Recuento de neutrófilos al inicio de la bacteriemia.....	61
12.4.1	Profilaxis farmacológica antimicrobiana.....	61
12.4.2	Antibioticoterapia recibida en el último mes.....	62
12.4.3	Antibioticoterapia empírica	62
12.4.4	Perfil de resistencia antibiótica del hisopado rectal para Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas.....	63
12.4.5	Antibioticoterapia indicada según sensibilidad del hisopado	64
12.5	Terapia inmunomoduladora	64
12.6	Bacteriemia por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas	64
12.6.1	Bacteriemia por enterobacterias no productoras de carbapenemasa y bacilos gram negativos no fermentadores.....	65
12.6.2	Antibioticoterapia Dirigida según resultados de hemocultivo y antibiograma..	66
12.6.3	Desescalamiento y escalonamiento antibiótico según resultado de Hemocultivo	67
12.6.4	Tiempo de defervescencia de la fiebre con respecto al inicio del antibiótico ...	68
12.6.5	SOFA score en el momento de inicio de fiebre y mortalidad	68
13.	ANÁLISIS BIVARIADO	70
14.	DISCUSIÓN.....	71
15.	CONCLUSIONES.....	78
16.	BIBLIOGRAFIA	83

LISTA DE FIGURAS

Gráfico 1 . Distribución por sexo de los episodios estudiados	55
Gráfico 2. Distribución por sexo de los episodios con bacteriemia por EPC.....	55
Gráfico 3. Comorbilidades de los pacientes con hisopado rectal positivo para EPC	56
Gráfico 4. Dia de quimioterapia en relación con el día cero de fiebre	59
Gráfico 5. Dia de quimioterapia en relación con el día cero de fiebre	59
Gráfico 6. Severidad de la neutropenia al momento de la colonización por EPC	60
Gráfico 7. Día de inicio de la fiebre pos hisopado (+)	61
Gráfico 8. Antibioticoterapia empírica recibida en el último mes	62
Gráfico 9. Antibioticoterapia empírica	63
Gráfico 10. Terapia inmunomoduladora.....	64
Gráfico 11. Perfil de resistencia de EPC en hemocultivos	65
Gráfico 12. Bacteriemia por microorganismos no productores de cabapenemasa, fermentadores y no fermentadores	66
Gráfico 13. Antibioticoterapia Dirigida según resultados de hemocultivo y antibiograma .	67
Gráfico 14. Desescalamiento y escalonamiento antibiótico según resultado de Hemocultivo	68

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Tipo de neoplasia Hemato-oncologica FOSCAL Enero 2016-Diciembre 2018	57
Tabla 2. Tipo de quimioterapia administrada FOSCAL Enero 2016- Diciembre 2018	58
Tabla 3. RAN al inicio de bacteriemia FOSCAL Enero 2016-Diciembre 2018	61
Tabla 4.SOFA score en el momento de inicio de fiebre y mortalidad FOSCAL Enero 2016-Diciembre 2018 .	69

LISTA DE ANEXOS

Tabla 1. Tipo de neoplasia Hemato-oncologica FOSCAL Enero 2016-Diciembre 2018	57
Tabla 2. Tipo de quimioterapia administrada FOSCAL Enero 2016- Diciembre 2018	58
Tabla 3. RAN al inicio de bacteriemia FOSCAL Enero 2016-Diciembre 2018	61
Tabla 4.SOFA score en el momento de inicio de fiebre y mortalidad FOSCAL Enero 2016-Diciembre 2018 .	69

TITULO: INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A BACTERIEMIA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL E HISOPADO RECTAL POSITIVO

1. RESUMEN DEL PROYECTO

Introducción: La forma de identificar a los pacientes hematológicos con riesgo de bacteriemia en el contexto de lesión de barrera mucosa está asociada a lo profundo de la neutropenia. La posibilidad de identificar a través del hisopado rectal la colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas ha cambiado el enfoque de la terapia antibiótica empírica dado que en este lapso de tiempo podemos impactar drásticamente en la mortalidad, bacteriemia por EPC es una verdadera emergencia médica (equiparable a Infarto de miocardio con elevación del ST y ECV isquémico en ventana) engloba la Neutropenia febril, inmunosupresión y severas comorbilidades como las Neoplasias hematolinfoides.

Sin embargo se desconoce la correlación entre colonización rectal del hisopado y la predicción de la bacteriemia, esto ha motivando a conocer que otros factores de riesgo están asociados y la utilidad del hisopado rectal como predictor de bacteriemia.

Evaluar la incidencia de bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas, en pacientes que se encontraran recibiendo quimioterapia con neutropenia severa, fiebre e hisopado rectal positivo, en el servicio de Hemato-oncología. de la clínica la FOSCAL, en el periodo comprendido entre Enero 1 de 2016 y Diciembre 31 de 2018.

SUMMARY OF THE PROJECT

Introduction: The way to identify hematological patients at risk of bacteremia in the context of mucosal barrier injury is associated with the depth of neutropenia. The possibility of identifying colonization by carbapenemase-producing enterobacteria through the rectal swab has changed the focus of empirical antibiotic therapy given that in this period of time we can dramatically impact mortality, EPC bacteremia is a true medical emergency (comparable to Myocardial infarction with ST elevation and ischemic CVD in the window) includes febrile neutropenia, immunosuppression and severe comorbidities such as hematolymphoid neoplasms. However, the correlation between rectal swab colonization and the prediction of bacteremia is unknown, which has motivated us to know that other risk factors are associated and the usefulness of rectal swab as a predictor of bacteremia. To assess the incidence of bacteremia due to carbapenemase-producing enterobacteriaceae, in patients

who were receiving chemotherapy with severe neutropenia, fever and positive rectal swab, in the Hemato-oncology department. of the FOSCAL clinic, in the period between January 1, 2016 and December 31, 2018.

Objetivo: Evaluar la incidencia de bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas, en pacientes que se encontraran recibiendo quimioterapia con neutropenia severa, fiebre e hisopado rectal positivo, en el servicio de Hemato-oncología. de la clínica la FOSCAL, en el periodo comprendido entre Enero 1 de 2016 y Diciembre 31 de 2018.

Metodología: Este estudio es de tipo analítico, longitudinal, retrospectivo, la población objeto correspondió a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico hematológico los cuales presentaban neutropenia <500 células con hisopado rectal positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas. Lo episodios se recogieron en un tiempo de 3 años, cada episodio se siguió por 90 días. El análisis estadístico se apoyó con el software STATA 15.0. Se calculó las medidas de tendencia central y variabilidad para variables continuas y las frecuencias para las variables cualitativas. Se evaluó la existencia de asociación entre la variable dependiente y las variables independientes de interés.

2. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN

La forma de ver y enfocar la neutropenia febril en pacientes hematológicos ha cambiado en los últimos 10 años, siendo hoy un tema de interés para el internista– hematólogo e internista – Infectólogo. El tratamiento actual de las neoplasias busca mejorar la sobrevivencia mediante la aplicación de esquemas de quimioterapia intensificada, que produce una neutropenia más profunda y duradera y que favorece el desarrollo de infecciones bacterianas y micóticas invasoras (1–3).

En las neoplasias hematológicas como la leucemia aguda se asociada como factor de riesgo relevante tanto a muerte como las complicación infecciosa esto debido a la gravedad de la enfermedad y la intensidad en cuanto al impacto aplasante, en particular e interes de nuestro estudio, la infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas. El tiempo promedio de recuperación de los neutrófilos oscila entre 18 y 22 días. El 45% de los pacientes suelen

presentar fiebre de origen desconocido (4–6). Colombia hay 275.348 personas diagnosticadas con cáncer para el último periodo analizado (2 de enero de 2017 al 1 de enero del 2018). Durante este periodo se reportaron 37.630 casos nuevos y 19.814 personas con diagnóstico de cáncer fallecieron. El cáncer de mama, tumores en la piel y cáncer de próstata son los más frecuentes entre la población atendida en el sistema de salud de Colombia en el mismo año.

Del total de casos, 173.494 son mujeres con una edad media de 59 años y 101.854 hombres con una edad media de 63 años. Los tipos de cáncer con mayor número de casos reportados en las mujeres fueron: cáncer de mama, de cuello uterino y de glándula tiroides; en los hombres los cánceres más frecuentes fueron: cáncer de próstata, de piel y de colon y recto. El 67% de los casos de cáncer reportados se encuentran afiliados al régimen contributivo, y el 28.2% son afiliados al régimen subsidiado. El 4.3% de los casos restantes, se distribuye entre los regímenes de excepción y especial. El 0,5% de los casos no se encuentran afiliados al sistema. (7).

Gerald Bodey, en Houston, fue el primer científico que demostró, en 1966, la existencia de una relación directa entre la infección y la neutropenia, tras realizar una serie de estudios fundamentales asociados al enfoque y manejo empírico asumiendo que la causa de alta mortalidad era infecciosa, sin embargo, la primera publicación en la que se abordó el riesgo en términos de tasas de infección fue posiblemente la efectuada por Carlisle y cols (8).

En 1993, se demostró la tasa de infecciones en los pacientes con cáncer y neutropenia era de 46,3% episodios por cada 1.000 días de neutropenia (DN), con tasas de 12,9 para la bacteriemia, los datos más recientes obtenidos en un estudio prospectivo efectuado en adultos con neutropenia demuestran una incidencia mediana de complicaciones infecciosas del 43% y una tasa de 22,8 episodios por cada 1.000 DN; la bacteriemia representó el 21% de los episodios y las infecciones por hongos el 5%, con tasas de 10,2 y 2,4 por cada 1.000 DN, respectivamente (9).

La tasa de infecciones es mayor tras los tratamientos de quimioterapia de alta intensidad y menor tras los tratamientos de mantenimiento, aunque la epidemiología de las infecciones ha sido estudiada con mayor detalle en los niños, en términos generales, los datos obtenidos en

los adultos indican tasas mayores de complicaciones infecciosas en comparación con las poblaciones pediátricas. La mayor parte de los episodios febriles primarios ocurre poco tiempo (varios días) después del inicio de la neutropenia.

Para el 2017 la sociedad española de infectología en conjunto con la IDSA unificó 2 scores para predicción de la colonización para enterobacterias productoras de carbapenemasas (10), Esto en pro de definir con mayor claridad el manejo específico tanto en puntaje de riesgo de presentarla como también mortalidad.

Los pacientes con colonización rectal debida a enterobacterias productoras de carbapenemasas se definieron como pacientes con aislamiento rectal en ausencia de infección. La bacteriemia se definió como aislamiento de enterobacterias en hemocultivos con respuesta inflamatoria sistémica. Debido a esto, varias estrategias para el mejoramiento en la atención de pacientes con neutropenia febril han sido pautadas.

Las guías colombianas de práctica clínica (para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo 2014), brindan recomendaciones a las instituciones prestadoras de salud motivándolas a formalizar guías de manejo individualizadas al medio y llevar a cabo programas de difusión nacional para el personal de salud (11).

La alta mortalidad de las infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) requiere medidas de control para reducir su difusión, así como criterios objetivos para mejorar la indicación de tratamiento empírico apropiado en pacientes infectados. El riesgo de desarrollar una infección activa en pacientes colonizados es controvertido, especialmente con respecto a infecciones graves como la bacteriemia.

El tratamiento empírico es con frecuencia inadecuado. El tratamiento se inicia después de que la prueba de susceptibilidad esté disponible, Esta demora en iniciar el tratamiento apropiado puede tener un impacto negativo en la mortalidad. Giannella et al, Desarrollo un puntaje de riesgo de bacteriemia aplicable a pacientes colonizados (Puntaje de riesgo de Giannella, mientras que Gutiérrez-Gutiérrez et al. desarrolló una puntuación de riesgo de

mortalidad (INCREMENT) puntuación en pacientes con bacteriemia para determinar la mejor opción de tratamiento (monoterapia versus terapia combinada).

Aunque esta herramienta puede ayudar a proporcionar a los pacientes la mejor atención, Necesita una validación externa. Para lo cual nuestro estudio pretende sumar factores de riesgo no identificados para la correlación clínica y ayuda a determinar cuáles de los pacientes están en mayor riesgo de presentar bacteriemia por EPC.

En pacientes adultos con infecciones bacteriémicas por KPC de alto riesgo, un riesgo menor de mortalidad en aquellos pacientes que recibieron una estrategia de tratamiento antimicrobiano combinado comparado con aquellos que recibieron monoterapia. Más aún, estudios observacionales han descrito resultados prometedores con terapias que incluyen una estrategia de tratamiento con dos carbapenémicos en pacientes con cepas MDR. Dicha estrategia se basa en el uso de ertapenem como un sustrato suicida de las carbapenemasas, debido a la elevada afinidad de dicho fármaco por estas Enzimas. Se desconoce el impacto de ambas estrategias en pacientes adultos con KPC resistente a colistín. La mortalidad intrahospitalaria reportada asociada a infecciones por KPC resistentes a colistín varía desde el 30 a 70%, Los factores de riesgo para, tanto colonización como infección por este tipo de microorganismo, incluyen la diabetes mellitus, inmunosupresión, trasplante de progenitores hematopoyéticos, la carga basal de co-morbilidad y la presencia de dispositivos tales como catéteres venosos centrales y ventilación mecánica invasiva.

En nuestro medio se desconoce la proporción de pacientes colonizados que posteriormente desarrollan una infección por KPC, así como su impacto en eventos clínicamente relevantes. Más aún, no conocemos si en nuestro ámbito los factores de riesgo para desarrollar esta infección y para un pronóstico desfavorable tienen un rol similar a los previamente descritos en la literatura médica.

En consecuencia, diseñamos un estudio para evaluar la incidencia de mortalidad intrahospitalaria en pacientes que desarrollan una infección por KPC y sus potenciales factores de riesgo asociados.

En Colombia hay estudios que muestran discordancia de las floras bacterianas y perfiles de resistencia con respecto a los reportes internacionales. Así mismo pocos centros de referencia tienen publicado el comportamiento clínico y epidemiológico de este tipo de pacientes, siendo importante conocerlo para guiar la terapéutica antimicrobiana, impactando positivamente en la mortalidad del paciente oncológico complicado por infección por gérmenes multirresistentes. (12–15).

A la fecha no existen estudios que describan las características demográficas, microbiológicas y clínicas que influyan directamente en el tratamiento y por ende en la supervivencia de los pacientes con neutropenia febril en adultos con malignidad hematológica a nivel local, lo cual hace necesario realizar un estudio de esta población y así conocer la información regional logrando generar recomendaciones que mejoren el proceso de atención.

3. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

La quimioterapia citotóxica usada comúnmente en el tratamiento de tumores malignos causa mielo supresión, además de neutropenia y neutropenia febril (NF), alteraciones frecuentes, tempranas y potencialmente serias (16).

Los neutrófilos son de suma importancia en la contención de infecciones y el primer elemento celular en la cascada inflamatoria. Cuando hay neutropenia disminuye la respuesta inflamatoria a las infecciones y diseminación de las bacterias. A menudo, los pacientes con infección y neutropenia presentan fiebre como única manifestación clínica de sepsis. La severidad de la neutropenia ha sido clasificada de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. en 4 grados (17): Grado 1: neutrófilos de 1,500 a 2,000 células/mm³ Grado 2: neutrófilos de 1,000 a 1,500 células/mm³ Grado 3: neutrófilos de 500 a 1,000 células/mm³ y Grado 4: neutrófilos cuando hay < 500 células/mm³.

Se considera neutropenia profunda cuando la cuenta es < 100 células/mm³. Cuando la cuenta de neutrófilos es < 500 células/mm³ el riesgo de infección aumenta (16). La Neutropenia febril se define como una temperatura oral > 38.5 grados Celsius o 2 mediciones

consecutivas > 38 GC por 2 h y una cuenta de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/l$ o una disminución esperada por debajo de $0.5 \times 10^9/l$. Se considera que la presencia de fiebre y neutropenia es una urgencia médica que requiere de atención inmediata, ya que es una complicación potencialmente letal (17).

En una cohorte en EE. UU, la Neutropenia febril ocurrió en el 6% de los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento (18). En un estudio retrospectivo, la incidencia de Neutropenia Febril en pacientes con enfermedad metastásica de tumores sólidos durante la administración de quimioterapia mielosupresiva osciló entre el 13% y el 21% (19). Las consecuencias de la neutropenia incluyen retrasos en el tratamiento citotóxico, lo cual puede asociarse con disminución de su eficacia; en caso de NF, con hospitalización, hemocultivos y uso de antibióticos intravenosos, así como de factores estimulantes de colonias de los granulocitos (G-CSF). Ello afecta la calidad de vida de los pacientes e incrementa los costos de la atención médica. Por estas razones es crítico limitar o prevenir la neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ) citotóxica.

Los factores de riesgo asociados a quimioterapia se los pueden dividir en 2 grandes grupos: los relacionados con el paciente y los relacionados con el esquema de quimioterapia administrado. Riesgo es de acuerdo con el esquema de quimioterapia. El esquema de quimioterapia incluye 2 factores fundamentales: 1) medicamento específico con su potencial particular de mielotoxicidad y 2) dosis. Hay extensa información de la mielotoxicidad de cada esquema de quimioterapia en numerosos ensayos clínicos. En ellos se hace mención de las complicaciones del riesgo para cada esquema (20). En general, los esquemas con un riesgo mayor de 20% de presentar Neutropenia Febril para neoplasias hematolinfoides incluyen la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab (21).

Algunos medicamentos son especialmente mielotóxicos por sí solos, como cabazitaxel, el cual se asocia con hasta un 82% de neutropenia grado ≥ 3 y con un 8% de NF (22).

Otro factor muy importante para el desarrollo de la Neutropenia Inducida por Quimioterapia (NIQ) es la intensidad en la administración de quimioterapia. En este sentido, se puede acortar el período de descanso entre 2 administraciones de quimioterapia. Aunque la eficacia

del esquema aumenta, también se incrementa el riesgo de neutropenia. Un ejemplo es el régimen doxorubicina con ciclofosfamida en dosis densas en cáncer de mama, que mejora la respuesta tumoral y la supervivencia (21). Usualmente, se considera que todos los esquemas en dosis densas son altamente mielotóxicos y se administran con G-CSF de manera profiláctica. Así como el acortamiento entre ciclos de quimioterapia puede incrementar la eficacia del tratamiento, existe evidencia de que disminuir la dosis o incrementar el período entre ciclos disminuye la eficacia del esquema de quimioterapia en varias neoplasias como cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y linfomas (22–24). El riesgo también es mayor en los primeros ciclos de quimioterapia. Por ejemplo, en un estudio en pacientes con cáncer de mama tratados con docetaxel y doxorubicina y con soporte con G-CSF, la mayor parte de los eventos de NF se presentó en el primer ciclo. Esto no implica que la NIQ no pueda presentarse en ciclos posteriores. En un estudio reciente se demostró la importancia de continuar con la administración profiláctica de G-CSF en todos los ciclos (24).

Factores de riesgo relacionados con el paciente Las características del paciente son un factor fundamental para el riesgo de NIQ. La edad tiene gran importancia porque el factor de riesgo más frecuentemente asociado con NF es la edad mayor de 65 años. Otros factores de riesgo para NIQ y NF son estadio avanzado del cáncer, episodios previos de NIQ o NF, no recibir factores estimulantes y no recibir antibióticos profilácticos. También el estado funcional, desnutrición, comorbilidades (incluida la enfermedad renal o cardíaca), leucopenia basal antes del inicio de la quimioterapia y el sexo femenino aumentan el riesgo de NIQ. Manejo de la neutropenia inducida por quimioterapia puede involucrar estrategias preventivas, terapéuticas o ambas. El clínico debe tomar en cuenta los resultados con respecto a toxicidad en los ensayos clínicos, pero también es fundamental considerar la frecuencia de neutropenia en su comunidad para tomar decisiones con respecto a la prevención de la misma. Por ejemplo, el estudio de aprobación de docetaxel/ciclofosfamida para cáncer de mama adyuvante reportó una tasa de NF del 5%; sin embargo, otros estudios han demostrado tasas de hasta el 20%. Dentro de las estrategias de prevención y tratamiento se incluyen el uso de antibióticos y de G-CSF (25).

