



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación en hospitales de Bogotá**

**July Andrea Russi Noguera**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Interna  
Bogotá D. C.  
2015



# **Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación en hospitales de Bogotá**

**July Andrea Russi Noguera**  
**Código: 05599449**

**Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:  
Especialista en Medicina Interna**

Director:  
**Doctor, Jorge Alberto Cortes Luna MD, DTMH.**

Coinvestigadores:  
Investigadores participantes:  
**Aura Lucia Leal Castro, MD, MSc.**  
**Carlos Arturo Alvarez, MD. MSc**

Instituciones participantes:  
**Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana GREBO**  
**Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá**  
**Secretaría Distrital de Salud**  
**Asociación Colombiana de Infectología**

**Universidad Nacional de Colombia**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Medicina Interna**  
**Bogotá DC, Colombia**  
**2015**



*Dadas las circunstancias adecuadas, sin más base que los sueños, la determinación y la libertad de intentarlo, personas muy corrientes hacen constantemente cosas extraordinarias.*

*Dee Ward Hock*



## **Agradecimientos**

Al Doctor Jorge Cortes quien con su apoyo y consejo lidero el presente trabajo con lo cual lo hizo posible.

Al Doctor Henry Becerra por su amistad quien colaboro con el análisis de datos.

A mis padres, a Lorena y a Darío por apoyarme incondicionalmente.

A la universidad nacional por darme la oportunidad de aprender y crecer como persona.





## Resumen

### Introducción

*Klebsiella pneumoniae* origina cerca del 8% de infecciones nosocomiales. En Colombia ha sido primer microorganismo aislado en UCI. El objetivo es describir factores asociados a mortalidad por *K.pneumoniae*.

### Materiales y Métodos

Se realizó la descripción y análisis de variables clínicas y microbiológicas de una cohorte retrospectiva multicéntrica que incluyó pacientes con bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae*, resistente a cefalosporinas de tercera generación, en 16 Hospitales de Bogotá, de la red pública y privada

### Resultados

69 pacientes con infección por *K.pneumoniae* fueron incluidos entre Dic/2004-Ene/2009. La mediana de edad fue 65 años (r,17-96). De igual forma dentro de las principales comorbilidades se encontró la inmunosupresión (27) 39,1%, la EPOC en 19 pacientes (27,5%), seguida de la falla cardíaca 16 (23,2%) y la diabetes 15 (21,7%). El foco más frecuente de aislamiento microbiológico fue el tracto respiratorio (21,7%). Se había administrado antibióticos antes del diagnóstico en 85,5%, con una asertividad terapéutica en 43,5% de las indicaciones.

Durante el tratamiento se docume

ntó Sepsis Severa (73,9%) y Choque Séptico (50,7%). La mortalidad por *Klebsiella pneumoniae* fue 60.9% y se relacionó con factores de riesgo en el análisis bivariado como falla orgánica múltiple (OR=10,6; IC95%=2,7-41,0, p=0,0001), Sepsis Severa (OR=6,9; IC95%=2,1-22,9, p=0,0015) y choque Séptico (OR=5,8; IC95%=2,0-17,2, p=0,0009). De igual forma el índice de Charlson (puntaje de 5 para los muertos vs 2 para los no muertos; p=0,027) y la puntuación de APACHE (17 puntos para los muertos vs 13 para los no muertos; p=0,008) tuvieron significancia estadística como factores asociados a mortalidad.

En el análisis multivariado nuevamente la sepsis severa (HR 2,9; IC95%:1,1-7,4, p=0,026), la falla orgánica múltiple (HR 3,8; IC95%:2,1-7,3, p<0,001) fueron factores predictores de mortalidad. Siendo encontrados como nuevos determinantes en el modelo de supervivencia la inmunosupresión (HR 2,17; IC95%:1,1-4,1, p=0,015), y el requerimiento de Inotropía (HR 2,2; IC95%:1,3-3,5, p=0,002). Finalmente cambiar tempranamente el antibiótico tuvo un impacto significativo en la supervivencia (HR 0,52; IC95%: 0,26-1,0, p<0,05).

### Conclusiones

La presencia de falla orgánica múltiple y de comorbilidades son factores asociados a mortalidad en pacientes bogotanos con bacteremia por *K.pneumoniae*. El cambio temprano de terapia es un factor que reduce el riesgo de muerte.

**Palabras clave:** Bacteremia, Mortalidad, Resistencia Bacteriana, infección intrahospitalaria.

## Abstract

### Introduction.

*Klebsiella pneumoniae* originates nearly 8% of nosocomial infections. In Colombia has been the first organism isolated in ICU. The objective is to describe factors associated with mortality by *K.pneumoniae*.

### Materials and methods.

Have been realized descriptions and analysis of clinical and microbiological variables of a retrospective cohort multicentric, which included patients with bacteremia by *Klebsiella pneumoniae*, resistant to third generation cephalosporins, in 16 hospitals of Bogota, from the public and private sector.

### Results.

69 patients with infection of *K.pneumoniae* were included between Jan/2005 -Dec/2008. The median age was 65 years (r, 17-96). The most common concomitant illnesses were immunosuppression (27) 39,1%, COPD (27.1%), heart failure (23.2%) and Chronic Renal disease (15.9%). The most frequent focus of microbiological isolation was the respiratory tract (21.7%). Had been given antibiotics before the diagnosis for 85.5%, with an assertiveness therapeutic of 43.5% of the indications.

During treatment were documented Severe Sepsis (73.9%) and Septic Shock (50.7%). The mortality from *Klebsiella pneumoniae* was 60.9% and was related to risk factors in the bivariate analysis such as multiple organic failure (OR = 10, 6; 95% CI = 2, 41-7, 0, p = 0, 0001), Severe Sepsis (OR = 6, 9; 95% CI = 2, 1-22, 9, p = 0, 0015) and Shock Septic (OR = 5, 8; 95% CI = 2, 0-17, 2, p = 0, 0009). In the same way, the Charlson index (score of 5 for the dead vs 2 for not dead; p = 0, 027) and the score of APACHE (17 points for the dead vs 13 for not dead; p = 0, 008) had statistical significance as factors associated with mortality.

In the multivariate model, again Severe Sepsis (HR 2.9; 95% CI: 1.1- 4,1 p = 0, 026), multiple organic failure (HR 3.8; CI 95%: 2,1-7,3, 95 p<0,001) were factors predictive of mortality. Being found as new determinants terms in the survival analysis the immunosuppression (HR 2.17; 95% CI: 1.16, 1-4 1, p = 0, 015), and Inotropic requirement (HR 2.2; 95% CI: 1.16, 3-3 5, p = 0, 002). Finally change early the antibiotic had a significant impact on survival (HR 0.52; 95% CI: 0, 26-1, 0, p < 0,05).

### Conclusions.

The presence of Comorbidities and multiple organic failure are factors associated with mortality in Bogotá patients with bacteremia by *K.pneumoniae*. Early change of therapy is a factor that reduces the risk of death.

**Key words:** Bacteremia, bacterial resistance, mortality, hospital infection.

# Contenido

|  | Pág.        |
|--|-------------|
| <b>Resumen</b> .....   | <b>IX</b>   |
| <b>Lista de figuras</b> .....  | <b>XIII</b> |
| <b>Lista de tablas</b> .....   | <b>XIV</b>  |
| <b>Lista de Símbolos y abreviaturas</b> .....                                    | <b>XV</b>   |
| <b>Introducción</b> .....  | <b>1</b>    |
| <b>1. Marco teórico</b> .....  | <b>3</b>    |
| 1.1 Epidemiología .....  | 3           |
| 1.2 Microbiología .....  | 5           |
| 1.3 Factores de riesgo para infección por <i>K. pneumoniae</i> resistente .....  | 7           |
| 1.4 Factores de riesgo para mortalidad por <i>K. pneumoniae</i> resistente ..... | 7           |
| <b>2. Materiales y métodos</b> .....   | <b>11</b>   |
| 2.1 Objetivos del Estudio .....  | 11          |
| 2.1.1 Objetivo general .....   | 11          |
| 2.1.2 Objetivos Específicos .....  | 11          |
| 2.2 Diseño: .....  | 12          |
| 2.3 Población .....  | 12          |
| 2.3.1 Universo de estudio.....   | 12          |
| 2.3.2 Población .....  | 12          |
| 2.3.3 Criterios de Selección de pacientes Inclusión:.....                        | 13          |
| 2.3.4 Conflictos de interés: .....   | 14          |
| 2.3.5 Consideraciones Éticas .....   | 14          |
| 2.3.6 Variables analizadas .....   | 14          |
| 2.4 Metodología de Análisis: .....   | 16          |
| 2.4.1 Análisis descriptivo .....   | 16          |
| <b>3. Resultados</b> .....   | <b>19</b>   |