En los pacientes con neoplasias hematológicas como leucemia y Linfoma, las infecciones representan un reto clínico frecuente. Debido a la neutropenia relacionada con la

quimioterapia, la mucositis e inmunosupresión relacionada con la enfermedad, Uso regular de catéteres venosos centrales, hospitalización prolongada, y el trasplante hematopoyético de células madre aumenta aún más el riesgo de sufrir de infecciones. Las infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemias) representan una de los tipos más comunes de infecciones invasivas y ocurren en aproximadamente el 20-25% de los pacientes neutropénicos, además, los BSI se asocian con una alta mortalidad hasta 40% por gérmenes no multirresistentes y hasta 70% para enterobacterias productoras de carbapenemasas. (25).

El examen de detección de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) se puede realizar con hisopado rectal ha demostrado que los hisopos rectales obtienen organismos que representan de forma reproducible el microbiota intestinal (26). Los métodos detección para EPC varían teniendo pruebas como ChromID CARBA, HB&L Carbapenemase y El test Xpert Carba-R es un test molecular rápido basado en PCR múltiple en tiempo real, completamente automatizado, que en 58 min detecta las secuencias genéticas de bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{OXA-48} y bla_{IMP-1}, en cuanto a su rendimiento el Xpert CARBA-R ofrece S:95%, E:100% VPP: 100% VPN: 95% siendo el recomendado por los resultados ultrarrápidos antes de la hora, comparados con las otras pruebas que ofrecen resultados en un rango de 6 a 48 horas y cultivos tradicionales de hasta 72 horas (27).

La familia Enterobacteriaceae es uno de los grupos más numerosos y heterogéneos. Se encuentran de forma universal distribuidos desde la vegetación y el agua hasta formar parte de la flora intestinal normal de muchos animales. Son precisamente las enterobacterias las principales responsables de las infecciones producidas en el tracto urinario y digestivo. Algunos de los microorganismos forman parte de la microbiota comensal normal y pueden producir infecciones oportunistas.

Son bacilos gramnegativos no esporulados de tamaño intermedio (0,3 – 3 µm). No precisan requerimientos nutricionales exigentes: fermentan la glucosa, reducen los nitratos, son catalasa-positivos y citocromo-oxidasa-negativos. Pueden crecer rápidamente tanto en medios aerobios como anaerobios y tanto en medios no selectivos (por ejemplo, agar sangre) como en selectivos (por ejemplo, agar MacConckey) (28).

Las bacterias gramnegativas poseen una pared celular más compleja que las grampositiva. Esta característica fundamental, les permite tolerar ambientes con abundantes toxinas externas y presiones osmóticas variables (por ejemplo, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*). Desde el punto de vista estructural, contienen dos capas rodeando el exterior de la membrana citoplasmática; una primera más interna y delgada, constituida por peptidoglucano y otra más externa, característica de las bacterias gramnegativas.

La zona comprendida entre la parte externa de la membrana citoplasmática y la superficie interna de la membrana externa se conoce como espacio periplasmático (28). Es en este espacio donde se encuentran diversas enzimas hidrolíticas encargadas de la degradación y metabolismo. En este mismo espacio se van a encontrar muchos de los factores de virulencia líticos como las B-lactamasas entre otras.

La membrana externa, es diferente desde el punto de vista químico de todas las demás membranas biológicas. Posee una estructura con bicapa, cuya capa interna está constituida por fosfolípidos y la externa por lipopolisacáridos (LPS), como veremos más adelante.

La capacidad de la membrana externa para excluir las moléculas hidrófobas, es una característica poco común y sirve para proteger a la célula de sustancias nocivas. A pesar de tener una naturaleza lipídica, no excluye totalmente el paso de las moléculas hidrofílicas. Esto está motivado por la presencia de proteínas que forman unos conductos especiales, llamados porinas que permiten la difusión a través de la membrana de moléculas hidrofílicas de menos de 700 Da de peso. Constituyen la principal barrera para los antibióticos B-lactámicos. De hecho, y sirva como ejemplo, la membrana externa de *A. baumannii* es aproximadamente siete veces menos permeable a los carbapenems y las cefalosporinas y hasta 100 veces menos permeable que *E. coli*, debido principalmente a las diferencias en las porinas y en la membrana externa. Estas diferencias tienen un efecto predecible sobre las estrategias de resistencia a los antibióticos. En general las bacterias gramnegativas son los microorganismos mejor adaptados para sobrevivir en los hospitales y en los equipos hospitalarios (*Acinetobacter*, *Pseudomonas* e incluso *Enterobacter spp*). (29).

La pared celular está atravesada por distintos sistemas de transporte que incluyen los dispositivos de secreción de tipos I, II, III, IV y V. Estos sistemas de transporte aportan

mecanismos para la captación y la liberación de distintos metabolitos y otros compuestos. Las bombas transmembrana (o bombas de expulsión activa) tienen un papel fundamental para hacer frente a los antimicrobianos que actúan intracelularmente (como los aminoglucósidos, las quinolonas, las tetraciclinas y los macrólidos), pero protegen poco frente fármacos como los antibióticos betalactámicos, que actúan en el espacio periplasmático entre la membrana citoplasmática interna y la membrana hidrofóbica externa (28).

las características de la membrana externa de las enterobacterias están formadas por una bicapa lipídica conocida como membrana externa, donde se localiza el lipopolisacárido (LPS). El LPS termoestable es el principal antígeno de la pared celular y está constituido por tres componentes (28):

- El lípido A, la región más interna, que actúa como endotoxina, liberándose durante la lisis celular. Muchas de las manifestaciones sistémicas de las infecciones se inician por la endotoxina que activa el complemento.
- Un polisacárido central compartido por todas las enterobacterias que conforma el núcleo o también llamado “Core”.
- El polisacárido O somático más externo, anclado al “Core”. Constituye la parte más externa del lipopolisacárido de la pared celular y se forma por unidades repetidas de polisacáridos. Las enterobacterias se relacionan con grupos O específicos. Determinan la virulencia de las mismas.

Algunas enterobacterias se presentan con cápsulas prominentes. En este grupo encontramos la mayoría de las cepas de *Klebsiella*, siendo menos frecuente en *Enterobacter* e infrecuente en otras especies. Las enterobacterias encapsuladas (antígeno K capsular) se protegen de la fagocitosis gracias a su cualidad hidrofóbica.

Las especies móviles poseen flagelos peritricos de estructura proteica y de carácter antigénico (antígeno H, flagelar).

La clasificación epidemiológica de las enterobacterias se basa en tres grandes grupos de antígenos: 150 antígenos O somáticos diferentes, más de 100 antígenos K de la cápsula y

más de 50 antígenos H flagelares bacterianos. Los antígenos O específicos de cepa están presentes en cada género y especie, aunque es frecuente la actividad cruzada entre los géneros que estén muy relacionados (28).

Las carbapenemasas representan la familia más versátil de las B-lactamasas, con un amplio espectro, único por otras enzimas hidrolizadoras de B-lactamasas. Las carbapenemasas pertenecen a dos grandes familias moleculares que se distinguen por el mecanismo hidrolítico en el sitio de acción. Las primeras carbapenemasas descritas se aislaron en bacilos grampositivos. A diferencia de otras B-lactamasas estas enzimas eran inhibidas por EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), denominándose así metalo-enzimas. Un trabajo posterior ha demostrado que todas las metaloproteinasas carbapenemasas contienen al menos un átomo de zinc en el sitio activo que sirve para facilitar la hidrólisis de un anillo B-lactámicos bicíclico. A mediados de la década de 1980 (30), surgió otro grupo de enzimas carbapenemasas aisladas en Enterobacterias, en las que EDTA no inhibía su actividad. Estudios posteriores demostraron que estas enzimas utilizaban serinas en su sitio de acción y fueron inactivadas por ácido clavulánico y tazobactam.

Hasta principios de 1990, todas las carbapenemasas fueron descritas como específicas de especie y codificadas cromosómicamente. Sin embargo, la identificación de genes transportados en elementos móviles (por ejemplo, plásmidos y/o integrones), ha cambiado los patrones de diseminación de carbapenemasas, facilitando su transmisión horizontal (31). Lo que antes era considerado como un problema de propagación clonal se ha convertido en un problema mundial de dispersión entre especies.

Las enterobacterias resistentes a los carbapenems se han extendido por todo el mundo como consecuencia principalmente, de la adquisición de genes productores de carbapenemasas. Se han identificado B-lactamasas con actividad frente a carbapenems en todas las clases moleculares de Ambler pero las clases A,B, y D tienen el mayor impacto epidemiológico.

Por otro lado, también se han identificado cefalosporinasas producidas por enterobacterias pertenecientes a la clase C de Ambler que poseen una ligera actividad extendida hacia carbapenems, pero su papel clínico por el momento sigue siendo desconocido (32).

Las clases moleculares A, C y D incluyen las B-lactamasas con serina en su lugar activo, mientras que la clase molecular B son enzimas con zinc en su lugar de acción.

Las bacterias que expresan estas enzimas se caracterizan por su susceptibilidad reducida a Imipenem, pero la concentración mínima inhibitoria (CMI) puede variar desde ligeramente aumentada hasta totalmente resistente. Existen tres grandes familias dentro de las carbapenemasas clase A que incluye las enzimas Not Metalloenzyme Carbapenemase/ Active On Imipenem (Nmc/IMI), *Serratia Marcescens* Enzyme (SME) y *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC). Su mecanismo hidrolítico requiere una serina en el lugar de acción. Todos ellos tienen la capacidad de hidrolizar una amplia variedad de B-lactámicos, incluidos los carbapenémicos, las cefalosporinas, las penicilinas y el aztreonam y todos son inhibidos por ácido clavulánico y tazobactam. Un cuarto miembro de esta clase, la enzima B-lactamasa de espectro extendido, se identificó originalmente como una familia tipo BLEE, porque no posee actividad carbapenemasa, pero con el tiempo se describió una cierta hidrólisis del Imipenem.

Algunas de estas enzimas están codificadas por cromosomas (p. ej, NmcA, SME, IMI-1) y otras por plásmidos (p. ej, KPC, IMI-2, GES). Las enzimas NmcA fueron las primeras carbapenemasas de la clase A que fueron identificadas en 1990, a partir de un aislamiento en *Enterobacter cloacae* (33). No obstante, las enzimas tipo KPC son las más frecuentes de este grupo.

Las enzimas SME solo se han identificado en *Serratia marcescens*. En esta familia se incluyen tres variantes: SME1, -2, -3. Las carbapenemasas tipo IMI y NmcA se han detectado en aislamientos de *Enterobacterias spp* poco frecuentes en Reino Unido, Francia y Argentina (31). El gen que codifica la variante IMI-2 ha sido identificado como un plásmido situado en cepas de Enterobacteriaceae aislado en ríos de Estados Unidos, así como una única cepa aislada en China (34).

El primer representante de las enzimas tipo GES fue descrito en el año 2000. En la actualidad, esta familia incluye 20 variantes. Todas las variantes GES poseen la capacidad para hidrolizar cefalosporinas de amplio espectro, pero algunas variantes poseen sustituciones de aminoácidos dentro de su sitios de acción (posición 104 y 170 según la clasificación de Ambler) que amplían el espectro de actividad frente a los carbapenems (GES-2, -4, -5, -6, -11, -14). Se han identificado tres variantes KPC (KPC-1, KPC-2 y KPC 3). Hay dos características que separan las KPC del resto de las enzimas carbapenemasas. En primer lugar, las enzimas KPC se encuentran en plásmido transferibles; en segundo lugar, su espectro de hidrólisis incluye el anillo aminotiazol de las cefalosporinas (35), tales como cefotaxima, aunque los valores de CMI que se obtienen suelen estar por encima del punto de corte de sensibilidad. No se inhiben por el ácido clavulánico pero si por el ácido borónico, inhibidor que se utiliza para el reconocimiento fenotípico.

Aunque, las enzimas KPC son habitualmente aisladas en *K. pneumoniae*, no están estrictamente confinadas a este microorganismo. De hecho, han sido halladas en *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella enterica*, *Citrobacter freundii*, *enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, así como en gramnegativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida* y *Acinetobacter spp.* El primer microorganismo productor de KPC aislado (KPC-2 en *K. pneumoniae*) fue identificado en 1996 en los Estados Unidos. En pocos años se extendieron a los estados contiguos de los Estados Unidos, en particular, a Puerto Rico y Colombia. (31).

El descubrimiento de las enzimas tipo KPC representa una amenaza adicional en el cambiante mundo de las B-lactamasas, ya que como he mencionado, los genes correspondientes a menudo se encuentran en plásmidos transferibles, a diferencia de las B-lactamasas, *K. pneumoniae* productoras de KPC se propagan fácilmente en los centros sanitarios, siendo responsables de una mortalidad superior al 50% en aquellos pacientes en los que se produce bacteriemia (36).

Debido a sus altas tasas de hidrólisis de imipenem, le confieren resistencia de alto nivel frente a este antimicrobiano. Las carbapenemasas de clase B es quizás el grupo más relevante de carbapenemasas debido tanto a su diversificación estructural como a su diseminación

prácticamente mundial. Poseen un amplio perfil hidrolítico que incluye las penicilinas, cefalosporinas y los carbapenems, con excepción del aztreonam. No se inhibe por el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. A diferencia del resto de B-lactamasa, su hidrólisis depende de la interacción del B-lactámico con un ion de zinc en el sitio de acción (necesario para la hidrólisis del anillo betalactámico). Esto explicaría su inhibición por quelantes divalentes como el EDTA, compuestos tiólicos como el ácido 2-mercaptopropiónico o el ácido dipicolínico. Los genes MBLs pueden ser transportados en cassettes dentro de integrones, transposones o plásmidos, elementos denominados regiones comunes (CRs) que pueden o no, ser transferibles, o estar insertos en el cromosoma, lo que les confiere a especies como *Stenotrophomonas maltophilia* resistencia intrínseca a los carbapenémicos.

La adquisición de estos genes puede conferir resistencia a un amplio espectro de antibióticos betalactámicos y en algunas ocasiones pueden estar asociados con genes que confieren resistencia a aminoglucósidos, por lo que se pueden identificar bacterias con un fenotipo de resistencia a betalactámicos y aminoglucósidos. Dentro de las MBLs se distinguen ocho grupos: IMP (active on imipenem), VIM (Verona integron encode metallo-B-lactamase), SPM (Sao Paulo metallo-beta-lactamasa), SIM (Seoul imipenemase), GIM (German imipenemase), AIM (Adelaide IMipenemase), DIM, y KHM (Kyorin Healt Science Metallo-β-lactamase). Los tipos más frecuentes incluyen los grupos IMP y VIM, junto con el creciente grupo NDM, mientras KHM-1 es poco habitual. La mayoría de los microorganismos productores de MBL son *K. pneumoniae* multirresistentes adquiridas en el hospital, pero también incluyen *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* En general, el nivel de resistencia observado para MBL es variable, y la mortalidad atribuida oscila entre el 18 y el 67% (31).

La primera carbapenemasa de origen plasmídico identificada fue IMP-1. Descrita en Japón en 1991 en *P. aeruginosa* y con posterioridad en diversas especies de enterobacterias, entre ellas *Serratia marcescens* y también en *Pseudomonas putida* y *Achromobacter xylosoxidans*. Los genes blaIMP a menudo se encuentran localizados en integrones en plásmidos transferibles. Los integrones son estructuras genéticas capaces de integrar cassettes de genes individuales que codifican los genes de resistencia a antibióticos. Los integrones están constituidos por dos regiones de DNA muy conservadas, situadas en sus extremos, que se

denominan 5'CS y 3'CS (5' y 3' conserved segments). Los cassettes de genes se definen por un gen de resistencia precedido por un sitio de unión ribosomal y un sitio de recombinación, conocido como el elemento de 59 bases (59-BE). En consecuencia, la adquisición de un gen IMP a menudo se asocia con la adquisición de otros marcadores de resistencia antibiótica. Entre estas dos zonas se pueden insertar uno o más genes de resistencia a antibióticos. En la actualidad se conocen hasta 29 variantes en el grupo de las enzimas IMP y se han descrito con más frecuencia en *P. aeruginosa* que en las enterobacterias.

En 1997 se aislaron en Verona, Italia, *P. aeruginosa* productoras de VIM-1, una enzima igualmente de clase B y de carácter transferible (37). Al igual que los genes blaIMP, blaVIM-1 forma parte de un cassette insertado en un integrón de clase 1. Se han descrito en otras especies tales como *S. marcescens* en Corea, *E. coli* y *K. pneumoniae* en Grecia, *A. xylosoxidans* y *Pseudomonas putida*. Se han aislado hasta el momento al menos 33 variantes, siendo VIM-2 la β -lactamasa más difundida a nivel mundial. La carbapenemasa tipo VIM-1 y tipo VIM-2 comparten el 90% de los aminoácidos. El gen blaVIM-2 fue identificado por primera vez en una cepa de *P. aeruginosa* en un paciente ingresado por pancitopenia en una unidad de hematología en 1996 (37). Se demostró resistente a la mayoría de los B-lactámicos, incluyendo ceftazidima, cefepime e imipenem, manteniéndose susceptible a aztreonam. El gen blaVIM-2 se encuentra en un plásmido transferible por *Pseudomonas spp.* Aunque los patrones de hidrólisis entre VIM-1 y VIM-2 fueron similares para la mayoría de los B-lactámicos, VIM-1 parece hidrolizar mejor a prácticamente todos los B-lactámicos (sobre todo, a ciertas cefalosporinas) que VIM-2, lo cual parece explicarse por cambios de aminoácidos cercanos o en el propio centro activo de la enzima (38). A diferencia de VIM-1, VIM-2 no ha sido identificado en *E. coli* ni en *Klebsiella pneumoniae*.

Aunque, como se ha mencionado, tradicionalmente las enzimas más frecuentes dentro de la Clase B son los tipos VIM y IMP, parece que la emergente aparición de NMD-1 desde 2010 se está convirtiendo en un problema cada vez más frecuente. Se han aislado casos en todos los continentes excepto en Sudamérica, aunque la mayoría de los casos han sido registrados en Reino Unido, India y Pakistán(31). Algunos estudios sugieren que los Balcanes y el Medio

Oriente podrían actuar como reservorios secundarios de EPC tipo NDM-1.(39) La mayoría de las cepas han sido aisladas en enterobacterias, habitualmente en *K. pneumoniae*, patógeno frecuentemente nosocomial y en *E. coli* habitual en la comunidad. Ha sido identificado en *E. coli* tipo ST (Sequence type) 13; este tipo corresponde al clon de *E. coli* productor de CTX-M-15 difundido en todo el mundo (40). Las EPC tipo NDM-1 han sido aisladas en el agua corriente y en el medio ambiente de Nueva Delhi (41).

El gen bla_{NMD-1} no se asocia a un único clon, a una especie o a un plásmido específico. Los plásmidos que transportan el gen bla_{Ndm-1} son diversos y pueden contener un alto número de genes de resistencia asociados con otros genes de carbapenemasas (ej, tipo VIM o tipo OXA-48), genes de cefalosporinas mediados por plásmidos (ej., tipos CMY), BLEE (ej., tipos CTX-M), genes de resistencia a aminoglucósidos (16S RNA metilasa), genes de resistencia a macrólidos (esterasa), rifampicina (enzimas modificadoras de rifampizina) y genes de resistencia sulfametoxazol (31). Algunas de las cepas solo van a ser sensibles a la tigeciclina, colistina y en menor medida a la fosfomicina. Por lo tanto, el principal problema de NDM-1 en comparación con otras especies, es su capacidad de transmisión del gen bla_{NDM-1} no en una sola especie, sino en muchas no relacionadas y su propagación por el medio ambiente. Aunque la mayoría de las enzimas NDM están descritas en enterobacterias, se han aislado NDM-2 en *Acinetobacter baumannii* (42).

La carbapenemasas clase D están principalmente representadas por oxacilinasas, también conocidas como OXA. En este grupo se incluyen más de 400 enzimas con actividad betalactamasa y en realidad, solo algunas variantes poseen actividad carbapenemasa. El grupo de carbapenemasas de clase D fueron reclasificadas en 12 subgrupos: OXA-23, OXA-24/40, OXA-48, OXA-51, OXA-58, OXA-134, OXA-143, OXA-211, OXA-213, OXA-214, OXA-229 y OXA-235(25). El primer aislamiento fue comunicado en Turquía en 2003 (43). Desde entonces, se han registrado brotes nosocomiales en países europeos, principalmente en el sur de Europa, zona este del Mediterráneo y África (31). Son raras en Estados Unidos y Canadá. En los últimos años hemos presenciado una tendencia a una mayor identificación de EPC tipo OXA-48 en España, así como en Alemania, Países Bajos y Reino Unido. Se

asocia frecuentemente con la producción de BLEE (en particular con la enzima CTX-M-15) aumentando su resistencia a los carbapenems. Su rápida diseminación se asocia a la difusión de plásmidos. Las tasas de mortalidad asociadas a las bacterias productoras de OXA son desconocidas (44).

La peculiaridad de esta clase de enzima radica en su capacidad de hidrolizar débilmente a los carbapenems y no hidrolizar cefalosporinas de amplio espectro ni aztreonam (a excepción de OXA 27). Su actividad es poco inhibida por EDTA o ácido clavulánico (menos OXA 23 que es resistente), por lo tanto, su reconocimiento y detección representan un desafío. Se han identificado en varias especies de enterobacterias, pero se aíslan con más frecuencia en *K. pneumoniae*, *E. coli* y *A. baumannii*. Su nivel de resistencia a los carbapenems aumenta cuando se asocian a alteraciones en la permeabilidad de la membrana y la producción de β -lactamasas.

pronóstico de las bacteriemias por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) mortalidad global: La mayoría de los datos disponibles hasta la fecha muestran una alta mortalidad cruda en los pacientes que sufren una bacteriemia por EPC, que en la mayoría de estudios se sitúa en porcentajes superiores al 35% y hasta del 72%, aunque excepcionalmente se han descrito cifras tan bajas como el 10%. (45–52)

Una vez más, el hecho de que estos estudios sean tan heterogéneos puede explicar estas discrepancias. En concreto las diferencias en las poblaciones de estudio, en sus enfermedades subyacentes y en la gravedad de la infección afectan notablemente en los resultados. Por otro lado, la variabilidad en los criterios usados para definir el evento resultado también justifica las diferencias encontradas. En cualquier caso, los datos existentes sugieren que las bacteriemias causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas tienen mayor mortalidad atribuible que las causadas por cepas no productoras de estos enzimas. Así, un meta-análisis demostró que las infecciones por EPC se asocian a mayor mortalidad que las infecciones causadas por cepas sensibles, aunque se reconocen las limitaciones de los estudios realizados (53). Otro estudio reciente ha demostrado que las bacteriemias por EPC se asocian con mayor mortalidad que las causadas por cepas productoras de BLEE,

controlando por potenciales factores de confusión (54). Los factores que se han asociado con la mortalidad en bacteriemias por EPC en distintos estudios son los siguientes:

- Mayor edad (47,55,56)
- Comorbilidades: mayor puntuación en índice de Charlson (57,58) o enfermedad subyacente rápidamente fatal (McCabe) (50,55)
- Gravedad subyacente en el momento de la bacteriemia (índice de Pitt) (58,59).
- Ingreso en UCI. (55,60)
- Presentación como shock séptico (46, 50).
- Tipo de carbapenemasa: KPC (56).
- Tratamiento empírico inadecuado (46)
- Persistencia de la bacteriemia (61).
- No control del foco. (61,62)

En estudios que incluyen análisis multivariante, los factores de riesgo de mortalidad independientes encontrados han sido: la gravedad en la presentación de la sepsis (sepsis grave o shock séptico), las enfermedades subyacentes (medidas con los índices de Charlson o de McCabe), el índice de Pitt y la resistencia a otros antibióticos además de los carbapenémicos (60, 58, 59, 55, 50). El retraso en el inicio del tratamiento antibiótico empírico, la inadecuación del mismo, y el tratamiento dirigido en monoterapia parecen conllevar también mayor riesgo de mortalidad en las bacteriemias por EPC (46,50), aunque no en todos los estudios observacionales publicados se ha podido establecer dicho riesgo (62, 57, 50, 53).

Existen grupos de población específicos en los que, por sus características peculiares, la mortalidad relacionada con bacteriemias por EPC es mayor. Esto ocurre por ejemplo en los receptores de trasplante en los que el riesgo de muerte por infecciones en general es mucho mayor que en otros pacientes, llegando a multiplicarse hasta por 5 en el caso de los trasplantados hepáticos (63–65). Otro grupo específico son los pacientes oncohematológicos y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. (63,65,66)

El manejo de la bacteriemia por EPC: tratamiento de soporte y control del foco En las bacteriemias por EPC se deben considerar los aspectos generales del manejo clínico de la

sepsis. Así, el actuar de forma precoz y adecuada, evitando la progresión del proceso, será fundamental para reducir la morbimortalidad.

Existen diversos protocolos internacionales (fundamentalmente derivados de la campaña “Surviving Sepsis”) (67) que incluyen algoritmos de medidas para el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento del paciente séptico con objeto de reducir la mortalidad. Las piedras angulares del manejo de la sepsis en estos documentos son la identificación precoz de la sepsis grave, el tratamiento adecuado y precoz de resucitación (mediante administración adecuada de fluidos, aminas, oxigenoterapia, transfusión sanguínea o ventilación mecánica en función de las necesidades), el control rápido del foco siempre que sea posible y la administración temprana de antimicrobianos activos. Si bien se había postulado que la mejor manera de mejorar el pronóstico sería administrar las medidas de resucitación para conseguir una serie de objetivos específicos (goal-directed therapy), un ensayo aleatorizado reciente ha puesto en duda la necesidad de alcanzar de forma estricta esos objetivos, demostrando que, siempre que se identifiquen precozmente los pacientes con sepsis grave, las medidas clave son la administración intravenosa de fluidos y antibióticos (68).

El problema del tratamiento antimicrobiano de las bacteriemias por enterobacterias productoras de carbapenemasas.

El tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas es actualmente uno de los retos más difíciles en el ámbito de la microbiología y las enfermedades infecciosas, debido a las escasas opciones terapéuticas existentes. La evidencia disponible procede de estudios *in vitro*, de modelos animales, y en escasos estudios clínicos, la mayoría de los cuales son series de casos o cohortes retrospectivas realizadas en un solo centro (o un número limitado de ellos) y con importantes limitaciones metodológicas. Las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) tienen en general categoría CII o CIII, lo que indica que la fuerza de la recomendación es en general débil y que principalmente están basadas en estudios con limitaciones o recomendaciones de expertos (69). Por este motivo, lo habitual es que se tomen decisiones individualizadas en cada situación clínica.

El tratamiento empírico ante la sospecha de bacteriemia por EPC, la terapia antimicrobiana inicialmente inapropiada en infecciones graves como pueden ser aquellas que cursan con bacteriemia y sepsis grave, se asocia con un incremento de la morbimortalidad (70).

De manera parecida, las dos mayores cohortes de pacientes con bacteriemias por EPC publicadas hasta el momento, que incluyeron fundamentalmente casos producidos por *K. pneumoniae* productor de KPC, mostraron una asociación independiente entre el tratamiento empírico activo y una menor mortalidad (46, 50).

La importancia de la precocidad del tratamiento dirigido activo, las escasas series publicadas han mostrado que el tratamiento dirigido activo es también un factor protector independiente de mortalidad (46,48,50). Sin embargo, no se especifica en estos estudios cuánto de precoz debe ser el tratamiento activo para causar este efecto. Esto hace que pueda existir en alguno de estos estudios el conocido como “sesgo del superviviente”, dado que el paciente que sobrevive más días tendrá más oportunidades de recibir un tratamiento activo que el que fallece antes.

¿MONOTERAPIA O TERAPIA COMBINADA?

en algunas de las series publicadas se ha investigado si el tratamiento dirigido combinado de las bacteriemias por EPC es superior a la monoterapia en cuanto a reducción de mortalidad. sin embargo, los regímenes de monoterapia o terapia combinada que se han analizado son muy diversos. además, estos resultados pueden estar influenciados por otros factores pronósticos, como la gravedad o localización de la infección, las comorbilidades de los pacientes y otros que deben tenerse en cuenta a la hora de analizar los resultados. de nuevo, el sesgo del superviviente puede ser un factor a considerar (los pacientes supervivientes tendrán más oportunidad de recibir un tratamiento combinado).

Una amplia revisión publicada en 2012 recopiló 34 artículos con un total de 298 pacientes infectados por epc (principalmente *K. pneumoniae* productor de enzimas tipo kpc y mbl). una gran mayoría de pacientes tenía infecciones invasivas y el 81% presentaba bacteriemia. se encontró una menor tasa de fracaso terapéutico en pacientes que recibieron terapia combinada que incluía un carbapenem, en comparación con otros regímenes de tratamiento

combinado que no incluían un carbapenem y a la monoterapia con colistina y tigeciclina. las tasas de fracaso terapéutico con estas pautas de monoterapia fueron comparables a las de recibir tratamiento inapropiado (55). sin embargo, es necesario señalar que los datos se analizaron de manera agregada, sin realizar técnicas meta-analíticas, por lo que no se tuvieron en cuenta el tamaño muestral de los estudios, la heterogeneidad de los mismos o la posibilidad de sesgos de publicación.

Hasta la fecha no existen estudios aleatorizados que hayan comparado la monoterapia con la terapia combinada. Se han publicado varios estudios retrospectivos de cohortes que han utilizado análisis multivariantes para controlar el efecto de otras variables en la mortalidad (71). En varias cohortes que incluyeron pacientes con bacteriemia, el tratamiento combinado se asoció con menor mortalidad con respecto a la monoterapia controlando por otras variables predictoras de mortalidad (46,50,71); resultados similares se obtuvieron en un estudio que incluyó infecciones no bacteriémicas (72). En algunas de estas series, el incluir un carbapenémico como meropenem a dosis elevadas en el régimen combinado fue un factor determinante para la mejora del pronóstico si la cepa mostraba una CMI relativamente baja a estos fármacos, en general ≤ 8 mg/L (46,50). Algunos meta-análisis realizados al respecto que incluyeron otros gramnegativos (no solo enterobacterias) han concluido que la calidad de los estudios es limitada y que hacen falta buenos estudios que aporten más información (73,74), aunque el tratamiento combinado podría ser mejor que la monoterapia en algunos pacientes (75), La terapia de combinación triple se está considerando como una opción de tratamiento para CPKP. La terapia basada en polimixina es el antibiótico de la columna vertebral en estos regímenes, pero su efectividad debe establecerse en ensayos clínicos prospectivos (76).

Alternativas terapéuticas actuales

Carbapenémicos

Una proporción significativa de EPC sensibles in vitro a imipenem, meropenem o doripenem (raramente a ertapenem) en base a los puntos de cortes actuales, o bien, muestran bajos

niveles de resistencia. En estudios animales el tratamiento con carbapenemas ha demostrado una reducción del recuento bacteriano, en infecciones por enterobacterias productoras de VIM y NDM (77–79), pero no en infecciones por enterobacterias productoras de KPC (80).

Algunos estudios clínicos han mostrado peores resultados en infecciones invasivas por EPC sensibles a carbapenémicos cuando se han tratado en monoterapia con estos fármacos (55). Sin embargo, la combinación con otros fármacos activos parece asociarse con mejor pronóstico. Esto sería así para cepas con una CMI “alcanzable” mediante optimización de la dosificación del carbapenémico. Así, mediante modelos de Monte Carlo, se ha podido estimar que la probabilidad de alcanzar el parámetro farmacodinámico predictor de eficacia (tiempo sobre la CMI >50%) sería de alrededor del 80% para cepas con CMI de hasta 8 mg/L cuando se usa meropenem a dosis de 2 g cada 8 horas en perfusión de 3 horas (81). En el caso de imipenem existiría el problema de aparición de efectos adversos cuando se usan dosis más altas, además de la falta de estabilidad para su uso en perfusiones prolongadas.

En modelos in vitro de infecciones por *K. pneumoniae* productor de KPC-3 se ha demostrado la mayor actividad bactericida de doripenem al administrarlo concomitantemente con ertapenem, en relación con una alta afinidad de KPC por ertapenem (82). No obstante, la experiencia clínica con el uso de terapia dual con carbapenémicos (doripenem o meropenem más ertapenem) se limita a casos esporádicos y es aún escasa (83,84).

En conclusión, los datos disponibles hasta la fecha apuntan a que no es recomendable el uso de carbapenémicos en monoterapia en infecciones invasivas graves, aunque probablemente se podría considerar su uso a dosis óptimas en algunos pacientes de bajo riesgo.

Otros betalactámicos

Las MBL no hidrolizan aztreonam, por lo que este antibiótico podría ser una alternativa terapéutica útil en las infecciones por enterobacterias productoras de esta clase de carbapenemasas. No obstante, en numerosas ocasiones estos aislados poseen otros

mecanismos de resistencia añadidos como puede ser la producción de BLEE, lo que les confiere resistencia a este antibiótico y limita así su utilidad. No hemos encontrado estudios clínicos que exploren la eficacia de aztreonam frente a cepas sensibles, productoras de MBL.

Ceftazidima ha mostrado ser incluso más eficaz que imipenem, ertapenem o piperacilina-tazobactam en modelos animales frente a aislados productores de OXA-48 no productores de BLEE (85). Hacen falta estudios que demuestren su utilidad en la práctica clínica. Además, la mayoría de los aislados productores de OXA-48 también lo son de BLEE o AmpC, lo cual aporta resistencia a esta cefalosporina.

Avibactam es un nuevo inhibidor de betalactamasas no betalactámico perteneciente a una nueva clase de inhibidores. Inhibe las betalactamasas de clase A, C y algunas de clase D, en concreto OXA-48. Debido a que su mecanismo de acción radica en la unión covalente al centro activo serina de la betalactamasa, este inhibidor de betalactamasas no es activo frente a las metalobetalactamasas.

Ceftazidima-avibactam ha demostrado actividad *in vitro* frente a aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE, AmpC y KPC. Ceftarolina-avibactam, por su parte, también es activa frente a enterobacterias productoras de BLEE, AmpC, carbapenemasas de clase A y algunas de clase D, además de frente a *S. aureus* resistente a meticilina. Ambas combinaciones han demostrado su eficacia en modelos animales. Se han realizado ensayos clínicos en fase II de ambas combinaciones con buenos resultados en términos de respuesta clínica y de aparición de efectos adversos. Para la primera combinación existen también datos de ensayos clínicos en fase III en infecciones urinarias (86), y en infecciones causadas por enterobacterias y *P. aeruginosa* resistentes a ceftazidima. Asimismo se están desarrollando ensayos en fase II que asocian aztreonam, combinación que añadiría la actividad de este último frente a cepas productoras de MBL(87).

Temocilina podría ser de utilidad en el tratamiento de infecciones producidas por algunas enterobacterias productoras de KPC (no así en aquellas productoras de OXA-48 ni de MBLs) que presenten CMI moderadamente bajas (88). Además es estable frente a BLEES y AmpC. Desgraciadamente, la mayoría de las cepas presentan CMI muy elevadas. La experiencia clínica en su uso como tratamiento de estas infecciones, de nuevo, es muy escasa.

Polimixinas

Estos fármacos normalmente son activos frente a las EPC, aunque la frecuencia de resistencia a los mismos también está en aumento; recientemente se ha descrito un mecanismo de resistencia plasmídico (MCR), lo que supone una preocupación adicional (89). Existen dos polimixinas disponibles para su uso sistémico, la polimixina E (o colistina) y la polimixina B. Durante años se ha utilizado colistina de forma probablemente inadecuada, al administrarse dosis que actualmente consideramos infraterapéuticas. Existe controversia sobre si la eficacia clínica de colistina es equivalente a la que ofrecerían los betalactámicos de ser activos, aunque una limitación sería la toxicidad renal (90). En cualquier caso, colistina se ha convertido en un antibiótico fundamental para el tratamiento de las infecciones invasivas por algunas EPC (69).

Aminoglucósidos

Una considerable proporción de EPC permanece sensible a este grupo de antibióticos; esto es menos frecuente en cepas productoras de NDM, que frecuentemente son también productoras de una metiltransferasa con actividad frente a todos los aminoglucósidos de uso clínico (91). De manera general y sin considerar específicamente las EPC, los aminoglucósidos en monoterapia han demostrado su utilidad en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, pero se consideran menos eficaces que otros fármacos para otros tipos de infecciones (73).

Un estudio reciente realizado en Córdoba mostró la utilidad de gentamicina en infecciones por *K. pneumoniae* productor de KPC y resistentes a colistina; los pacientes tratados con gentamicina tuvieron menor mortalidad que los que no se trataron con este fármaco, tras ajustar por otras variables(92) .

No está claro si puede recomendarse su uso en monoterapia en infecciones no complicadas (infecciones del tracto urinario, bacteriemias relacionadas con catéter siempre que se haya retirado el mismo, etc) causadas por cepas sensibles; en otros casos parece aconsejable su uso en combinación.

Fosfomicina

Un porcentaje elevado de los aislados de EPC permanece en la actualidad sensible a fosfomicina. Este fármaco presenta una buena penetración en tejidos y escasa toxicidad. El problema de este antibiótico es el desarrollo de resistencia durante su uso en monoterapia (93). Los estudios en los que se usa este fármaco en combinación son muy heterogéneos pero, posiblemente, su uso en combinación podría prevenir el desarrollo de resistencia (94). Hacen falta estudios controlados para conocer bien la potencial utilidad de este antimicrobiano en estas infecciones

Tigeciclina

no se ve afectada por las carbapenemasas por lo que la mayoría de las EPC permanecen sensibles a este fármaco. Como en el caso anterior, se ha descrito el desarrollo de resistencia a tigeciclina durante el tratamiento en monoterapia (95,96).

Este fármaco alcanza bajas concentraciones en el torrente sanguíneo y por tanto en pulmón o en orina, lo que podrían justificar el fracaso terapéutico en este tipo de infecciones(97). No obstante, en ocasiones es la única alternativa activa en microorganismos multirresistentes (MDR) o extremadamente resistentes (XDR). En la actualidad se están llevando a cabo ensayos con dosis superiores de este fármaco con la idea de mejorar su penetración en tejidos. Normalmente se ha usado en combinación con uno o dos fármacos más con diferentes resultados en casos en los que no se dispone de ninguna otra alternativa activa.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Evaluar la incidencia de bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas, en pacientes que se encontraran recibiendo quimioterapia con neutropenia severa, fiebre e hisopado rectal positivo, en el servicio de Hemato-oncología. de la clínica la FOSCAL, en el periodo comprendido entre Enero 1 de 2016 y Diciembre 31 de 2018.

4.2. Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de la población de estudio.
- Describir las características clínicas y paraclínicas de la población de estudio.

- Identificar los factores de riesgo asociados en el desarrollo de bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes con hisopado rectal positivo.

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

Cohorte retrospectiva (90 días de seguimiento pos colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas)

5.2. Población

Pacientes hospitalizados en la unidad de Hemato-oncología de la clínica FOSCAL que recibieron o se encontraban quimioterapia, desarrollaron neutropenia, fiebre y con hisopado rectal (CHROM ID CARBA) positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas en el periodo comprendido entre Enero 1 del 2016 y 31 de Diciembre del 2018

5.3. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Tener Enfermedad hematológica en quimioterapia
- Tener un Episodio de neutropenia febril en los 90 días posteriores al hisopado rectal positivo para EPC

5.4. Criterios de exclusión

- Pacientes con neutropenia febril que no han recibido quimioterapia.
- Paciente con VIH y enfermedades del colágeno.
- Paciente con agranulocitosis por medicamentos.
- Paciente con Hemocultivo positivo EPC al ingreso

5.5. Muestra

Para el presente estudio no se realizó cálculo y tamaño de muestra ya que se incluirán todos los pacientes de la población de estudio que cumplan los criterios de inclusión y no presenten criterios de exclusión

5.6. Recolección de la información

La fuente de la información se tomó a partir de datos obtenidos de la historia clínica sistematizada (SAP) de la clínica FOSCAL, reportes de laboratorios a partir de la información vía web del laboratorio Higuera Escalante y resultados de estudios imagenológicos a través de la página web de la FOSCAL.

El instrumento de recolección fue un formulario en medio digital realizado mediante el programa Microsoft Word (Anexo A). En este formulario se recopilaban las variables a estudio.