---

|  |           |
|--|-----------|
| 3.1 Características generales .....            | 19        |
| 3.2 Perfil de Resistencia:.....                | 21        |
| 3.3 Tratamiento Antibiótico .....              | 21        |
| 3.4 Desenlaces.....                            | 22        |
| 3.5 Factores asociados a mortalidad .....      | 22        |
| <b>4. Discusión.....</b>                       | <b>27</b> |
| <b>5. Conclusiones y recomendaciones .....</b> | <b>33</b> |
| 5.1 Conclusiones .....                         | 33        |
| 5.2 Recomendaciones .....                      | 33        |
| <b>Anexos.....</b>                             | <b>35</b> |
| 5.2.1 Fuente .....                             | 52        |
| <b>Bibliografía .....</b>                      | <b>57</b> |

## Lista de figuras

|   | Pág.      |
|---|-----------|
| <b>Figura 1 Desenlaces</b>                                      | <b>22</b> |
| <b>Figura 2 Falla orgánica múltiple y mortalidad a 120 días</b> | <b>24</b> |
| <b>Figura 3 Inmunosupresión y mortalidad a 120 días</b>         | <b>25</b> |

## **Lista de tablas**

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| <b>Tabla 2 Características Generales</b>       | <b>20</b>   |
| <b>Tabla 2 Perfil de Resistencia</b>           | <b>21</b>   |
| <b>Tabla 2 Factores asociados a mortalidad</b> | <b>23</b>   |
| <b>Tabla 4 Índices asociados a mortalidad</b>  | <b>23</b>   |
| <b>Tabla 5 Análisis multivariado</b>           | <b>24</b>   |

## Lista de Símbolos y abreviaturas

| Abreviatura   | Termino  |
|---------------|--|
| APACHE        | Acute Physiology And Chronic Health Evaluation               |
| BLEE          | Betalactamsa de espectro extendido                           |
| EPOC          | Enfermedad pulmonar obstructive crónica                      |
| SOFA          | Sepsis related Organ Failure Assesment                       |
| UCI           | Unidad de Cuidado intensivo                                  |
| MYSTIC        | Yearly Susceptibility Test Information Collection            |
| SENTRY        |  |
| CLSI          | Clinical and Labortory Standards Institute                   |
| K. pneumoniae | Klebsiella pneumoniae  |
| HR            | Hazard Ratio   |
| ERC           | Enfermedad Renal Crónica                                     |
| VIH           | Virus Inmunodeficiencia Humana                               |
| NNISS         | National Nosocomial Infections Surveillance System           |
| GREBO         | Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá |
| PBP           | Penicillin Binding Proteins                                  |
| g/dL          | Gramos/Decilitros  |
| CIM           | Concentración Inhibitoria Mínima                             |
| OR            | Odds Ratio   |





# Introducción

La resistencia bacteriana es un problema importante sobre todo en las instituciones hospitalarias, donde varios factores aumentan la frecuencia y riesgo de infección y de gérmenes resistentes: estancias prolongadas, procedimientos quirúrgicos, dispositivos intravasculares, desnutrición uso prolongado de antibióticos e infecciones cruzadas los cuales desencadenan el crecimiento de gérmenes nosocomiales (1). Estos últimos se asocian con peores desenlaces clínicos no solo de morbilidad sino también mortalidad (2).

Al respecto las infecciones del torrente sanguíneo representan una importante causa de morbilidad y mortalidad sobre todo en el área de cuidado intensivo, con el inconveniente adicional de las limitaciones en la terapéutica dada la creciente frecuencia de resistencia (2).

Considerando lo anterior, es importante resaltar, que para el caso de *Klebsiella spp*, origina cerca del 8% de todas la infecciones nosocomiales en Europa y Estados Unidos (3) y, en el caso específico de Colombia, según el boletín informativo del Grupo GREBO 2011, la especie, *K. pneumoniae* fue el primer microorganismo gram negativo aislado con una frecuencia del 12% en muestras de UCI, que representa una carga de mortalidad cercana al 40% en las unidades de cuidado intensivo (4).

En este escenario, se sabe que, la producción de betalactamasas de espectro extendido es uno de los mecanismos más frecuente de resistencia (BLEE familia de enzimas codificadas por plásmidos que hidrolizan antibióticos betalactámicos) en las diferentes cepas de *Klebsiella spp*, lo cual afecta el desenlace clínico de forma negativa ya que varios estudios han encontrado asociación con mayor mortalidad, tiempo de estancia y costos, con la expresión de dichas enzimas (5). Por ende es necesario realizar una elección acertada a la hora de iniciar un antibiótico basado en los factores de riesgo para la posible aparición de resistencia bacteriana en el contexto clínico de cada paciente, ya

que el uso de una terapia antibiótica empírica inadecuada también está correlacionada con peores desenlaces (6).

hora bien, *Klebsiella pneumoniae* es un patógeno nosocomial causante de infecciones a nivel de tracto urinario, intrabdominal y bacteriemia primaria (4), que se ha convertido en un microorganismo de interés en salud pública dado el aumento de sus mecanismos de resistencia a betalactámicos, que son los antibióticos de elección para su tratamiento, destacándose principalmente por la producción de enzimas que son capaces de hidrolizar un amplio espectro de antibióticos tales como aminopenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas de espectro reducido, además de cefalosporinas de amplio espectro llegando a más de 1000 enzimas descritas de este tipo (7) .

Teniendo en cuenta todo lo anterior el presente trabajo busca, evaluar cuáles son los factores que se han asociado y relacionado con mortalidad en pacientes con infección del torrente sanguíneo por *Klebsiella pneumoniae* de nuestro medio (Colombia), en las unidades de cuidado intensivo, dada su frecuencia en aumento y expresión creciente de resistencia a betalactámicos, lo anterior, considerando que no se cuenta con datos locales epidemiológicos que correspondan a infecciones del torrente sanguíneo.

Para ello se realizó un diseño de tipo cohorte retrospectiva basado en la recolección de datos de la historia clínica de pacientes con bacteriemia clínicamente significativa por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación pertenecientes a la red de hospitales públicos y privados de Bogotá, en el cual mediante un análisis multivariado usando un modelo de supervivencia de Kaplan meier se analizarán los factores asociados a mortalidad.

# 1. Marco teórico

## 1.1 Epidemiología

Los bacilos gram-negativos son la causa de aproximadamente un cuarto a la mitad de todas las infecciones del torrente sanguíneo, dependiendo de la región geográfica, el inicio de la infección (nosocomial o en la comunidad) y los factores de riesgo propios del paciente (8).

En los Estados Unidos, el National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) informó que desde 1986 hasta 2003 la proporción de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes de UCI causadas por patógenos gram-negativos se mantuvo estable entre el 25 a 30 por ciento (9); en contraste con esta tendencia estable, varios estudios de hospitales locales en Norte América e informes posteriores de los hospitales europeos han mostrado una tendencia al alza en la proporción de relacionadas con infecciones asociadas al catéter ocasionadas por bacterias gram-negativas (3, 8, 10-12).

A nivel mundial, la proporción de infecciones del torrente sanguíneo causadas por bacilos gram-negativos difiere según la región geográfica, de esta manera según datos del Programa de Vigilancia Antimicrobiana (SENTRY 1997-2002), se evidenció que la proporción de la bacteriemia causada por bacilos gram-negativos fue mayor en Europa (43 por ciento), seguida por América Latina (44 por ciento) y posteriormente en América del Norte (35 por ciento) (12).

En un estudio de seguimiento a cinco años, de casos de bacteriemia por bacilos gram-negativos identificados a partir de una gran base de datos de los hospitales de agudos en los Estados Unidos, se observó que para la unidad de cuidados (UCI) la proporción de bacteriemias causadas por *P. aeruginosa* fue superior comparada con otros ambientes hospitalarios (22%), seguido muy de cerca por *K. pneumoniae* con aproximadamente 17,8 por ciento (13).

Por lo tanto, *Klebsiella pneumoniae* es uno de los agentes causales de infección más frecuentemente encontrado en el medio hospitalario, siendo el segundo y en algunos lugares el primer patógeno más frecuentemente aislado en infecciones como neumonía, infecciones urinarias, intrabdominales y primarias del torrente sanguíneo (14).

Por otra parte, la frecuencia de microorganismos con perfil BLEE varía según la región del mundo con prevalencias muy diferentes que son muestra de características clínicas y microbiológicas variables (15), como lo demostró el estudio MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) que evaluó la epidemiología de 46 centros médicos desde 1997- 2003 en 30.637 aislamientos de Enterobacterias encontró 51% de aislamientos BLEE de *K. pneumoniae* en Suramérica (16).

Resultados similares se encontraron en el 2001 en el de estudio SENTRY que investigo la prevalencia de cepas de enterobacterias productoras de BLEE, y específicamente en el caso de *K. pneumoniae* se encontró una frecuencia de 45% en aislamientos de América Latina, seguida de la región del pacifico occidental con el 25%, Europa con el 23%, Estados Unidos 8% y Canadá con el 5% (17).