6. VARIABLES

Dimensión	VARIABLES	Tipo	Escala de medición	Técnica o instrumento
<u>Variables Socio Demográficas</u>	Edad	Cuantitativa Discreta	Número de días	Historia Clínica Sistematizada
	Sexo	Cualitativa dicotómica	1.Masculino 2.Femenino	Historia Clínica Sistematizada
	Procedencia	Cualitativa Nominal	1.Rural 2.Urbana	Historia Clínica Sistematizada
<u>Variables Clínicas Administrativas</u>	Servicio	Cualitativa Nominal	1.Unidad de trasplante de MO 2.servicio de Hemato-oncología.	Historia Clínica Sistematizada

	<p>Antecedentes personales</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1.EPOC SI_ NO_ 2.Diabetes Mellitus SI_ NO_ 3.ERC SI_ NO_ 4.Falla cardiaca SI_ NO_ 5. Hipotiroidismo SI_ NO_</p>	<p>Historia Clínica Sistematizada</p>
	<p>Neoplasia</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1.Leucemia mieloide aguda 2. Leucemia mieloide crónica 3. Leucemia linfoide aguda 4. Leucemia linfoide crónica 5. Mieloma Múltiple 6. Linfoma no Hodgkin 7. Linfoma Hodgkin</p>	<p>Historia Clínica Sistematizada</p>

			8. Síndrome Mielodisplásico 9. Otros	
	Severidad de la neutropenia al momento de la colonización por EPC	Cuantitativa Continúa	Profunda: <100 µl Severa: 100 - 499 µl Moderada: > 500 µl _____	Extranet laboratorio Higuera Escalante
	Tipo de Quimioterapia	Cuantitativa Discreta Cualitativa Nominal	Mayor al 20% Del 10 al 20% Menor al 10% Nombre	Historia Clínica Sistematizada
	Día de quimioterapia al día cero de fiebre	Cuantitativa Continua	Día de quimioterapia respecto al día que se presenta el primer día de fiebre.	Historia Clínica Sistematizada

	Duración de la neutropenia febril	Cuantitativa Continua	Días de duración de neutropenia febril	Historia clínica sistematizada
	Día de inicio de fiebre pos hisopado (+)	Cuantitativa Continua	Día de inicio de fiebre con respecto al día de la toma del hisopado rectal	Historia clínica sistematizada
	Recuento de neutrófilos al inicio de la Bacteriemia	Cuantitativa Continua	1. <100 2. 101-500 3. >1000 _____	Historia clínica sistematizada
	Profilaxis farmacológica antimicrobiana	Cualitativa Nominal	1. Timetropim/sulfametoxazol 2. Quinolonas 3. Fluconazol 4. Aciclovir 5. Posaconazol 6. Otros	Historia Clínica Sistematizada

	Antibioticoterapia recibida en el último mes	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cefepime 2. Piperacilina Tazobactan 3. Meropenen 4. Vancomicina 5. Metronidazol 6. Quinolonas 	Historia clínica sistematizada
	Antibioticoterapia empírica	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Meropenem 2. Piperacilina/tazobactam 3. Vancomicina 4. Metronidazol 5. Polimixina B 6. Tigeciclina 7. Amikacina 8. Gentamicina 9. Timetropim/sulfametoxazol 10. Linezolod 11. Cefepime 12. Quinolonas 13. Equinocandina 	Historia clínica sistematizada
	Perfil de resistencia antibiótica del	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Carbapenems 2. Amikacina 	Historia clínica sistematizada

	hisopado rectal para EPC		<ol style="list-style-type: none"> 3. Tigeciclina 4. Gentamicina 5. Polimixina B 	
	Antibioticoterapia indicada según sensibilidad del hisopado	<p>Cualitativa Nominal</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Meropenem 2. Amikacina 3. Gentamicina 4. Tigeciclina 5. Polimixina B 	<p>Historia clínica sistematizada</p>
	Terapia inmunomoduladora	<p>Cualitativa Nominal</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Micofenolato 2. Tracolimus 3. Esteroide 4. Metotrexate 5. Ciclofosfamida 6. Inmunoglobulina 7. No recibe 	<p>Historia clínica sistematizada</p>
	Bacteriemia por EPC*	<p>Cualitativa Nominal</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO 	<p>Historia clínica sistematizada</p>

	Bacteriemia por enterobacterias no productoras de carbapenemasa y bacilos gram negativos no fermentadores	Cualitativa Nominal	1. SI 2. NO Nombre	Historia clínica sistematizada Historia clínica sistematizada
	Antibioticoterapia Dirigida según resultados de hemocultivo y antibiograma	Cualitativa Nominal	1. Carbapenems 2. Amikacina 3. Gentamicina 4. Tigeciclina 5. Polimixina B	Historia clínica sistematizada
	Desescalamiento y escalonamiento antibiótico según resultado de Hemocultivo.	Cualitativa Nominal	1. Desescalamiento con hemocultivo positivo 2. Desescalamiento con hemocultivo negativo 3. Escalonamiento con hemocultivo negativo 4. Escalonamiento con hemocultivo positivo	Historia clínica sistematizada

	Tiempo de defervescencia de la fiebre con respecto al inicio del antibiótico	Cuantitativa Continua	Días de defervescencia de la fiebre respecto al inicio del antibiótico dirigido	Historia clínica sistematizada
	SOFA score en el momento de inicio de fiebre y mortalidad	Cuantitativa continua	SOFA SCORE respecto al momento de inicio de fiebre <9 puntos 9-11 puntos >11 puntos Puntaje _____	Historia clínica sistematizada

*Enterobacterias productoras de carbapenemasas.

6.1. DEFINICION DE LAS VARIABLES

Edad: Tiempo de vida en años teniendo en cuenta la fecha de nacimiento.

Sexo: Masculino o Femenino.

Procedencia: Lugar de donde acude y reside el paciente.

Servicio: Lugar de la clínica donde se encuentra el episodio en el momento de La toma del hisopado rectal.

Antecedentes personales: Comorbilidades que presentan los episodios en el momento de diagnóstico de neutropenia febril.

Neoplasia: Tipo de neoplasia hematológica: se discriminó si se trata de leucemias, linfomas, mieloma múltiple u otra.

Severidad de la neutropenia al momento de la colonización por EPC: Severidad establecida por recuento absoluto de neutrófilos (según clasificación OMS).

Tipo de Quimioterapia: Nombre de esquema y porcentaje de riesgo de desarrollar neutropenia febril según el tipo de quimioterapia administrada actualmente (Según guías NCCN).

Día de quimioterapia al día cero de fiebre: Número de días de quimioterapia al inicio de la fiebre.

Duración de la neutropenia febril: Duración en días de la neutropenia febril desde el día en que se detecta la fiebre y la neutropenia hasta el día en que se constatan valores de temperatura < de 38°C y valores de neutrófilos mayores o iguales a 500 μ l.

Día de inicio de fiebre pos hisopado (+): Día en el que inicia la fiebre posterior a la colonización por EPC.

Recuento de neutrófilos al inicio de la bacteriemia: recuento absoluto de neutrófilos en el momento en que se desarrolla la bacteriemia.

Profilaxis farmacológica antimicrobiana: Se consideró a los episodios que hubieran recibido antibióticos durante los 30 días previos al día cero de fiebre y colonización por EPC.

Antibioticoterapia recibida en el último mes: Se consignó el esquema de tratamiento recibido 30 días antes al día cero de fiebre y colonización por EPC.

Antibioticoterapia empírica: inicio de antibiótico con respecto a la neutropenia febril resultado del hisopado y en espera de reporte de hemocultivo.

Perfil de resistencia antibiótica del hisopado rectal para EPC: Hallazgo de sensibilidad y resistencia de las enterobacterias reportadas en el hisopado.

Antibioticoterapia indicada según sensibilidad del hisopado: Se consignó el esquema que se indica según el reporte de cultivos o evolución clínica del paciente colonizado por EPC.

Terapia inmunomoduladora: Conjunto de medicamentos que condicionan al sistema inmunitario para tolerar el tejido trasplantado o coadyuvante en quimioterapia.

Bacteriemia por (Enterobacteria Productora de Carbapenemasa): Presencia de bacterias viables en la sangre, documentadas en hemocultivos.

Bacteriemia por enterobacterias no productoras de carbapenemasa y bacilos gram negativos no fermentadores: Tipo de microorganismo viable aislado en hemocultivos diferente a enterobacterias productoras de carbapenemasa.

Antibioticoterapia Dirigida según resultados de hemocultivo y antibiograma: Terapia antibiótica dirigida según perfil de hemocultivo para EPC.

Desescalamiento y escalonamiento antibiótico según resultado de Hemocultivo: Ajuste de terapia antibiótica con respecto a la susceptibilidad del microorganismo.

Tiempo de defervescencia de la fiebre con respecto al inicio del antibiótico: Número de días que se logra la normalización de la temperatura corporal $< 38^{\circ}$, con respecto al inicio del antibiótico.

SOFA score en el momento de inicio de fiebre y mortalidad: Definir disfunción orgánica múltiple en la presencia de sepsis.

7. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se realizará un análisis bivariado estratificando cada una de las variables de la base de datos tanto por el desarrollo de bacteriemia (mediante una prueba de diferencia de medias para las variables continuas normales, una prueba de kruskall wallis para las variables continuas no normales y un test de χ^2 o exacto de Fisher para las variables cualitativas).

Se evaluará la densidad de incidencia de bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas mediante el método de sobrevida Kaplan–Meier, y los factores asociados mediante el cálculo del HR.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993; esta investigación fue considerada sin riesgo, el acceso y manejo de los datos personales se realizó manteniendo la más estricta confidencialidad y en cumplimiento de la ley vigente.

Este estudio se desarrollará conforme a los siguientes principios:

No se afectará el principio de Justicia, ya que no se expondrá a los individuos a una situación de riesgo real o potencial y no se sacará ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los usuarios con motivo de esta investigación.

No se afectará el principio de Autonomía, ya que en este estudio de cohorte de tipo retrospectivo los eventos a evaluar, posiblemente ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los usuarios involucrados.

Se minimizará la posibilidad de maleficencia ya que en este estudio no se producirá daño hacia los usuarios involucrados en el mismo, no se realizarán cambios en los esquemas terapéuticos, ni se indagará personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible.

Este estudio no afectará el principio de Beneficencia, no causará daños o lesiones a los usuarios. Los beneficios para las personas están derivados de los resultados de este estudio, ya que permite la obtención de nuevo conocimiento y así mismo favorece la mejora de la calidad del cuidado, y la toma de decisiones en relación con el tratamiento en este tipo de población. Esta investigación se desarrolló y se ejecutó por médicos especialistas en hematología, infectología, y médicos en proceso de formación como internistas quienes tienen experiencia en el manejo de las patologías de los sujetos evaluados y el conocimiento para la ejecución de este tipo de proyectos.

Debido al carácter y diseño de este estudio y de acuerdo con el Comité de Ética de la clínica FOSCAL, la obtención del consentimiento informado no fue necesaria.

9. RESULTADOS / PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

Tabla. Generación de nuevo conocimiento y Desarrollo Tecnológico e innovación

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Capacidad predictiva del Hisopado rectal positivo para predecir el desarrollo de bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas.	Elaboración de una (1) Tesis de Grado para el programa de Medicina Interna de la Universidad Autónoma de Bucaramanga	Clínica FOSCAL Comunidad Académica Participantes del proyecto
Desarrollo de bacteriemia en pacientes hematoncológicos con neutropenia febril en un periodo de 90 días posterior a Hisopado rectal positivo.	Elaboración de una (1) Tesis de Grado para el programa de Medicina Interna de la Universidad Autónoma de Bucaramanga	Clínica FOSCAL Comunidad Académica & Médica

Tabla. Fortalecimiento de la comunidad científica

Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Afianzar conocimientos en el estudiante de postgrado de Medicina Interna	Formación de recurso humano a nivel profesional	Elaboración de una (1) Tesis de Grado para el programa de Medicina Interna de la Universidad Autónoma de Bucaramanga	Universidad Autónoma de Bucaramanga

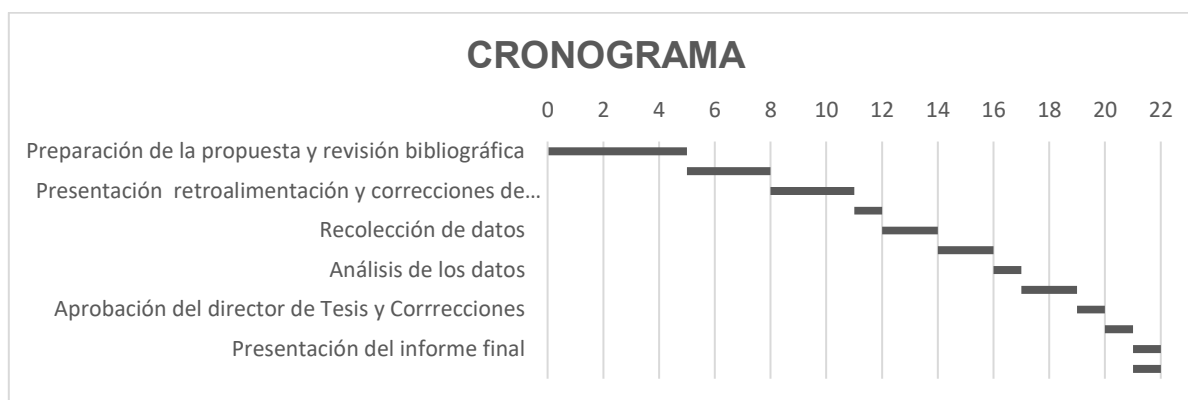
Tabla. Apropriación social del conocimiento

Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Rendimiento del hisopado rectal como predictor de la bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas en los siguientes 90 días en pacientes hematoncológicos con neutropenia febril.	Socialización de los resultados del proyecto	Ponencia en evento nacional, mediante la presentación Oral o un poster.	Comunidad Académica y Médica

Tabla. Impactos esperados a partir del uso de los resultados

Impacto esperado	Plazo (años)*	Indicador verificable	Supuestos
Considerar la aplicabilidad del hisopado rectal en pacientes hematoncológicos con neutropenia febril para contemplar el respectivo ajuste en el protocolo actual de manejo.	Mediano plazo	Presentación de resultados ante directores de la institución, y grupos Ético-científicos.	Aceptación y Socialización de la Información y planteamiento de las estrategias de manejo intrahospitalario.

10. CRONOGRAMA



11. PRESUPUESTO

Descripción	Unidades	Costo Unitario	Subtotal	Total
Recurso Humano				0
Impresiones y papelería	200	100	20.000	20.000
Transporte	90	10.000	900.000	900.000
Salidas de campo				0
Material bibliográfico				0
Viajes				0
Publicaciones				0
Servicios técnicos				0
Mantenimiento				0
Software	1	2.500.000	2.500.000	2.500.000
Imprevistos.			200.000	200.000
TOTAL			3.620.000	3.620.000

12. RESULTADOS

Se analizó una base de datos con 150 (muestras) de hisopado rectal positivo para Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC), se excluyeron 31 muestras que se indicaron más de una vez en 24 pacientes, para un total de 119 muestras, n= 119 pacientes, hospitalizados entre la unidad de hematooncología y la unidad de trasplante hematopoyético de la clínica FOSCAL de Floridablanca. Además de estar colonizados por EPC, los pacientes estaban recibiendo o habían recibido quimioterapia y habían hecho fiebre y neutropenia. De estos 119 pacientes se excluyeron: 2 pacientes quienes eran menores de 18 años, 4 pacientes por enfermedad no hematológica (carcinoma testicular, miastenia gravis, esclerosis sistémica y otras enfermedades del colágeno), 19 pacientes que nunca hicieron neutropenia y 24 pacientes que nunca hicieron fiebre. El total de la muestra final fue de 70 pacientes que cumplían con todos los criterios de inclusión: Hisopado rectal positivo para EPC y desarrollo de neutropenia febril.

Treinta y siete (52.85%) presentaron bacteriemia asociada a lesión de barrera mucosa. Veinte y dos pacientes (31.42%) desarrollaron bacteriemia por EPC. Quince pacientes (21.42%) desarrollaron bacteriemia asociada a lesión de barrera por otro microorganismo diferente a EPC, entre 1 enero de 2016 y 31 de diciembre de 2018.

Doce pacientes de la población total 17,14% % tenía antecedente de trasplante de médula ósea, 6 pacientes presentaron bacteriemia asociada a lesión de barrera mucosa, después del trasplante (50%). 4 pacientes (33.3%) desarrollaron bacteriemia por EPC y 2 pacientes (16.6%) desarrollaron bacteriemia por lesión de barrera mucosa por gérmenes diferentes a EPC.

12.1. Características demográficas de la población

La edad promedio de los pacientes fue de 47 años, con un mínimo de 18 años y un máximo de 85 años.

En cuanto a la distribución por sexo, el 60% de los pacientes eran hombres y el 40% eran mujeres (*Gráfico 1*), la presentación de la bacteriemia por EPC fue 66.6% en hombres y el 33.3% en mujeres (*Gráfico 2*). El 82.86 % de los pacientes procedía de zona urbana.

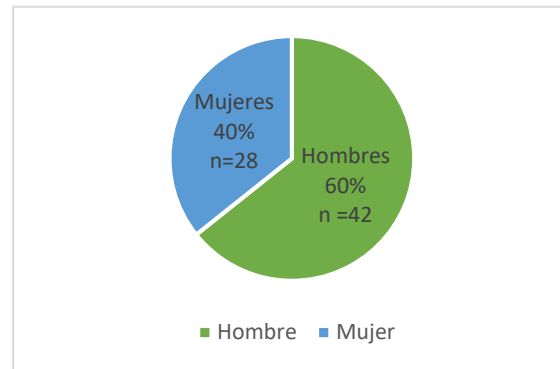


Gráfico 1. Distribución por sexo de los episodios estudiados FOSCAL Enero 2016 – Diciembre 2018

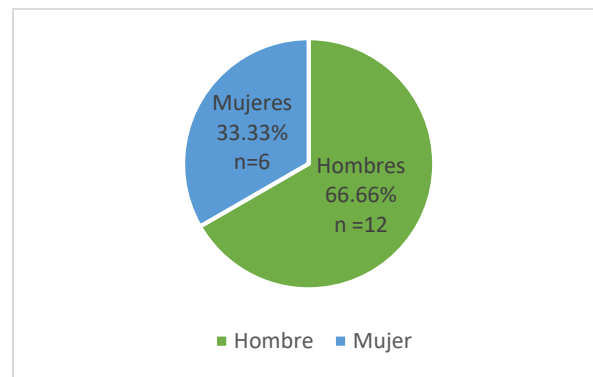


Gráfico 2. Distribución por sexo de los episodios con bacteriemia por EPC FOSCAL Enero 2016 – Diciembre 2018

12.1.2 Comorbilidades de los pacientes colonizados por hisopado rectal positivo para EPC

De los 70 pacientes, se registraron los siguientes antecedentes de importancia, (25.71%) tenían antecedente de hipertensión arterial, (14.29%) tenían antecedente de diabetes mellitus tipo 2, (12.86%) de insuficiencia cardiaca congestiva, el (5.71%) tenían antecedente de enfermedad renal crónica (12.86%), el (4.41%) EPOC y el (11.43%) hipotiroidismo (**Gráfico 3**).

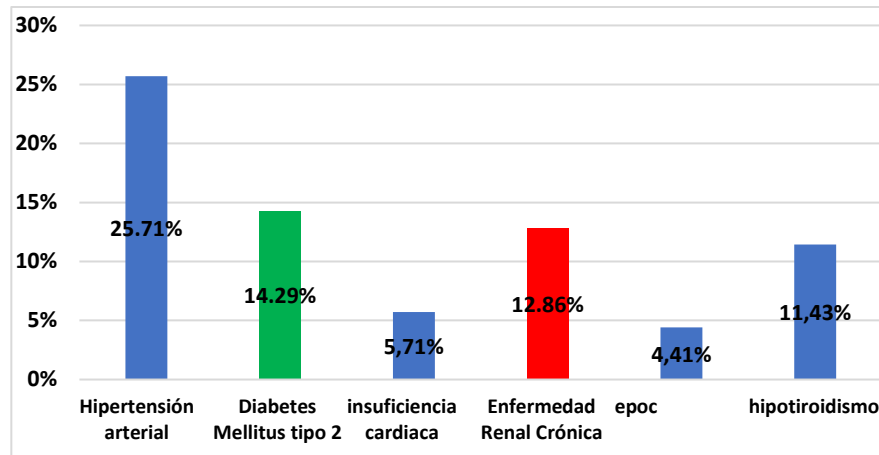


Gráfico 3. Comorbilidades de los pacientes con hisopado rectal positivo para EPC FOSCAL Enero 2016 – Diciembre 2018.