En relación a Latinoamérica, pocos países cuentan con registros de vigilancia epidemiológica (18), sin embargo, existe un programa de vigilancia antimicrobiana global que derivo de la iniciativa SENTRY, el cual se encarga de monitorizar patógenos nosocomiales y comunitarios de bacteriemias, neumonía e infecciones de piel y tejidos blandos (19), y en su último reporte sobre la resistencia de Gram negativos en América Latina entre 2008-2010 que evaluó un total de 12,811 cultivos provenientes de Brasil, Argentina, Chile y México, encontraron que *Klebsiella spp* fue la tercera causa de infección de torrente sanguíneo con un 10,2%, y la cuarta de neumonía con el 10,2%; además, respecto al fenotipo BLEE el 52,7% de las especies fueron positivos de acuerdo con los criterios del CLSI (MIC  $\geq$  2 ug/mL para aztreonam y/o Ceftazidime y Ceftriaxona) con mayor frecuencia en Argentina (60.1%) seguida de Chile con el (59,2%) y Brazil (49,9%.) (20).

En Colombia estudios descriptivos encuentran resultados similares, de hecho un análisis de aislamientos de unidades de cuidado intensivo de tercer nivel realizado desde el 2001 al 2008 con un total de 21.183 cultivos positivos encontró a *K. pneumoniae* como

primer gram negativo causante de bacteriemia con un 10% en 2008, con un perfil de resistencia a cefalosporinas de tercera generación de 58.5%, 35.3%, 17.9% en 2001, 2003 y 2008 respectivamente (21).

Al revisar la epidemiología molecular se encuentra expresión combinada de TEM y SHV estos resultados derivan de la tipificación de 15 aislamientos de unidades de cuidado intensivo Colombianas, en los que también se encontró un 93,2% de producción de ceftazimidasa del tipo SHV-5 y una sensibilidad global al imipenem (21).

Diversas estrategias a nivel local han investigado la frecuencia y características de la resistencia bacteriana, específicamente el grupo GREBO (2010) realizó un estudio de 290 muestras de pacientes con bacteriemias secundarias a *Klebsiella pneumoniae* encontrando una alta frecuencia de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, cáncer y septicemia como causas de ingreso, asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la falla cardíaca, la enfermedad renal crónica como comorbilidad. En este estudio los dispositivos invasivos (94%) la cirugía previa (62%), el uso previo de antibióticos (72%) fueron los factores en común más frecuentemente encontrados con un porcentaje de 28% de aislamientos tipo BLEE.

## 1.2 Microbiología

Las especies de *Klebsiella spp* son: bacilos gram negativos, aerobios facultativos, inmóviles encapsulados que se encuentran distribuidos en el ambiente principalmente en el aire, el agua, las plantas y que también pueden colonizar superficies mucosas de mamíferos (22), las tasas de detección de dicha colonización varían con la población objeto del estudio; por ejemplo en adultos en materia fecal es de aproximadamente 3 – 5% mientras que en población infantil puede alcanzar el 100%, aumentando en el ámbito intrahospitalario, de donde se recupera a partir de muestras de material fecal en el 77% de los pacientes y hasta en un 42% de las manos de personal médico constituyéndose estos en sus principales reservorios(3)

Aunque se ha asociado a las especies *Klebsiella spp* con infecciones como las neumonía adquirida en comunidad por *K. pneumoniae*, las principales patologías reportadas son de

tipo nosocomial, principalmente en pacientes con inmunosupresión, alcohólicos o con enfermedades de base como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [7].

Entre los mecanismos identificados de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* se encuentran la modificación de porinas que produce una disminución de la permeabilidad en la membrana externa y las betalactamasas, siendo este último el más frecuente con más de 1000 enzimas descritas de este tipo (7).

Otro tipo de mecanismo de resistencia identificado es la producción de betalactamasas, enzimas que rompen el puente amida del anillo betalactámico, de esta forma el antibiótico no puede hacer su acción ya que no se une a las PBP (proteínas de unión a penicilina) (23), al respecto la evolución histórica de las mismas es muy ilustrativa ya que permite entender su perfil de acción (24): Posteriormente al uso de la ampicilina en 1960, se documentó una enzima que hidrolizaba el antibiótico, este primer aislamiento fue hecho en el hemocultivo con *E.coli* de una paciente en Grecia llamada Temoneira, por lo la cual la enzima fue llamada TEM1. Luego se descubrió una enzima relacionada la TEM-2 siendo ambas de codificación plasmídica y transferidas por conjugación (22). Posteriormente se aislaron en cepas de *Klebsiella pneumoniae* enzimas con la capacidad de hidrolizar aminopenicilinas, cefalosporinas de primera generación, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas a las que se denominó betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) las cuales son inhibidas por el clavulanato, el sulbactam y el tazobactam y no afectan las oxicefalosporinas de tercera y cuarta generación.(24).

Se entiende como en la gran mayoría de casos *Klebsiella spp* es resistente a ampicilina por la SHV-1 codificada en el cromosoma de la bacteria y ello asociado con las modificaciones que ha tenido esta enzima, la TEM1 y el surgimiento de CTX-M fueron parte de los factores determinantes en el surgimiento de numerosos tipos de BLEE que han sido transportados por plásmidos a otras especies y géneros con la consecuente expansión geográfica que se presentó posteriormente de este mecanismo de resistencia (25). Al respecto ha habido un incremento marcado en cepas productoras de estas enzimas siendo muestra de ello el aumento en la proporción de *K.pneumoniae* resistente a Ceftazidima en unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos de 1,5% en 1987, a 3.6% en 1991 y cerca del 34% en 1999 (26) .

### **1.3 Factores de riesgo para infección por *K. pneumoniae* resistente**

Los factores de riesgo para infección por *Klebsiella spp* BLEE y carbapemenasas han sido evaluados en diversos estudios con diferentes diseños, entre los que se mencionan el uso previo de antibióticos (betalactámicos y cefalosporinas de espectro extendido) (8), la estancia hospitalaria prolongada (27), el uso de catéteres venosos o urinarios, comorbilidades como la diabetes o el cáncer (27), el trasplante de células madre hematopoyéticas, la falla hepática, albúmina sérica <3g/dl, trasplantes de órgano sólido, enfermedad pulmonar, hemodiálisis crónica, infección por el VIH (28) y el tratamiento con glucocorticoides (1, 3, 8, 27, 28).

### **1.4 Factores de riesgo para mortalidad por *K. pneumoniae* resistente**

En población Europea (Italia) diversos investigadores han encontrado la edad, la duración de la hospitalización y el uso previo de antibióticos como principales factores de riesgo para mortalidad en los aislamientos BLEE, con un tratamiento inapropiado inicial en el 50% de los casos y mayor falla terapéutica 31% vs 17% (29), se puede deducir entonces que muy probablemente la infección causada por gérmenes resistentes incrementa los costos y desenlaces desfavorables, cuando se compara con la infección causada por gérmenes susceptibles (McGowan 2001) (30).

En este sentido hay múltiples factores que explican el peor pronóstico de los pacientes con infecciones por bacterias resistentes: mayor virulencia, disminución en la efectividad del tratamiento, aumento en la toxicidad del medicamento, dosis inadecuadas, retardo en el tratamiento adecuado (31)

Sin embargo si se tiene en cuenta que los pacientes con este tipo de infecciones suelen tener mayor número de comorbilidades y más edad, la asociación de causalidad exclusiva con el desenlace de la resistencia es más difícil de establecer. El manejo de los factores enunciados puede generar confusión a la hora de atribuir un desenlace a la infección por gérmenes resistentes por ello se deben generar diseños de investigación como el que realiza el presente estudio que permitan controlar variables y sesgos con el fin de evaluar el verdadero impacto de la resistencia.

Dentro de los factores pronósticos en lo que respecta a infecciones por microorganismos BLEE positivos la terapia antibiótica adecuada es uno de los mayores predictores de mortalidad, muestra de ello son los resultados obtenidos por Kang CI quien estudio 133 pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* BLEE encontrando que la administración de una cefalosporina de amplio espectro (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidime) como terapia definitiva aumenta el riesgo de mortalidad [OR 9,18 (1,55-54,5)  $p \leq 0.015$ ] (Kang 2004)