12.2 Tipo de Neoplasia Hemato-oncológica:

En los 70 pacientes, la principal neoplasia hematológica encontrada fue la Leucemia Linfoide Aguda con un (31.43%) n=22, seguida por la Leucemia Mieloide Aguda (28.57%) n=20 y en tercer lugar (24.29%) n=17 con linfoma no Hodgkin (*Tabla 1*).

De los 12 pacientes trasplantados 50% 6 pacientes tenia LLA, el 25% 3 pacientes tenia LNH, el 16.6% 2 paciente tenia LH, y 8,3% 1 paciente MM.

<i>Tabla 1. Tipo de Neoplasia Hemato – oncológica</i>	
<i>Enfermedad hematológica</i>	<i>n (%)</i>
<i>Leucemia linfoide aguda (LFA)</i>	<i>22 (31.43%)</i>
<i>Leucemia mieloide aguda (LMA)</i>	<i>20 (28.57%)</i>
<i>Linfoma no Hodgkin (LNH)</i>	<i>17 (24.29%)</i>
<i>Linfoma Hodgkin (LH)</i>	<i>3 (4.29%)</i>

<i>Síndrome Mielodisplásico (SMD)</i>	3 (4.29%)
<i>Mieloma múltiple (M.M.)</i>	2 (2.86%)
<i>Leucemia promielocítica</i>	2 (2.86%)
<i>Leucemia linfoide crónica (otros)</i>	1 (1,43%)

Tabla 1. Tipo de neoplasia Hemato-oncológica FOSCAL Enero 2016-Diciembre 2018

12.2.1 Tipo de Quimioterapia

Los principales esquemas de quimioterapia administrados en los pacientes al día cero de fiebre fueron: FLAG-IDA (24.41%) PETHEMA 7x3 (17.44%), 5 azacitidina (7.14 %), PETHEMA LAL alto riesgo (7,14%) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Tipo de quimioterapia	
Nombre Quimioterapia	n (%)
FLAG – IDA †	17 (24,41%)
PETHEMA 7 + 3 *	12 (17,44%)
5 azacitidina	5 (7,14%)
PETHEMA LAL alto riesgo ‡	5 (7,14%)
ESHAP ‡ ‡	4 (5,71%)
RGIFOX ****	3 (4,28%)
CCE **	3 (4,28%)
PETHEMA LMA	3 (4,28%)
PETHEMA LPA ¶	3 (4,28%)
ICE ***	3 (4,28%)
Mini Hypercvd	2 (2,85%)
R CHOP	2 (2,85%)
Avd brentuximab	1 (1,42%)
DHAP ††	1 (1,42%)
HIDAC ¶¶	1 (1,42%)
Burkimab	1 (1,42%)
PETHEMA sehop †††	1 (1,42%)
R DA EPOCH ‡‡‡	1 (1,42%)
RDHAP ¶¶¶	1 (1,42%)
¶¶ HIDAC	1 (1,42%)
	70 (100%)

*PETHEMA 7 + 3: citarabina, idarrubicina, † FLAG – IDA: Idarrubicina, Fludarabina, Citarabina, ‡ PETHEMA LAL alto riesgo: vincristina, daunorrubicina, L- asparaginasa, predisona, terapia intratecal (Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona), ¶ PETHEMA LPA: ATRA (ácido transretinoico), idarrubicina, ** CCE: clofarabina, ciclofosfamida, etoposido, ††DHAP: dexametasona, citarabina, cisplatino, ‡‡ ESHAP: etoposido, metilprednisolona, cisplatino, citarabina, ¶¶ HIDAC: altas dosis citarabina, *** ICE: : etoposido, ifosfamida, carboplatino, ††† PETHEMA sehop: Dasatinib, 6 mercaptopurina, ciclofosfamida, citarabina, dexametasona, ‡‡‡ RDA EPOCH: rituximab, doxorubicina, etoposido, ciclofosfamida, ¶¶¶ RDHAP: dexametasona, citarabina, cisplatino, rituximab, **** RGIFOX: gemcitabine, ifosfamida, oxaliplatino, rituximab. VTD / VCD: bortezomid, talidomida dexametasona / bortezomid, ciclofosfamida, dexametasona

Tabla 2. Tipo de quimioterapia administrada FOSCAL Enero 2016- Diciembre 2018

Se identificó que de los 17 pacientes que estaban recibiendo el esquema FLAG – IDA 14 (82.35%) pacientes presentaron bacteriemia asociada a lesión de barrera mucosa, 9 (52.94%) desarrollaron bacteriemia por EPC y 5 (29.41%) desarrollaron bacteriemia por microorganismo no productor de carbapenemasas. De los 12 pacientes que estaban con esquema PETHEMA 7 + 3, 4 (33.33%) pacientes desarrollaron bacteriemia por lesión de barrera mucosa; 2 (16.66%) pacientes por EPC y 2 (16.66%) pacientes por otro microorganismo. De los 5 pacientes que estaban con esquema 5 azacitidina; 3 (100%) presentaron desarrollaron bacteriemia por otro microorganismo no productor de carbapenemasa, en este grupo no se presentaron aislamientos en hemocultivos de EPC. Y de los 5 pacientes que estaban recibiendo PETHEMA LAL alto riesgo ‡ 4 (80%) pacientes presentaron bacteriemia por lesión de barrera mucosa, 3 (60%) episodios por EPC, y 1 (20%) episodio por microorganismo no productor de carbapenemasas.

12.2.2 Día de quimioterapia en relación con el día cero de fiebre

Los 70 pacientes se encontraban recibiendo quimioterapia, el día promedio de quimioterapia al inicio de fiebre fue de 13 días.

Se observó que al día 3 de quimioterapia 6 pacientes presentaron fiebre y la misma proporción de pacientes presentaron fiebre al día 10 y al día 13 de quimioterapia, para el día 17 de quimioterapia 5 pacientes desarrollaron fiebre, y para el día 11 de quimioterapia 4 pacientes desarrollaron fiebre. Dentro del seguimiento que se realizó durante los 90 días un paciente desarrollo fiebre para el día 76 de quimioterapia.

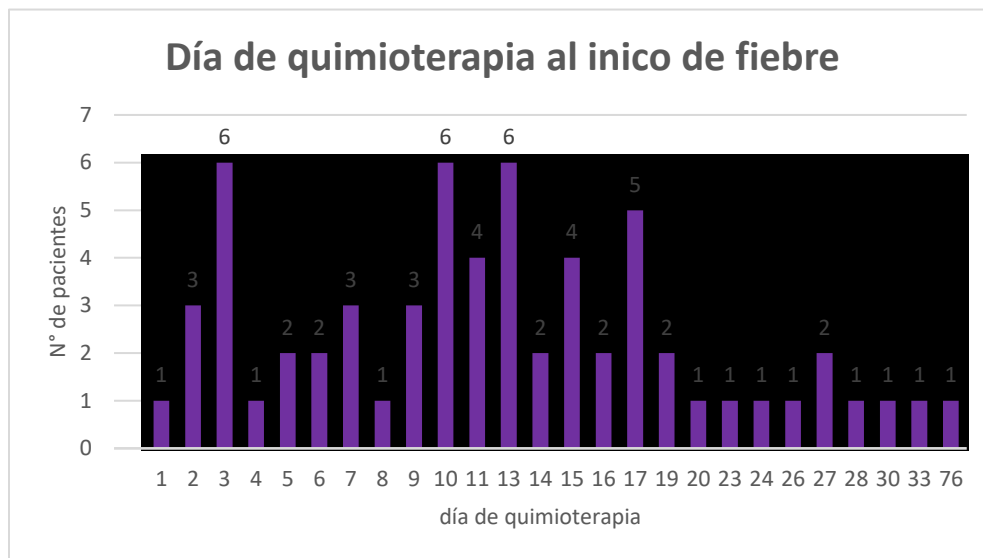


Gráfico 4. Día de quimioterapia en relación con el día cero de fiebre FOSCAL Enero 2016 – Diciembre 2018

12.2.3 Duración de la neutropenia febril

La duración promedio de la neutropenia febril fue de 8 días, iniciando en el momento en el que la temperatura fue $>$ a 38.2°C y con recuento absoluto de neutrófilos menores de $500\ \mu\text{l}$, y terminado el día en el que se constataron valores de temperatura $<$ de 38°C y valores de neutrófilos mayores o iguales a $500\ \mu\text{l}$.

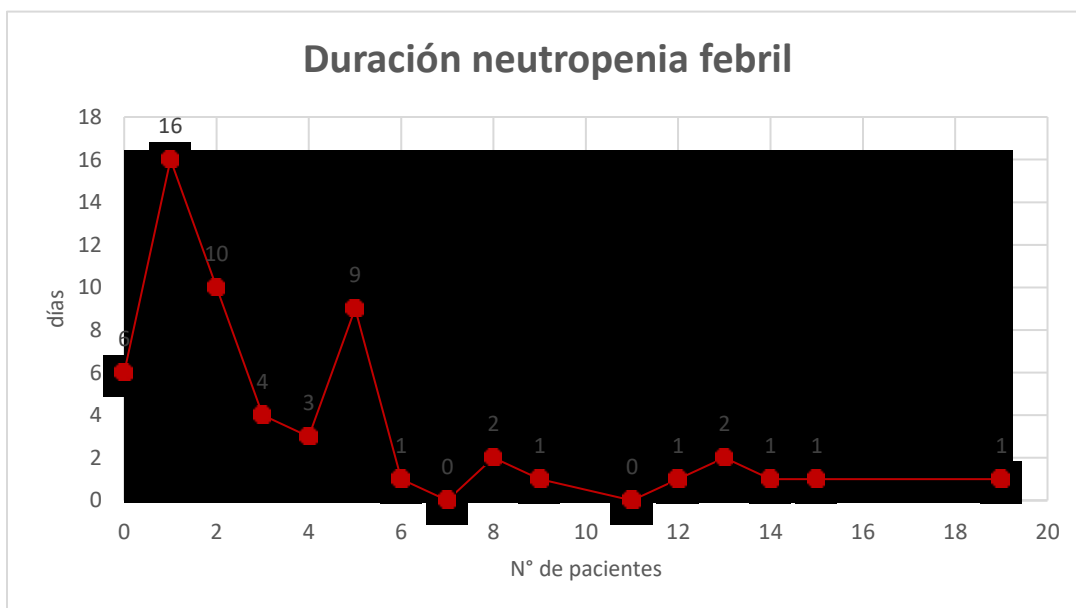


Gráfico 5. Día de quimioterapia en relación con el día cero de fiebre FOSCAL Enero 2016 – Diciembre 2018

En los doce pacientes (postrasplante) se observó que el promedio del inicio de la neutropenia febril fue 29 días, 9 pacientes se encontraban en terapia de acondicionamiento, 1 paciente en recaída temprana con un nuevo régimen de Qt de alta intensidad y 2 pacientes estaban en recaída postrasplante de aprox 2 años.

12.3 Severidad de la neutropenia al momento de la colonización por EPC

El (67,14%) n= 47 presentó neutropenia profunda (recuento de neutrófilos menor a 100 μ l), el (31,42%) n= 22 presentó neutropenia severa (de 100 a 499 μ l), y el (1,43%) n=1 presentó neutropenia moderada (recuento mayor a 500 μ l) al momento de la colonización por EPC.

(Gráfico 6).

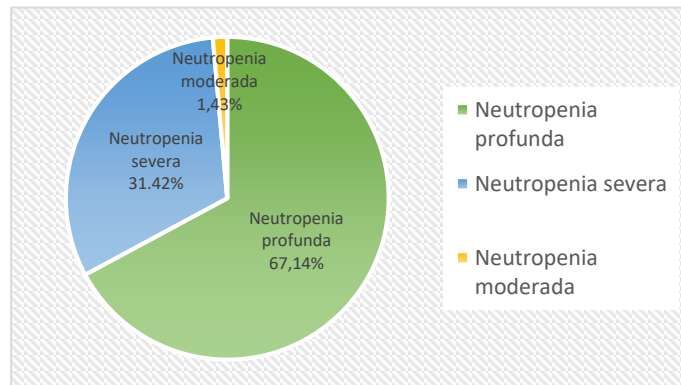


Gráfico 6. Severidad de la neutropenia al momento de la colonización por EPC FOSCAL Enero 2016 – Diciembre 2018

12.3.1 Día de inicio de fiebre pos hisopado (+)

De los 70 pacientes revisados, 13 (18,57%) el hisopado se tomó el mismo día de la neutropenia febril, 36 (51,42%) hizo neutropenia febril durante la semana posterior a la toma del hisopado rectal, y 57 (81,42%) durante las primeras 4 semanas posteriores a la toma del Hisopado.

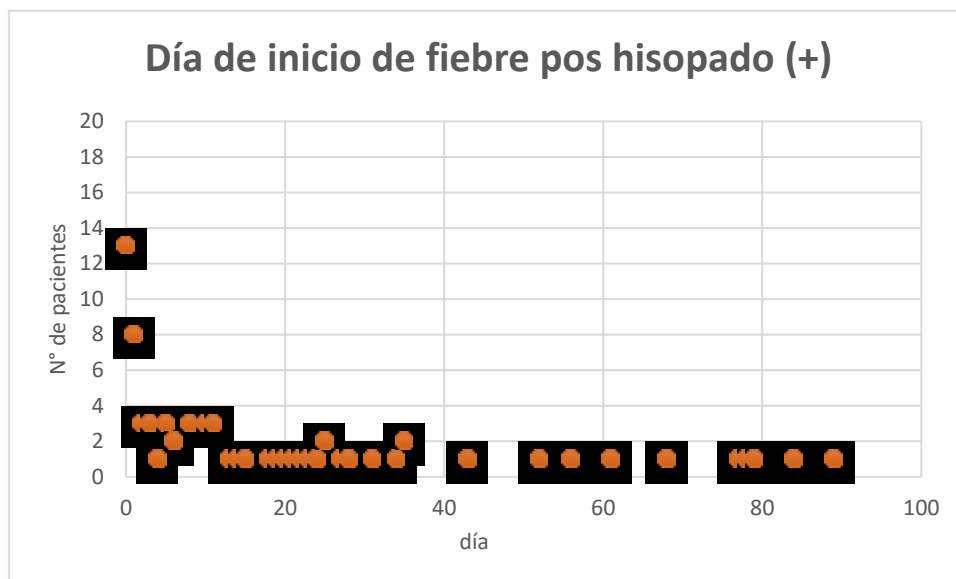


Gráfico 7. Día de inicio de la fiebre pos hisopado (+) FOSCAL enero 2016 – Diciembre 2018

12.4 Recuento de neutrófilos al inicio de la bacteriemia

De los 70 pacientes presentados, el (52.85%) n=37 pacientes desarrollaron bacteriemia asociado a lesión de barrera mucosa, de estos 37 pacientes el (75.67%) n=28 tenían recuento absoluto de neutrófilos menor de cien células, el (5.4%) n=2 tenían entre 101- 500 células y el (18.9%) n= 7 pacientes tenían recuento absoluto de neutrófilos > de 1000 células.

<i>Tabla 3. RAN al inicio de la bacteriemia</i>	
Severidad de neutropenia	n (%)
<100	28 (75.67%)
101-500	2 (5.4%)
>1000	7 (18.9%)
<i>Total de pacientes que desarrollo bacteriemia por EPC n= 37</i>	

Tabla 3. RAN al inicio de bacteriemia FOSCAL Enero 2016-Diciembre 2018

12.4.1 Profilaxis farmacológica antimicrobiana

De los 70 pacientes analizados, el (71.43%) n=50 recibieron profilaxis con trimetropim/sulfametoxazol, el (20%) n=14 recibieron profilaxis con quinolonas, (85.71%) n=60 recibieron profilaxis con aciclovir, el (51.43%) n=36 recibieron profilaxis con fluconazol, y el (27.14%) n=19 recibió profilaxis con posaconazol.

12.4.2 Antibioticoterapia recibida en el último mes

La terapia antibiótica empírica utilizada con mayor frecuencia fue: piperacilina/tazobactam en 40 pacientes (57.14%), meropenem en 35 pacientes (50%), vancomicina en 30 pacientes (42.86%), cefepime se indicó en 6 pacientes (8.57%), quinolonas en 4 pacientes (5.71%) y metronidazol se indicó en 3 pacientes (4.29%),

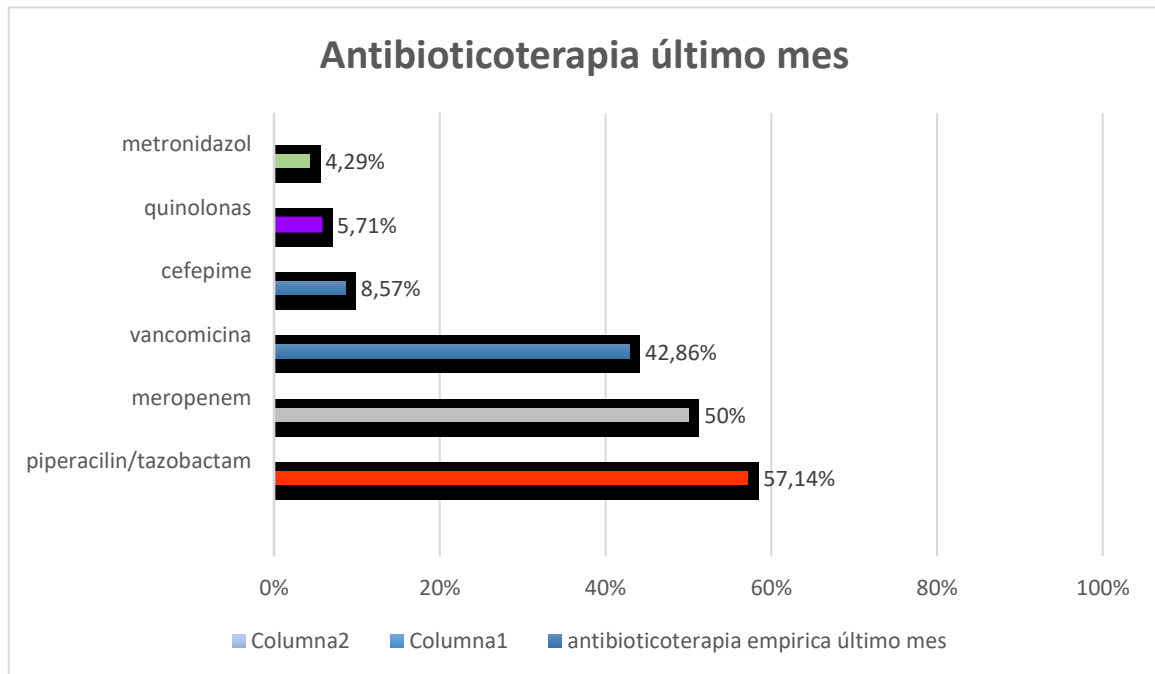


Gráfico 8. Antibioticoterapia empírica recibida en el último mes FOSCAL enero 2016 – Diciembre 2018

12.4.3 Antibioticoterapia empírica

De los 70 pacientes analizados 59 (84,28%) de los pacientes habían iniciado con meropenem, además 43 pacientes (61,42%) recibieron terapia combinada con polimixina B, 9 pacientes (12,85%) Piperacilina/tazobactam, 2 (2,85%) cefepime. Además 14 pacientes (20%) recibieron terapia combinada con tigeciclina, y 10 (14,28%) terapia combinada con Amikacina.