Varios estudios han analizado el pronóstico en pacientes con infecciones por *Klebsiella spp*, en este sentido una cohorte retrospectiva que incluyo 309 pacientes con bacteriemia adquirida en la comunidad encontró que el antecedente de neoplasia aumentaba el riesgo de mortalidad con [OR = 35.48; 95% (CI = 2.54-495.57)  $p = 0.008$ ] además de la presentación con falla respiratoria, y la condición del paciente con correlación con mayor APACHE (32), Sin embargo en lo que respecta a infecciones por microorganismos BLEE positivos la terapia antibiótica adecuada es uno de los mayores predictores de mortalidad, muestra de ello son los resultados obtenidos por Kang CI quien estudio 133 pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* BLEE encontrando que la administración de una cefalosporina de amplio espectro (cefotaxima,

ceftriaxona, ceftazidime) como terapia definitiva aumenta el riesgo de mortalidad [OR 9,18 (1,55-54,5)  $p \leq 0.015$ ], siendo esta de 12,9% para carbapenemicos y 26,9% para cefalosporinas más aminoglucósido. Otros factores de independientes de mortalidad incluyen neutropenia OR [9.03 (1.24–65.97)  $p \leq 0.03$ ], peritonitis [10.25 (1,26-83,2)  $p \leq 0.029$ ] presentación con choque séptico y aumento del APACHE [1,44 (1,11 -1.87)  $p \leq 0.006$ ] (4).

Los resultados anteriores son similares a los obtenidos en un estudio prospectivo de pacientes con Bacteremia por *Klebsiella p*, realizado en Sur África, Australia, Argentina, Estados Unidos y Turquía que incluyo 85 aislamientos, donde se encontró una disminución de la mortalidad a 14 días con el uso de carbapenemicos: 4,8% contra 27,6 % al usar otros antibióticos [OR 0.2 (0,04-0.8)  $p = 0.19$ ] esta diferencia se mantuvo hasta los 28 días de seguimiento, siendo la eficacia del carbapenemico en monoterapia



significativamente superior a las quinolonas (ciprofloxacina), cefalosporinas y betalactámicos (piperacilina tazobactam) los que tuvieron una mortalidad del 36,4%, 40% y 50% respectivamente(33).

En Colombia una cohorte retrospectiva realizada en el Hospital San Vicente de Paul con 243 aislamientos de *K.pneumoniae* que incluyó muestras de todo tipo de origen, encontró una frecuencia de 34% de cepas resistentes con fenotipo BLEE siendo predictores de mortalidad el antecedente de neoplasia, la necesidad de ventilación mecánica, la enfermedad pulmonar crónica la enfermedad cardiovascular crónica, la presencia de bacteriemia y necesidad de ingreso a uci. Sin embargo el fenotipo de resistencia no constituyó un factor pronóstico independiente (34).

Aunque en los estudios previamente expuestos es muy probable que los betalactámicos se usaran como opción de tratamiento por informes de susceptibilidad de laboratorio, la falla terapéutica se puede explicar por el efecto inóculo, el que consiste en un aumento la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) con el mayor número de bacterias *in vivo*, esto ha sido reportado con el uso de Ceftriaxona, Cefotaxima y cefepime (35) .



## **2. Materiales y métodos**

### **2.1 Objetivos del Estudio**

#### **2.1.1 Objetivo general**

Determinar los factores de riesgo que aumentan la mortalidad en pacientes con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación de hospitales de la red Distrital de prestadores de servicios de salud públicos y privados.

#### **2.1.2 Objetivos Específicos**

1. Caracterizar los pacientes con bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación.
2. Determinar la mortalidad cruda y atribuible a la infección del torrente sanguíneo en pacientes con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación
3. Determinar si las comorbilidades son factores asociados a mortalidad cruda y atribuible en pacientes con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación de hospitales de la red Distrital de prestadores de servicios de salud públicos y privados.
4. Evaluar el impacto del tratamiento antibiótico empírico inadecuado en la mortalidad cruda y atribuible en pacientes con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación.

## 2.2 Diseño:

Estudio de cohorte retrospectiva, multicentrico.

### Tipo de Estudio:

Descriptivo, con componente analítico

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística multilínea de los resultados obtenidos del estudio de cohorte retrospectiva “Impacto clínico y económico de la resistencia bacteriana en hospitales de la red distrital 2008”. Este último consistió en una cohorte histórica donde se recogió información retrospectiva de pacientes con bacteriemia por diferentes microorganismos seleccionando para el presente estudio los datos correspondientes a pacientes con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación

## 2.3 Población

### 2.3.1 Universo de estudio

El universo corresponde a todos los pacientes con aislamientos con crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación en una muestra de sangre.

### 2.3.2 Población

Corresponde a 69 Pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación que forman parte de 873 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en sangre recolectados de pacientes de todas las edades en servicios de cuidado intensivo durante el periodo (enero 2005 a diciembre de 2007) en hospitales de Bogotá. Esta cohorte contiene información de 19 hospitales de instituciones públicas y privadas; las bacteriemias causadas por un único germen *Klebsiella pneumoniae* con información clínica completa fueron registradas.