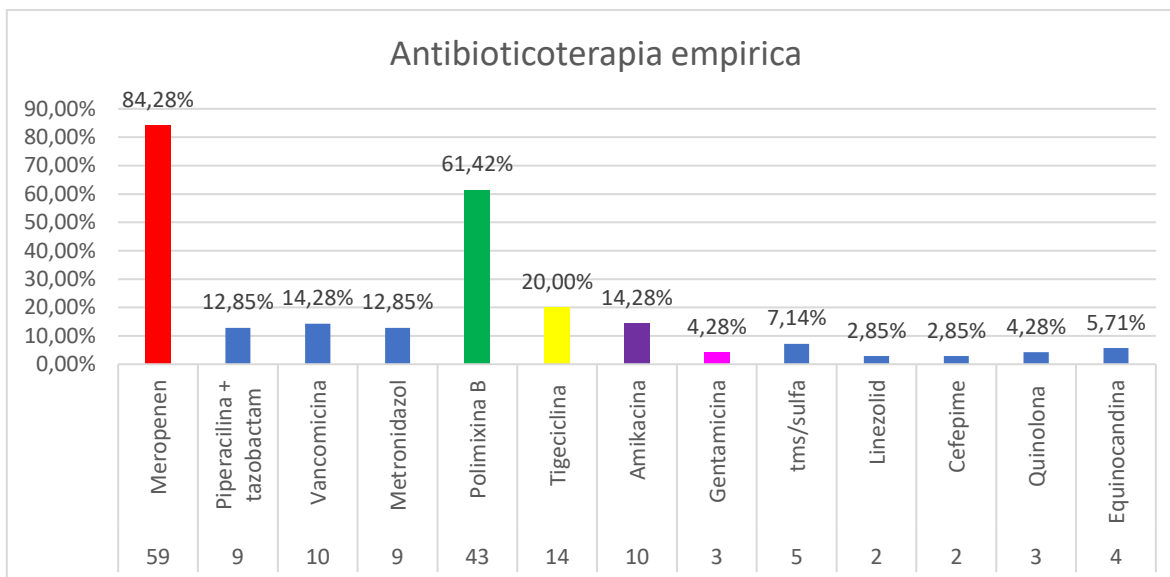


Gráfico 9. Antibioticoterapia empírica FOSCAL enero 2016 – Diciembre 2018

De las 37 bacteriemias documentadas, 78.29% 29 pacientes recibieron por lo menos 1 antibiótico empírico efectivo, es decir que el microorganismo aislado fuera sensible al menos a uno de ellos.

De las 22 bacteriemias por EPC, 18 (81,81%) recibieron por lo menos 1 antibiótico empírico efectivo.

De 15 bacteriemias por microorganismos diferentes a EPC 11 (73,33%) recibieron por lo menos 1 atb empírico efectivo.

12.4.4 Perfil de resistencia antibiótica del hisopado rectal para Enterobacterias Productoras de Cabapenemasas

En los reportes de los hisopados rectales de los 70 pacientes el germen más comúnmente aislado fue la *Klebsiella Pneumoniae* MDR en un 90%, el 10% restante corresponde a *E. coli* MDR, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter amalonaticus* y *Citrobacter freundii*. Los gérmenes anteriormente mencionados presentaron resistencia en el 100% de los pacientes a carbapenémicos. El 58.57% presentaron resistencia a amikacina, el 54.29% a gentamicina, el 7.14% a tigeciclina, y el 4.29% a Polimixina B.

12.4.5 Antibioticoterapia indicada según sensibilidad del hisopado

De los 70 pacientes observados el 91.43% recibió esquema antibiótico con meropenem, el 20% recibió amikacina, el 1.46% recibió gentamicina, el 37.14% tigeciclina, y el 57.14% recibió Polimixina B como terapia antibiótica según la sensibilidad del hisopado.

12.5 Terapia inmunomoduladora

La terapia inmunomoduladores más utilizada en los 70 pacientes corresponde a los esteroides se indicó en el 51.43% n=36 pacientes, en el 25.71% n=18 pacientes, ciclofosfamida en el 17.14% n=12 pacientes, inmunoglobulina en el 7.14% n=5, tacrolimus y micofenolato en 2.86% cada uno n=2 pacientes, y el 37.14% n=26 no se encontraban recibiendo terapia inmunomoduladora. Gráfico 10.

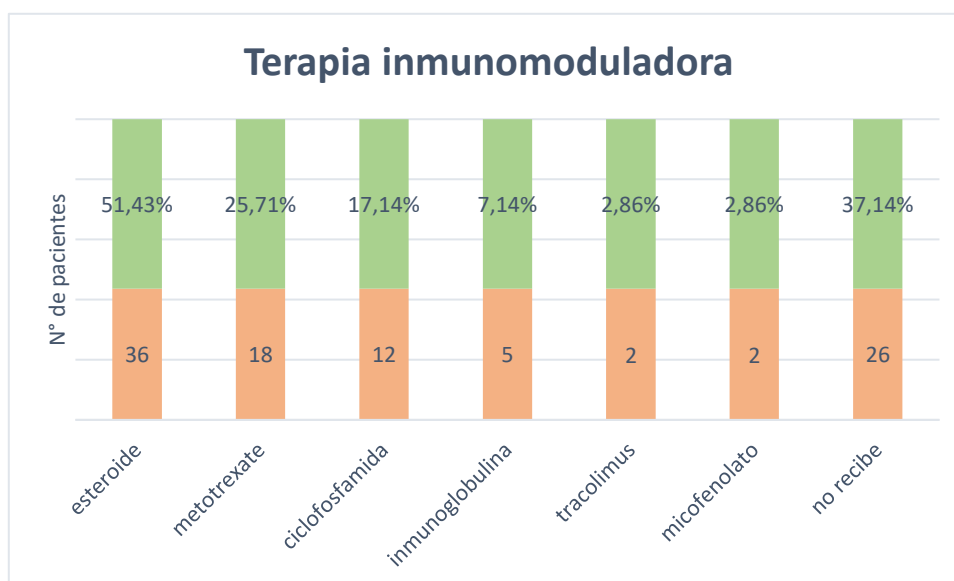


Gráfico 10. Terapia inmunomoduladora FOSCAL enero 2016 – Diciembre 2018

12.6 Bacteriemia por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas

Se realizó seguimiento por 90 días después del primer día de fiebre pos hisopado (+), se excluyeron las bacteriemias asociadas a dispositivo ya que el interés a estudio es la bacteriemia relacionada a lesión de barrera, de los 70 pacientes revisados, veinte y dos el (31.42%) desarrollaron bacteriemia por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas de la misma especie de la aislada en el hisopado.

Las dos especies aisladas fueron 19 (86,36%) *K. pneumoniae* y 3 (13,63%) *E. coli*,

El 100% eran resistentes a carbapenémicos, para amikacina fue del 50%, para Gentamicina fue de 45,45%, para tigeciclina 9%, y para polimixina B fue del 9%. (**Gráfico 11**).

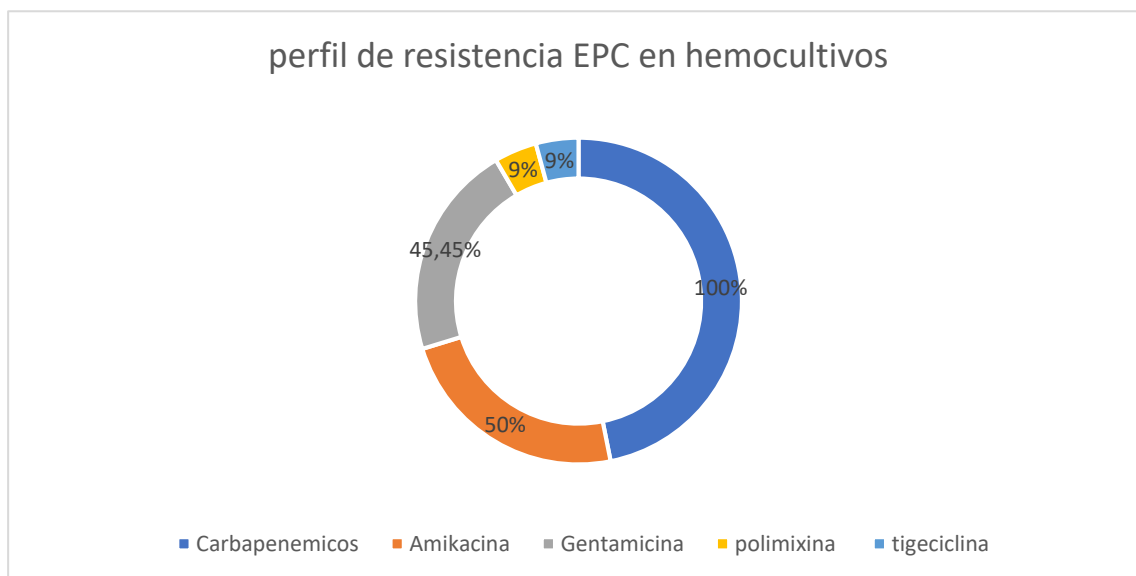


Gráfico 11. Perfil de resistencia de EPC en hemocultivos FOSCAL enero 2016 – Diciembre 2018

12.6.1 Bacteriemia por enterobacterias no productoras de carbapenemasa y bacilos gram negativos no fermentadores

De los 70 pacientes revisados, Quince pacientes (21.42%) desarrollaron bacteriemia por microorganismos no resistentes a carbapenémicos. Con un perfil de resistencia distribuido así: 46,6% equivalentes 7 microorganismos productores de BLEE (5 *E. coli*, 2 *K. pneumoniae*), el 26.6% 4 enterobacterias multisensibles (3 *K. pneumoniae*, 1 *E. coli*), 12,12% 2 microorganismo no fermentadores (*Acinetobacter baumannii* y *Pseudomona aeruginosa MDR*), 6.6% 1 microorganismo AmpC (*Serratia marcescens*), 6.6% 1 (*Enterococo faecium*). (**Gráfico 12**).

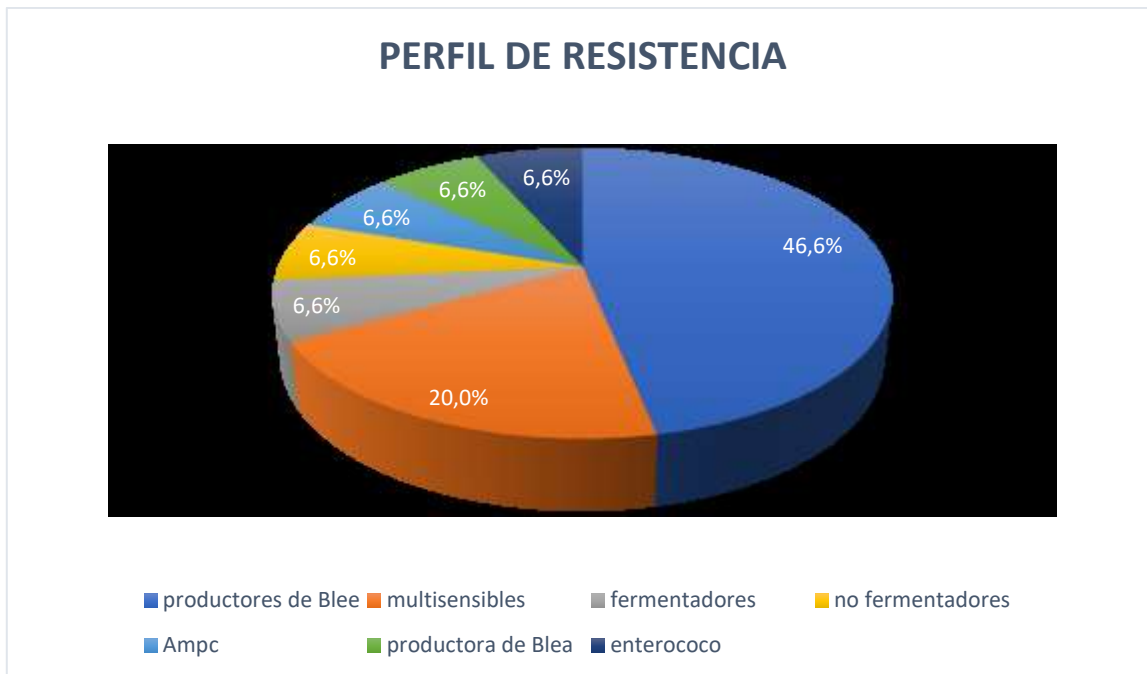


Gráfico 12. Bacteriemia por microorganismos no productores de cabapenemasa, fermentadores y no fermentadores FOSCAL enero 2016 – Diciembre 2018

12.6.2 Antibioticoterapia Dirigida según resultados de hemocultivo y antibiograma

De los 22 aislamientos en hemocultivos para EPC, recibieron carbapenémicos en un 100%, 31,81% recibió amikacina, 4,54% recibió Gentamicina, 54,54% recibió Tigeciclina y el 86,36% recibió Polimixina B. gráfico 13.

De las 22 bacteriemias se encontró que el 50% de las veces se utilizó terapia triple dirigida (meropenem, polimixina B, tigeciclina), y el 50% restantes terapia doble (meropenem, polimixina B).

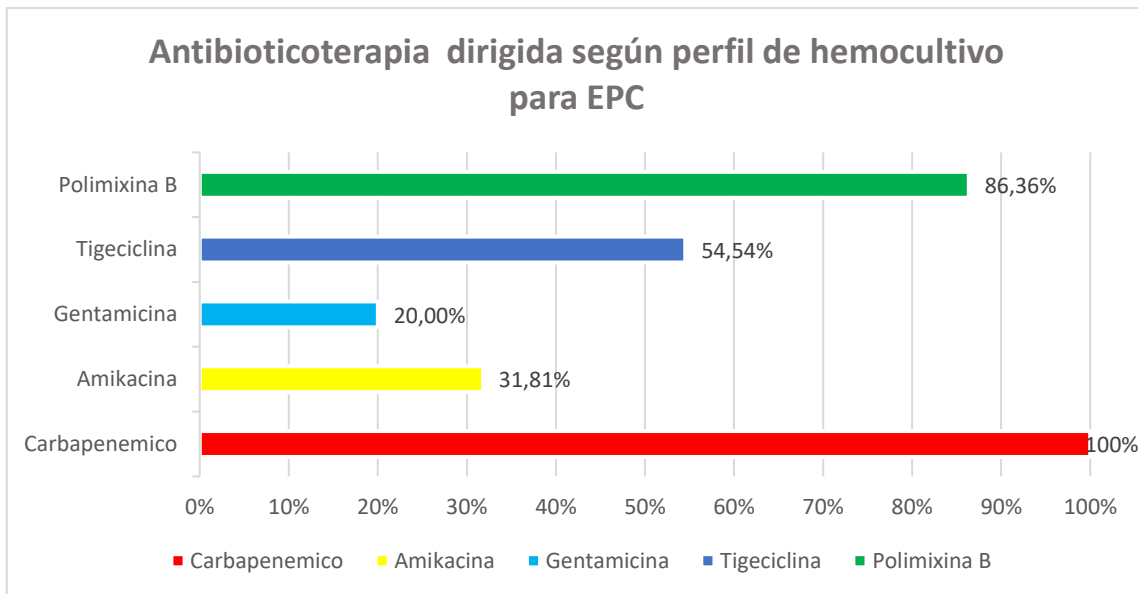


Gráfico 13. Antibioticoterapia Dirigida según resultados de hemocultivo y antibiograma FOSCAL enero 2016 – Diciembre 2018

12.6.3 Desescalamiento <https://www.intramed.net/82581> y escalonamiento antibiótico según resultado de Hemocultivo

De los 70 pacientes estudiados teniendo en cuenta resultado de los hemocultivos la conducta terapéutica fue la siguiente:

Hubo Desescalamiento con hemocultivo negativo en un 35,71% de las veces y con hemocultivo positivo un 24,29% de las veces.

En cuanto a escalonamiento con Hemocultivo negativo 5,71% de las veces y con hemocultivo positivo en un 15,71% de las veces

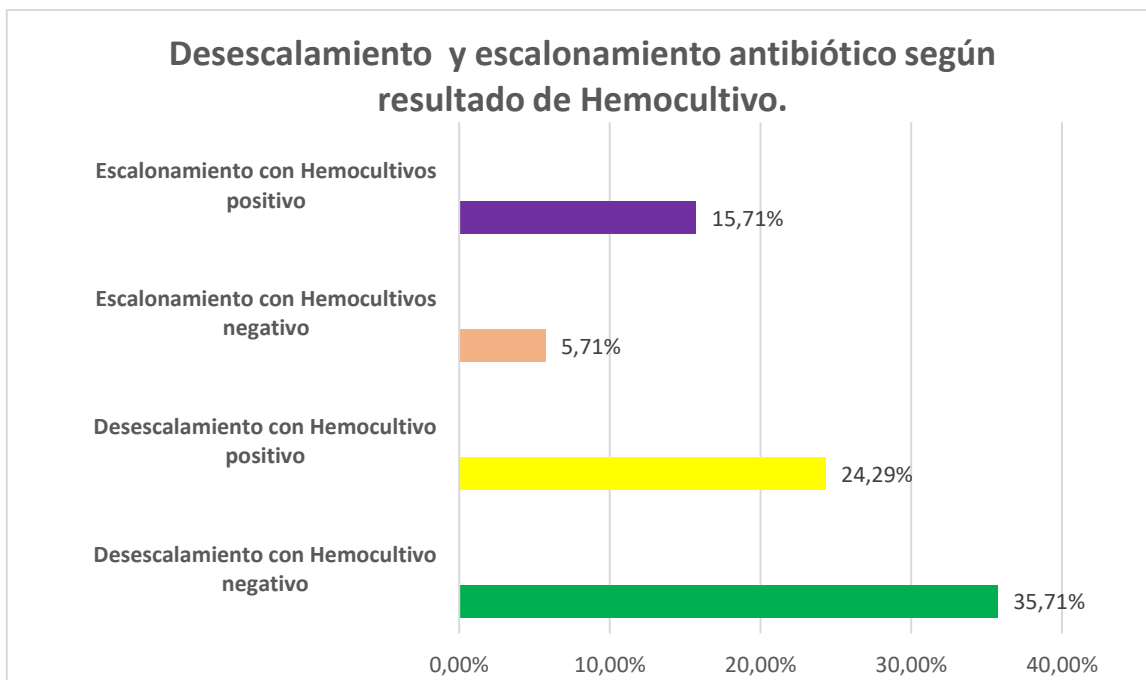


Gráfico 14. Desescalamiento y escalonamiento antibiótico según resultado de Hemocultivo FOSCAL enero 2016 – Diciembre 2018

12.6.4 Tiempo de defervescencia de la fiebre con respecto al inicio del antibiótico

De los 70 casos analizados encontramos un promedio de 5 días de defervescencia de la fiebre después del inicio del antibiótico dirigido al perfil de sensibilidad del hisopado rectal.

12.6.5 SOFA score en el momento de inicio de fiebre y mortalidad

Encontramos que la mortalidad global de los 70 pacientes fue de 32 (47,71%) fallecieron en un periodo de observación de 30 días.

De las subpoblaciones encontramos que 11 (54,54%) de los 22 pacientes que desarrollaron bacteriemia por EPC murieron.

De las 15 bacteriemias por enterobacterias no productoras de carbapenemasas y bacilos gran negativos no fermentadores 5 (33,33%) murió.

De la población de pacientes 33 que nunca hizo bacteriemia y que solo estaban colonizados por EPC presentaron una mortalidad de 45,45%.

Encontramos que el promedio del SOFA score fue de 5 puntos para una mortalidad esperada del 20%, (mortalidad real 47,71%) de los pacientes que fallecieron bacteriemicos por EPC el promedio del SOFA fue del 6 puntos para una mortalidad esperada del 21.5% (mortalidad real 54,54%), y los pacientes que presentaron bacteriemia por enterobacterias no productoras de carbapenemasas y bacilos gran negativos no fermentadores el promedio del SOFA de 5 puntos para una mortalidad esperada del 20%, (mortalidad real de 33.33%), y los pacientes que nunca presentaron Bacteriemia presentaron un SOFA promedio de 5, con una mortalidad esperada de 20% y una real de (45,45%).

Estos datos muestran un exceso de mortalidad en todos los grupos al comparándolo o con el predicho por el score de SOFA

PUNTAJE SOFA	POBLACION TOTAL	BACTERIEMIA POR EPC		BACTERIEMIA POR NO EPC		NO BACTERIEMIA		MORTALIDAD PREDICHA	MORTALIDAD REAL	# DE PACIETNES MUERTOS
		VIVOS	MUERTOS	VIVOS	MUERTOS	VIVOS	MUERTOS			
0 a 1	1			2				0.0%	0,00%	0
2 a 3	24	5	2	4		7	5	6.4%	29,00%	7
4 a 5	23	1	3	3	3	8	5	20.2%	48,00%	11
6 a 7	17	3	4	1	2	3	4	21.5%	59,00%	10
8 a9	1	1						33.3%	0,00%	0
10 a 11	3	1	1				1	50.0%	67,00%	2
12 a 14								95.2%	0,00%	0
>14	1		1					95.2%	100,00%	1
	70	11	11	10	5	18	15			

Tabla 4.SOFA score en el momento de inicio de fiebre y mortalidad FOSCAL Enero 2016-Diciembre 2018

13. ANÁLISIS BIVARIADO

Variable	Sin Bacteriemia por ECP (n=52)	Con Bacteriemia por ECP (n= 20)	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Diabetes				
No	42 (70%)	18 (30%)	60(100%)	0,288
Si	10 (83,33%)	2 (16,67%)	12 (100%)	
Falla Renal cronica				
No	43 (68%)	20 (31,75)	63 (100%)	-
Si	9 (100%)	0 (0%)	9 (100%)	
Falla cardiaca				
No	49 (72%)	19 (27,94%)	68(100%)	0,693
Si	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)	
Tipo de neoplasia				-
Atb profilactico con TMS				
No	17 (70%)	6 (30%)	20 (100%)	0,794
Si	38 (73%)	14 (26,92%)	52 (100%)	
Atb profilactico con quinolonas				
No	50 (73,53%)	18 (26,47)	68 (100%)	0,307
Si	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)	
Atb ultimo mes con cefepime				
No	47 (70%)	19(28,79%)	66 (100%)	0,463
Si	5 (83,3%)	1 (16,67%)	6 (100%)	
Atb ultimo mes con pip/taz				
No	22 (70%)	9 (29%)	31 (100%)	0,521
Si	30 (73,17%)	11 (26,83%)	41 (100%)	
Atb ultimo mes con meropenem				
No	28 (77%)	8(22%)	36 (100%)	0,463
Si	24 (66%)	12 (33%)	36 (100%)	
Terapia inmunomoduladora Con esteroide				
No	28 (77%)	8 (22%)	36 (100%)	0,293
Si	24 (66%)	12 (33%)	36 (100%)	
Puntaje del sofa en el momento de la neutropenia febril				
9-11	1 (33%)	2 (66%)	3 (100%)	0,157
<9	50 (74%)	17 (25%)	67 (100%)	
>11	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	
Adulto mayor				
0	40 (67%)	19 (32,20%)	59 (100%)	0,067
1	12 (92%)	1 (7,69%)	13 (100%)	
Sexo del participante				
masculino	29 (69%)	23(76,67%)	42 (100%)	0,477
femenino	23 (76%)	7 (23%)	30 (100%)	

Tabla 7. Análisis bivariado.

A pesar de que no hubo asociación significativas si se obtuvieron datos interesantes de la flora bacteriana y su perfil de resistencia, ninguna asociación de las variables ante mencionadas arrojó p significativas, se realizó regresión logística.

14. DISCUSIÓN

La resistencia de enterobacterias a carbapenems representa una situación de alto impacto clínico debido a las limitadas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos multirresistentes que cursan con altas tasas de morbilidad y mortalidad y a quienes se les atribuyen un amplio espectro de infecciones siendo la bacteriemia y la neumonía las más comunes (10).

La presencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en receptores de trasplantes, y pacientes con neoplasias hematológicas suelen tener graves implicaciones (12), las infecciones bacterianas son una de las principales complicaciones de los pacientes con neoplasia hematolinfoide, siendo la bacteriemia la primera causa de infección identificada. Debido a la resistencia en este escenario se han establecido protocolos de tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro mientras se dispone del perfil de sensibilidad del microorganismo (18).

Teniendo en cuenta lo anterior y la necesidad de identificar además de la incidencia aquellos factores asociados al desarrollo de bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas, se ha realizado este estudio de tipo Cohorte retrospectiva con 90 días de seguimiento, pos colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas, neutropenia, y fiebre en huéspedes inmunocomprometidos.

Se revisó una base de datos con 150 muestras de hisopado rectal positivo para enterobacterias productoras de carbapenems de diferentes pacientes hospitalizados en la unidad de hematooncología y de trasplante de medula ósea de la clínica FOSCAL, en un periodo de 36 meses, la muestra final fue de 70 muestras que correspondían a 70 pacientes, estos episodios son mayor a los reportados en otros estudios a nivel nacional, de estos 70 casos el 60% eran hombres y el 40% restante eran mujeres, la edad promedio de los pacientes fue de 47 años, con un mínimo de 18 años y un máximo de 85 años, fue mayor la presentación de bacteriemia en hombres que en mujeres con un 66.6% y un 33.3% respectivamente, esto coincide con los datos arrojados por los estudios de A Cano et al, y M Gianella et al.

Los antecedentes médicos más importantes, fueron; hipertensión arterial en un (25.71%), diabetes mellitus tipo 2 (14.29%), y (12.86%) para insuficiencia cardiaca congestiva, las dos

comorbilidades mencionadas inicialmente coinciden con las reportadas en estudios nacionales, aunque solo la diabetes mellitus correspondió a uno de los factores de riesgo con mayor presentación en los casos de M Gianella et al.

En los 70 pacientes, la principal neoplasia hematológica encontrada fue la Leucemia Linfocítica Aguda con un (31.43) % n=22, seguida por la Leucemia Mieloide Aguda (28.57%) n=20 y en tercer lugar (24.29%) n=17 con linfoma no Hodgkin. Estos principales diagnósticos fueron similares a otras series descritas como el de Muñoz et al, donde la leucemia linfocítica aguda corresponde al diagnóstico hematológico más frecuente. Los esquemas de quimioterapia más administrados fueron: FLAG – IDA † (fludarabina-arabinosido de citosina -idarrubicina) en un 24,41%, PETHEMA 7 + 3 (citarabina, idarrubicina) en un 14.44%, 5 azacitidina en un 7,14 %, PETHEMA LAL alto riesgo ‡5 (7,14%). Como era de esperarse el esquema FLAG – IDA es la terapia de inducción más indicada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

De todos los episodios, El (67.14%) n= 47 presentó neutropenia profunda (recuento de neutrófilos menor a 100 μ l), el (31,42%) n= 22 presentó neutropenia severa (de 100 a 499 μ l), y el (1,43%) n=1 presentó neutropenia moderada (recuento mayor a 500 μ l) al momento de la colonización por EPC. Estos porcentajes de eventos de neutropenia profunda y moderada son similares a las reportadas en estudios nacionales en los cuales la aparición de neutropenia profunda fue de un 51% (25).

Los 70 pacientes de nuestro estudio se encontraban recibiendo quimioterapia, el día promedio de quimioterapia al inicio de fiebre fue de 13 días, esto asociado a que la conducta farmacológica iniciada consistía en (fludarabina-arabinosido de citosina -idarrubicina), uno de los esquemas de alta intensidad y antineoplásica citotóxica suficiente para afectar negativamente la mielopoiesis y la integridad de la mucosa gastrointestinal aumentando el riesgo de infección invasiva debido a la colonización de bacterias que se traslocan a través de las superficies de la mucosa intestinal. Dado que la magnitud del componente de la respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos puede silenciarse en pacientes neutropénicos, la fiebre puede ser el primer y único signo de infección. Es fundamental reconocer la fiebre neutropénica temprano e iniciar la terapia antibacteriana sistémica empírica de inmediato para evitar la progresión a un síndrome de sepsis y posiblemente la muerte.

La duración promedio de la neutropenia febril fue de 8 días, esto otra vez relacionadas con la quimioterapia iniciada, en el rango de predicción predicha de asociación a neutropenia encontramos que 70% recibía esquema $> 20\%$, el tiempo de inicio de la neutropenia es similar a lo reportados por NCCN. De los 70 pacientes revisados, 13 (18,57%) el hisopado se tomó el mismo día de la neutropenia febril, 36 (51,42%) hizo neutropenia febril durante la semana posterior a la toma del hisopado rectal, y 57 (81,42%) durante las primera 4 semanas posteriores a la toma del Hisopado, esto nos da una aproximación en la cual la mas significativa es que los pacientes desarrollaran fiebre en la primera semana, para lo cual se debería iniciar con terapia atb empírica doble con al menos 1 de los 2 atb apropiado para infección y lo más importante susceptibilidad del microorganismo.

Se conoce que el riesgo de desarrollar Bacteriemia posterior a la colonización en hisopado rectal, es tan amplia que va desde 7.8% hasta el 23.4%, la principal diferencia entre nuestra cohorte con la de A. Cano et al (10) y Giannella et al (12) y otros estudios, es la proporción de pacientes colonizados que desarrollaron infección. En nuestra cohorte el (31.42%) desarrollo bacteriemia por EPC, Estas cifras mayores se explican por el hecho de que los pacientes incluidos en nuestro estudio el 70% recibió quimioterapia de alto riesgo y el 18% de riesgo intermedio muy por encima del tipo de pacientes incluidos en las cohortes referenciadas.

La terapia profiláctica hace parte del manejo integral de los pacientes con neoplasias hematolinfoides, el antibiótico profiláctico que con mayor frecuencia se utilizó en nuestro estudio fue el trimetropim/sulfametoxazol en el (87.43%) $n=50$ pacientes de los 70 pacientes de la muestra total, en una reciente publicación de Satlin M et al, se considera este antibiótico como uno de los factores de riesgo para desarrollar bacteriemia por EPC con un (OR 24; $p=0.001$), en nuestra cohorte de los 22 pacientes que desarrollaron bacteriemia 21 estaban recibiendo trimetropim/sulfametoxazol, no obstante al igual que los autores se considera que el uso de TMS es más un marcador del grado de inmunosupresion y del tipo de quimioterapia intensiva que hace necesario el uso profiláctico para P. jirovecci.

La combinacion de doble terapia antibiotica empírica indicada en los pacientes que hicieron bacteriemia, mostro que por lo menos uno de ellos era efectivo en un 78.29% para el

micoorganismo aislado en hemocultivos, así mismo, en los pacientes que desarrollaron bacteriemia por EPC el porcentaje de efectividad de la terapia empírica fue del 81.81%.

Según Satlin M et al, en su estudio de casos y controles, indica que los regímenes iniciados en el grupo de pacientes por EPC solo incluían atb activos frente al germen aislado en el 14% de las veces, en nuestro estudio el porcentaje de terapia atb efectiva empírica correspondió un 81,81%. lo que resalta la importancia de iniciar dos atb empíricos en los pacientes colonizados por EPC, además de la utilidad de realizar de hisopado rectal para la identificación de pacientes colonizados por EPC .

El fracaso del tratamiento es más probable entre pacientes con infecciones documentadas, clínicas o microbiológicas, que para fiebres neutropénicas inexplicables (39 versus 18 por ciento). El fracaso del tratamiento ocurre con mayor frecuencia entre pacientes de alto riesgo que en pacientes de bajo riesgo. Como ejemplo, los pacientes con neoplasias hematológicas tienen una tasa más alta de fracaso del tratamiento (44 versus 18 por ciento), esto se vio reflejado en la clasificación de alto riesgo de nuestra población (54,54%) aproximándose al fracaso reportado Vidal L et al, Cochrane Database Syst Rev. 2004.

Definimos a nuestra población del estudio como población de alto riesgo al igual que algunos expertos han definido a los pacientes de alto riesgo de sus cohortes como aquellos que se espera que tengan neutropenia profunda ($ANC \leq 100$ células / μL) durante > 7 días según la experiencia de que dichos pacientes tienen más probabilidades de tener complicaciones potencialmente mortales, Freifeld AG et al, Clin Infect Dis 2011, Flowers CR et al, J Clin Oncol. 2013. Sin embargo, faltan estudios formales para diferenciar claramente entre pacientes con un $ANC < 500$ células / μL y ≤ 100 células / μL . Para los propósitos de este discurso, combinaremos estos grupos la neutropenia profunda prolongada (es decir, $ANC \leq 100$ células / μL que se espera que dure > 7 días) es más probable que ocurra en la fase previa al injerto del trasplante de células hematopoyéticas (particularmente alogénicas) y en pacientes sometidos a quimioterapia de inducción para la leucemia aguda, como ocurrió en nuestro estudio de la población total de trasplantados 12, donde la neutropenia profunda duró más de 7 días

En cuanto al tipo de antibiótico, el 84.28% de los casos la terapia empírica de primera línea fue con carbapenémicos, en el (37,14%) con tigeciclina , polimixina B (65,71%) y (18,57%) amikacina estos datos de nuestro estudio difieren de uno recientemente publicado sobre práctica antimicrobiana actual en neutropenia febril en asia y europa, donde indican que el antibiótico empírico mas utilizado fue piperacilina/ tazobactam en un 66.4%, mientras que los carpapenems fueron utilizados en un 10.9%. No obstante en nuestro estudio en el 81,42% de los paciente se conocida la colonizacion por EPC al momento de la neutropenia y por eso la terapia empirica incluida un carbapenem y otro atb empirico que en orden de frecuencia fue polimixina, tigeciclina y amikacina.

Un metaanálisis de ensayos clínicos mostró una mayor mortalidad entre los pacientes que recibieron cefepime en comparación con otros antibióticos betalactámicos, particularmente en aquellos con fiebre neutropénica; ambos grupos incluyeron pacientes que recibieron monoterapia o terapia combinada de un betalactámico más un antibiótico no betalactámico Yahav D et al, Lancet Infect Dis, 2007. Sin embargo, en un metaanálisis posterior realizado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), que incluyó 50 ensayos más que el metaanálisis original, así como información específica del paciente, no hubo diferencias en la mortalidad entre los pacientes que recibieron cefepime y pacientes que recibieron otros antibióticos Kim PW et al, Clin Infect Dis. 2010, En consecuencia, las pautas de IDSA continúan recomendando cefepime como una opción adecuada, Freifeld AG et al, Clin Infect Dis 2011, en nuestro estudio el atb en monoterapia mas utilizado es meropenem esto enfocado al conocimiento previo de la epidemiologia local de nuestra población. Una preocupación sobre la monoterapia es la posibilidad de que el aumento de las tasas de resistencia a los antibióticos en una serie de patógenos pueda reducir la eficacia de esta estrategia. Los agentes individuales, especialmente la ceftazidima, en realidad pueden promover el crecimiento de organismos resistentes en este grupo de pacientes que requieren la administración frecuente de antibióticos Johnson MP, Ramphal R SO J Infect Dis. 1990, en nuestro estudio como antes se mencionó en el 82% de las veces se inicio meropenem en monoterapia, en el resto de la población piperacilina tazobactam y cefepime, Por lo tanto, es

importante mantener la vigilancia sobre la aparición de resistencia a los antibióticos localmente que pueda necesitar un cambio en las prácticas con antibióticos.

La terapia combinada se han estudiado numerosos regímenes combinados de antibióticos como terapia empírica inicial en la fiebre neutropénica, pero ninguno ha demostrado ser claramente superior a los demás ni a la monoterapia Peacock JE et al, *Ann Intern Med.* 2002, Bliziotis et al, *Mayo Clin Proc.* 2005, Un enfoque es utilizar un betalactámico de espectro extendido (p. Ej, Piperacilina / tazobactam y ceftazidima) en combinación con un aminoglucósido. Otros ejemplos de regímenes combinados incluyen betalactámicos dobles o un betalactámico y una fluoroquinolona. Un metaanálisis de ocho ensayos controlados aleatorios que compararon combinaciones de ciprofloxacina más betalactámicos con regímenes de aminoglucósidos más betalactámicos para el tratamiento empírico de la fiebre neutropénica demostró una eficacia general similar para la curación clínica y la mortalidad por todas las causas. Los betalactámicos dobles generalmente se evitan debido a la superposición de toxicidades. En entornos caracterizados por una alta prevalencia de bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, sin embargo estos autores recomienda la terapia antibacteriana empírica inicial con piperacilina / tazobactam más tigeciclina puede tener algunas ventajas sobre el agente único para los síndromes de fiebre neutropénica documentados, sin embargo en nuestro estudio la mayoría de pacientes en terapia empírica doble iniciamos con carbapenémico y polimixina B o carbapenémico con tigeciclina.

La desescalada de terapia combinada a monoterapia en nuestro estudio con hemocultivo negativo fue de un 35.71%, dato muy similar al estudio publicado por Verlinden A. et al, donde el porcentaje de Desescalamiento fue de 37.4%. con hemocultivo positivo un 24,29% de las veces hubo posibilidad de desescalar. En cuanto a escalonamiento con Hemocultivo negativo 5.71% de las veces y con hemocultivo positivo en un 15,71% de las veces, esto se debió a que la terapia más comúnmente utilizada fue Meropenem / polimixina con una tasa de éxito del 91% solo reportando resistencia a esta última en dos aislamientos de hemocultivos.

La mortalidad a los 30 días en nuestro estudio en la población global fue (47,71%) incluidos los pacientes que presentaron bacteriemia por EPC (11), los que presentaron bacteriemia por no EPC (6), y los que nunca presentaron bacteriemia (15). Ahora bien, el (54,54%) de los

que presentaron bacteriemia por EPC fallecieron, comparando datos con estudios nacionales encontramos que un estudio transversal con 62 pacientes (33) presentaron bacteriemia y el 51,6% falleció, la mortalidad fue similar tanto a este estudio por otros estudios y epidemiología global.

El score SOFA nos permitió clasificar a los pacientes en condición de sepsis y con mayor mortalidad, curiosamente comparando los 2 grupos encontramos que la mortalidad fue similar al grupo de los que presentaron Bacteriemia por EPC (11) y los que nunca presentaron bacteriemia (15), lo que hace considerar que hay formas de SRIS no infeccioso con una mortalidad elevada propia de su neoplasia hematolinfoide.

En el estudio no hubo una asociación estadísticamente significativa, esto lo podemos relacionar con la extracción y digitalización a veces dificultando encontrar el dato exacto a interés, con base a ello tipo cohorte prospectivas sin embargo esto aumentaría tiempo de recolección, teniendo una alternativa (trabajos continuos) podría recolectar tamaños de muestra más robustos.

15. CONCLUSIONES

- Las características demográficas fueron similares a las presentadas a otros estudios a nivel nacional.
- La mayoría de los episodios presentaban características de neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia.
- El presente estudio mostró hallazgos que se correlacionan con las bacteriemias por EPC con una proporción relativamente mayor en pacientes con tratamiento antibiótico con meropenem y profilaxis con quinolonas, así como también en aquellos con terapia inmunomoduladora.
- Se observó que el germen predominante en los aislamientos de los hemocultivos fue *K. pneumoniae MDR* con un perfil de resistencia del 100% a carbapenémicos estas se presentaron secundarias a lesiones de barrera, en el escenario de neutropenia profunda en un 86% de las veces.
- La terapia antibiotica empírica combinada ofrece la oportunidad en efectividad del (81.81%).
- La mortalidad (47,71%) por EPC en nuestro estudio esta por encima de la reportada en la literatura mundial, y esto esta correlacionado por lo selectivo que fue la recolección dado que el 100% de pacientes estaba ya colonizado por EPC.
- Si bien este es un estudio censal, se recomienda dar continuidad a la recolección de los datos, para alcanzar un tamaño poblacional con mayor poder que permita disminuir la probabilidad de error Beta, pues no se descarta esta posibilidad como causal de la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en el presente estudio.

- Se incluyen pacientes con criterios muy específicos, (neutropénicos, febriles, con hisopado positivo). Esto hace que sean muy pareados y con muchas cosas en común, lo que hace mas difícil encontrar diferencias entre ellos.
- Este estudio se realizó con el fin de conocer las características demográficas, microbiológicas, clínicas y con el objetivo de conocer cuál o cuáles enfermedades hematológicas, esquemas citostáticos, características clínicas, hallazgos microbiológicos fueron los que predominaron en la muestra estudiada. Conocer nuestros datos nos permite establecer diferencias con respecto a los otros estudios descritos en la literatura científica (nacional e internacional), que lleve a plantear estrategias dirigidas en el enfoque terapéutico empírico de estos pacientes, como predecir la aparición de neutropenia febril, iniciar un tratamiento y/o profilaxis oportunos y adecuados.
- Como fortaleza, encontramos que por tratarse de un trabajo observacional donde el investigador no controla las intervenciones realizadas en los pacientes, el estudio refleja lo que ocurre en nuestra práctica diaria.

Anexo A. Formato de recolección de datos

FECHA:		Cédula:		Cuestionario N°	
Edad (años)	Genero 1. Masculino 2. Femenino	Procedencia: 1. Urbano 2. Rural		Servicio: 1. Unidad de trasplante MO 2. Servicio de hemato - oncología	
Antecedentes Personales: 1. EPOC 2. Diabetes Mellitus 3. Hipertensión Arterial 4. ERC 5. Falla cardiaca 6. Hipotiroidismo		Severidad de la neutropenia al momento de la colonización por EPC: 1. Profunda: <100 µl 2. Severa: 100 - 499 µl 3. Moderada: > 500 µl _____		Tipo de Quimioterapia 1. Mayor al 20% 2. 10-20% 3. < 10%	Nombre de Quimioterapia Actual _____
Neoplasia: 1. Leucemia mieloide aguda 2. Leucemia mieloide crónica 3. Leucemia linfóide aguda 4. Leucemia linfóide crónica 5. Mieloma múltiple 6. Linfoma Hodgkin 7. Linfoma no Hodgkin 8. Síndrome mielodisplásico 9. Otros:		Recuento de neutrófilos al inicio de la Bacteriemia 1. <100 2. 101-500 3. >1000 _____		Profilaxis farmacológica Antimicrobiana 1. Timetropim/sulfametoxazol 3. Quinolonas 4. Fluconazol 5. Aciclovir 6. Posaconazol 7. Otros	
Día de quimioterapia al día cero de fiebre _____		Duración de la neutropenia Febril _____		Día de inicio de fiebre pos Hisopado (+) _____	
Antibioticoterapia recibida En el último mes 1. Cefepime 2. Piperacilina Tazobactam 3. Meropenem 4. Vancomicina 5. Metronidazol 6. Quinolonas	Antibioticoterapia empírica 1. Meropenem 2. Piperacilina/tazobactam 3. Vancomicina 4. Metronidazol 5. Polimixina B 6. Tigeciclina 7. Amikacina 8. Gentamicina 9. Timetropim/sulfametoxazol 10. Linezolid 11. Cefepime 12. Quinolonas 13. Equinocandina	Perfil de resistencia antibiótica del hisopado rectal para EPC 1. Carbapenems 2. Amikacina 3. Tigeciclina 4. Gentamicina 5. Polimixina B		Antibioticoterapia indicada según sensibilidad del hisopado 1. Meropenem 2. Amikacina 3. Gentamicina 4. Tigeciclina 5. Polimixina B	
Terapia inmunomoduladora 1. Micofenolato 2. Tracolimus	Bacteriemia enterobacterias productoras de carbapenemasa y bacilos por no de	Bacteriemia por EPC* 1. SI 2. NO		Antibioticoterapia Dirigida según resultados de hemocultivo y antibiograma 1. Carbapenems	

3. Esteroide 4. Metotrexate 5. Ciclofosfamida 6. Inmunoglobulina 7. No recibe	gram negativos no fermentadores 1. SI 2. NO _____		2. Amikacina 3. Gentamicina 4. Tigeciclina 5. Polimixina B
Desescalamiento y escalonamiento antibiótico según resultado de Hemocultivo. 1. Desescalamiento con hemocultivo positivo 2. Desescalamiento con hemocultivo negativo 3. Escalonamiento con hemocultivo negativo 4. Escalonamiento con hemocultivo positivo		Tiempo de defervescencia de la fiebre con respecto al inicio del antibiótico _____ días	
		SOFA score en el momento de inicio de fiebre y mortalidad <9 puntos 9-11 puntos >11 puntos Puntaje_____	

*Enterobacterias productoras de carbapenemasas.

Anexo B. Carta de aprobación del estudio por el comité de ética médica





Floridablanca, 18 de septiembre del 2019

Doctor (a)
FABIO ALBERTO GONZÁLEZ PLATA
 Investigador (es) Principal (es)

Director de trabajo de grado
 Dr. EDGAR AUGUSTO BERNAL
 Dr. ANGELA PEÑA CASTELLANOS

Asunto: 035-19. INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A BACTERIEMIA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL E HISOPADO RECTAL POSITIVO

Un cordial saludo.

La forma de identificar a los pacientes hematooncológicos con riesgo de bacteriemia en el contexto de lesión de barrera está asociada a lo profundo de la neutropenia. La posibilidad de identificar a través del hisopado rectal la colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas ha cambiado el enfoque de la terapia antibiótica dirigida debido al contexto de emergencia médica que precede la neutropenia febril por su elevada mortalidad asociada. El propósito es evaluar la sobrevida libre de bacteriemia en pacientes posquimioterapia con neutropenia febril e hisopado rectal positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas, en el servicio de Hemato-oncología de la clínica la FOSCAL, en el periodo comprendido entre Enero 1 de 2016 y Diciembre 31 de 2018..

Posterior a la evaluación técnica y científica del estudio en referencia, hemos considerado que cumple con los criterios necesarios para lograr el desarrollo de los objetivos propuestos en la investigación. Adicionalmente, se solicita formalmente que, en los procesos de divulgación de la investigación, la Fundación Oftalmológica de Santander – FOSCAL figure como centro de enrolamiento.

Es importante resaltar que, para poder iniciar con el desarrollo del estudio, se debe contar con el aval del Comité de Ética en Investigación Institucional, lo cual garantizará la protección y el bienestar de los participantes en la investigación dentro del marco normativo colombiano.

Sin otro particular,



Prof. PATRICIO LÓPEZ JARAMILLO MD. PhD.
 Director
 Dirección de Investigaciones, Desarrollo e Innovación Tecnológica

ESPERANZA DE VIDA

FOSCAL: Av. El Bosque No. 23 - 60, Autopista a Floridablanca PBX: 6382828 - 6386000
 FOSCAL Internacional: Calle 158 # 20 - 95, Zona Franca FOSUNAB PBX: 6797979
www.foscal.com.co / correspondencia@foscal.com

16. BIBLIOGRAFIA

1. Atallah E, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Rios MB, Estey E, et al. Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Blood* [Internet]. 2007 Nov 15 [cited 2018 Nov 23];110(10):3547–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673605>
2. Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, Gale RP, Messerer D, Klein JP, et al. Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. The Acute Lymphoblastic Leukemia Working Committee. *Ann Intern Med* [Internet]. 1995 Sep 15 [cited 2018 Nov 23];123(6):428–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7639442>
3. DeVita - Cancer : Principles and Practice of Oncology. *Clin Trials*. 2001;(July).
4. Enciso L, Rodríguez M, del Socorro García J, Rosales J, Enrique Duque J, Abello V, et al. Consenso Colombiano sobre el tratamiento De la leucemia linfocítica CRónica Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica Colombian consensus for the treatment of chronic lymphocytic leukemia Miembros del Consenso Colombiano de Hematología Oncológica [Internet]. [cited 2018 Nov 25]. Available from: <http://www.ebmt.org/5Workingparty/CLWP/clwp6.html>.
5. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Feb [cited 2018 Nov 25];18(3):547–547. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653870>
6. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2004 Dec 15 [cited 2018 Nov 25];101(12):2788–801. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.20668>
7. Análisis de Situación del Cáncer en Colombia [Internet]. 2015 [cited 2018 Nov 25]. Available from: http://www.cancer.gov.co/Situacion_del_Cancer_en_Colombia_2015.pdf
8. Carlisle PS, Gucalp R, Wiernik PH. Nosocomial infections in neutropenic cancer

- patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 1993 Jun [cited 2018 Nov 25];14(6):320–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8360462>
9. Orasch C, Weisser M, Mertz D, Conen A, Heim D, Christen S, et al. Comparison of infectious complications during induction/consolidation chemotherapy versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2010 Mar 10 [cited 2018 Nov 25];45(3):521–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19668238>
 10. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Apr 3 [cited 2018 Nov 25];66(8):1204–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29126110>
 11. Guía de práctica clínica [Internet]. [cited 2018 Nov 25]. Available from: www.cancer.gov.co
 12. M. Giannella, E. M. Treçarichi, F. G. De Rosa et al, Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: A prospective observational multicentre study.
 13. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance* [Internet]. 2015 Nov 12 [cited 2018 Nov 24];20(45):30062. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26675038>
 14. Surveillance atlas of infectious diseases. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) website. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx. Published 2015. Accessed October 9 2016. Atlas de vigilancia de enfermedades infecciosas [Internet]. 2016. 2016 [cited 2018 Nov 25]. p. 1. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
 15. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, et al.

- Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med* [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 Nov 23];3(2):434–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706592>
16. Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H, et al. Risk and Consequences of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Patients With Metastatic Solid Tumors. *J Oncol Pract* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Nov 23];11(1):47–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25491042>
 17. Chan A, Fu WH, Shih V, Coyuco JC, Tan SH, Ng R. Impact of colony-stimulating factors to reduce febrile neutropenic events in breast cancer patients receiving docetaxel plus cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer* [Internet]. 2011 Apr 17 [cited 2018 Nov 23];19(4):497–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20232087>
 18. Fiegl M, Steger GG, Studnicka M, Eisterer W, Jaeger C, Willenbacher W. Pegfilgrastim prophylaxis in patients at different levels of risk for chemotherapy-associated febrile neutropenia: an observational study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2013 May 19 [cited 2018 Nov 23];29(5):505–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444969>
 19. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? *Support Care Cancer* [Internet]. 2010 May 27 [cited 2018 Nov 23];18(5):529–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191292>
 20. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, Dercksen MW, Stouthard JM, Nortier HJ, et al. Primary Granulocyte Colony-Stimulating Factor Prophylaxis During the First Two Cycles Only or Throughout All Chemotherapy Cycles in Patients With Breast Cancer at Risk for Febrile Neutropenia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2018 Nov 23];31(34):4290–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630211>
 21. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011

- Jan [cited 2018 Nov 23];47(1):8–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095116>
22. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Oct 20 [cited 2018 Nov 23];18(20):3558–85. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2000.18.20.3558>
 23. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 Nov 23];90(3):190–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434034>
 24. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O’Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2018 Nov 25];24(34):5381–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135639>
 25. Ramos P, , Ricardo Sánchez, Óscar Gamboa AFC. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril. *Rev Colomb Hematol y Oncol*.
 26. Muñoz Maya O G, Rodelo Vélez A M, Carvajal J J, González J M, Jaimes Barragán F A. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia*. 2008; 21(1): S9.
 27. Josa DF, Bustos G, Cristina I, Esparza G. Evaluación de tres métodos de tamizaje para detección de. :253–61.
 28. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ* [Internet]. 2016 Feb 8 [cited 2018 Nov 24];352:h6420. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858245>
 29. Frère J-M, Galleni M, Bush K, Dideberg O. Is it necessary to change the classification of β -lactamases? *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2018 Nov 25];55(6):1051–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886262>

30. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med [Internet]. 2012 May [cited 2018 Nov 24];18(5):263–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480775>
31. Dautzenberg MJD, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikos GL, et al. The Association Between Colonization With Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Overall ICU Mortality. Crit Care Med [Internet]. 2015 Jun [cited 2018 Nov 25];43(6):1170–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882764>
32. Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas MH. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 1993 May [cited 2018 Nov 24];37(5):939–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8517720>
33. Aubron C, Poirel L, Ash RJ, Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, U.S. rivers. Emerg Infect Dis. 2005;11(2):260–4.
34. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2018 Nov 24];20(3):440–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630334>
35. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable Mortality Rate for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2009 Oct 2 [cited 2018 Nov 24];30(10):972–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712030>
36. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 1999 Jul [cited 2018 Nov 24];43(7):1584–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10390207>
37. Docquier J-D, Lamotte-Brasseur J, Galleni M, Amicosante G, Frère J-M, Rossolini GM. On functional and structural heterogeneity of VIM-type metallo-beta-lactamases. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2003 Feb [cited 2018 Nov 24];51(2):257–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562689>

38. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum β -lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2018 Nov 25];66(4):689–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21393184>
39. Coque TM, Novais Â, Carattoli A, Poirel L, Pitout J, Peixe L, et al. Dissemination of Clonally Related *Escherichia coli* Strains Expressing Extended-Spectrum β -Lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008 Feb [cited 2018 Nov 25];14(2):195–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258110>
40. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Nov 24];11(5):355–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478057>
41. Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, Gatermann SG, Bonnin RA, Poirel L. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2018 Nov 24];66(6):1260–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427107>
42. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2004 Jan [cited 2018 Nov 24];48(1):15–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693513>
43. Potron A, Kalpoe J, Poirel L, Nordmann P. European dissemination of a single OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* clone. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 Nov 24];17(12):E24–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21973185>
44. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Nov 25];16(2):102–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085604>
45. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al.

- Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2018 Nov 25];55(7):943–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752516>
46. 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* [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Nov 25];56(4):2108–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252816>
 47. 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* [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 Nov 25];17(12):1798–803. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595793>
 48. Pano-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gomez-Gil R, Morarillo M, Romero-Gomez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2018 Nov 25];68(1):89–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045224>
 49. Daikos GL, Panagiotakopoulou A, Tzelepi E, Loli A, Tzouvelekis LS, Miriagou V. Activity of imipenem against VIM-1 metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the murine thigh infection model. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2007 Feb [cited 2018 Nov 25];13(2):202–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17328735>
 50. 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* [Internet]. 2016 Apr 22 [cited 2018 Nov 25];11(4):e0154092. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27104910>
 51. Gomez-Simmonds A, Nelson B, Eiras DP, Loo A, Jenkins SG, Whittier S, et al.

- Combination Regimens for Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 Nov 25];60(6):3601–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044555>
52. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Systematic Evaluation of the Available Evidence. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Nov 25];58(2):654–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080646>
53. Fraenkel-Wandel Y, Raveh-Brawer D, Wiener-Well Y, Yinnon AM, Assous M V. Mortality due to *bla*_{KPC} *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016 Apr [cited 2018 Nov 25];71(4):1083–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26661396>
54. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2018 Nov 25];25(4):682–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23034326>
55. 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* [Internet]. 2010 Dec 2 [cited 2018 Nov 25];31(12):1250–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20973725>
56. 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* [Internet]. 2012 Jan [cited 2018 Nov 25];18(1):54–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21722257>
57. 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* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 Nov 25];19(1):E23–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137235>
58. Neuner EA, Yeh J-Y, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo RA, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2011 Apr [cited 2018 Nov 25];69(4):357–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396529>
 59. 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* [Internet]. 2008 Dec 2 [cited 2018 Nov 25];29(12):1099–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18973455>
 60. Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M, O’Neil K, Furuya EY, Della-Latta P, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: factors correlated with clinical and microbiologic outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2010 Jun [cited 2018 Nov 25];67(2):180–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20356699>
 61. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The Global Challenge of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Transplant Recipients and Patients With Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2018 Nov 25];58(9):1274–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24463280>
 62. Kalpoe JS, Sonnenberg E, Factor SH, del Rio Martin J, Schiano T, Patel G, et al. Mortality associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients. *Liver Transplant* [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Nov 25];18(4):468–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22467548>
 63. Johnson K, Boucher HW. Editorial Commentary: Imminent Challenges: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Transplant Recipients and Patients With Hematologic Malignancy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2018 Nov 25];58(9):1284–6. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciu056>
 64. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, Fauntleroy KA, Wilson SJ, Jenkins SG, et al.

- Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2013 Apr 14 [cited 2018 Nov 25];54(4):799–806. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22916826>
65. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 Nov 25];34(1):17–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058085>
 66. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 2 [cited 2018 Nov 25];372(14):1301–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25776532>
 67. 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015 May [cited 2018 Nov 25];33(5):337.e1-337.e21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600218>
 68. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García M V., et al. Impact of Inadequate Empirical Therapy on the Mortality of Patients with Bloodstream Infections: a Propensity Score-Based Analysis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012 Jan [cited 2018 Nov 25];56(1):472–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005999>
 69. Qureshi ZA, Syed A, Clarke LG, Doi Y, Shields RK. Epidemiology and Clinical Outcomes of Patients with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteriuria. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 Nov 25];58(6):3100–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637691>
 70. Tumbarello M, Trearichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2018 Nov 25];70(7):2133–43. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900159>

71. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2018 Nov 25];69(9):2305–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872346>
72. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Nov 25];72(1):29–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27624572>
73. Gutiérrez-Gutiérrez B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Combination therapy for bloodstream infections with carbapenemase-producing Enterobacteriaceae – Authors’ reply. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Nov 25];17(10):1020–1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917305224>
74. Jacobs DM, Safir MC, Huang D, Minhaj F, Parker A, Rao GG. Triple combination antibiotic therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2017 Dec 25 [cited 2018 Nov 25];16(1):76. Available from: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-017-0249-2>
75. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou 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* [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 Nov 25];58(4):2322–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24514083>
76. Souli M, Konstantinidou E, Tzepi I, Tsaganos T, Pefanis A, Chryssouli Z, et al. Efficacy of carbapenems against a metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* clinical isolate in a rabbit intra-abdominal abscess model. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2018 Nov 25];66(3):611–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177674>
77. Wiskirchen DE, Nordmann P, Crandon JL, Nicolau DP. In vivo efficacy of human

- simulated regimens of carbapenems and comparator agents against NDM-1-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 25];58(3):1671–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379195>
78. Bulik CC, Christensen H, Li P, Sutherland CA, Nicolau DP, Kuti JL. Comparison of the Activity of a Human Simulated, High-Dose, Prolonged Infusion of Meropenem against *Klebsiella pneumoniae* Producing the KPC Carbapenemase versus That against *Pseudomonas aeruginosa* in an In Vitro Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2018 Nov 25];54(2):804–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995927>
79. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Nov 25];17(8):1135–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21635663>
80. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2011 Jun [cited 2018 Nov 25];55(6):3002–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422205>
81. Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 May [cited 2018 Nov 25];57(5):2388–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439635>
82. Ceccarelli G, Falcone M, Giordano A, Mezzatesta ML, Caio C, Stefani S, et al. Successful ertapenem-doripenem combination treatment of bacteremic ventilator-associated pneumonia due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 Jun [cited 2018 Nov 25];57(6):2900–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23571536>
83. Mimos O, Grégoire N, Poirel L, Marliat M, Couet W, Nordmann P. Broad-Spectrum β -Lactam Antibiotics for Treating Experimental Peritonitis in Mice Due to *Klebsiella pneumoniae* Producing the Carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012 May [cited 2018 Nov 25];56(5):2759–60. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330912>

84. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2018 Nov 25];63(6):754–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313268>
85. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 Nov 25];16(6):661–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27107460>
86. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2011 Sep [cited 2018 Nov 25];35(5):736–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21303394>
87. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Nov 25];16(2):161–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603172>
88. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Nov 25];55(7):3284–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555763>
89. Doi Y, Wachino J, Arakawa Y. Aminoglycoside Resistance. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 Nov 25];30(2):523–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208771>
90. Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, Lopez-Cerero L, Pascual A, et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant

- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2018 Nov 25];70(3):905–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25344809>
91. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2018 Nov 25];46(7):1069–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444827>
 92. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2010 Dec [cited 2018 Nov 25];36:S50–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21129924>
 93. Sastry S, Doi Y. Fosfomycin: Resurgence of an old companion. *J Infect Chemother* [Internet]. 2016 May [cited 2018 Nov 25];22(5):273–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26923259>
 94. Shorr AF, Pogue JM, Mohr JF. Intravenous fosfomycin for the treatment of hospitalized patients with serious infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2018 Nov 25];15(10):935–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901793>
 95. Tasina E, Haidich A-B, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011 Nov [cited 2018 Nov 25];11(11):834–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21784708>
 96. Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, Ballanti S, Cascavilla N, Salutari P, et al. Results of a Multicenter, Controlled, Randomized Clinical Trial Evaluating the Combination of Piperacillin/Tazobactam and Tigecycline in High-Risk Hematologic Patients With Cancer With Febrile Neutropenia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 May 10 [cited 2018 Nov 25];32(14):1463–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733807>
 97. Iosifidis E, Violaki A, Michalopoulou E, Volakli E, Diamanti E, Kolioukas D, et al. Use of Tigecycline in Pediatric Patients With Infections Predominantly Due to Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2016 Mar 21 [cited 2018 Nov 25];6(2):piw009. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000866>