### Procedimientos Microbiológicos:

Las diferentes instituciones hospitalarias pertenecían al sistema de vigilancia de resistencia

bacteriana, tenían completa la información correspondiente al periodo de estudio, contaban con al menos una UCI, disponían de pruebas de confirmación los perfiles de resistencia a cefalosporinas de tercera generación con Vitek® (Biomérieux ) o Microscan® (Siemens.) Se usaron los criterios del CLSI de la época 2009(36). Los antimicrobianos evaluados fueron amikacina, gentamicina, cefepime, ceftazidime, piperacilina-tazobactam, ciprofloxacina, levofloxacina, imipenem, meropenem y aztreonam. Los aislamientos que mostraban susceptibilidad intermedia fueron considerados resistentes.

En el anexo 1 se incluyen las instituciones que participaron en la recolección de datos.

### 2.3.3 Criterios de Selección de pacientes Inclusión:

- Pertenecientes a la población de usuarios hospitalarios de las instituciones seleccionadas.
  - Pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación (aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* al menos en un hemocultivo durante un periodo de hospitalización).
  - Pacientes con bacteriemia clínicamente significativa, definida como el aislamiento de dos hemocultivos con el mismo microorganismo en un periodo de 48 horas o el aislamiento del germen en cuestión en una ocasión asociado a la presencia signos o síntomas de infección que no puedan ser explicados por la presencia de otro microorganismo (Horan 2008). Se consideran signos de infección:
    - Temperatura mayor a 38,3° C
    - Temperatura menor a 36° C
    - Escalofríos
  - Tipificación con prueba de susceptibilidad en automatizado Vitek que incluya reporte de resistencia a la Ceftazidima (perfil potencial BLEE)
  - Edad >15 años
- ⇒ **Criterios de exclusión :**
- Bacteriemias poli microbianas: al menos un germen distinto al aislamiento de importancia en el mismo hemocultivo, incluidos los microorganismos contaminantes (ver criterios anexos)
  - No disponibilidad de registro clínico legible.

- Aislamiento correspondiente a un paciente ya incluido en la cohorte con el mismo microorganismo (segundo aislamiento del mismo germen).

### **2.3.4 Conflictos de interés:**

Los autores del presente trabajo no declaran conflictos de interés de ningún tipo.

### **2.3.5 Consideraciones Éticas**

Se trata de un estudio sin riesgo según la resolución 8430 de 1993; por lo que no requiere consentimiento informado. Los datos de la historia clínica se manejarán de forma confidencial sin identificación personal, no se realizará ninguna intervención sobre los pacientes, ni modificación en la conducta terapéutica al tratarse de un estudio retrospectivo. Los registros médicos se manejarán de forma codificada con el fin de impedir la identificación de pacientes, en el mismo sentido.

Todas las instituciones participantes aprobaron el protocolo de investigación a través de los comités de ética e investigación institucionales o quien hiciera sus veces

### **2.3.6 Variables analizadas**

Las variables incluidas intentan caracterizar la información clínica y microbiológica de los pacientes.

- Identificación de los pacientes
- Edad.
- Información demográfica : Sexo, Sistema de aseguramiento,
- Antecedentes generales
  - Severidad de la enfermedad:: Índice de apache
- Antecedentes relacionados con la Hospitalización
  - Fecha de ingreso hospitalización
  - o 2: Materiales y Métodos
  - Estancia en UCI previa
  - Fecha de ingreso a UCI
- Comorbilidades:
  - Índice de Charlson

- Inmunosupresión: Existencia de alguna condición comorbida que genere alteración en el estado inmune del paciente
- Definición de la bacteriemia :
  - Bacteriemia Clínicamente significativa: Aislamiento de dos hemocultivos con el mismo microorganismo en un periodo de 48 horas o el aislamiento del germen en cuestión en una ocasión asociado a la presencia signos o síntomas de infección que no puedan ser explicados por la presencia de otro microorganismo (Horan 2008).
  - Bacteriemia nosocomial: Infección del torrente sanguíneo en la que el tiempo entre la entrada al hospital y la orden del cultivo en la cual fue aislada el microorganismos es superior a 48 horas o el paciente que ingresa remitido de otros centros hospitalarios (completando en la estancia total más de 48 horas).
  - Bacteriemia de origen en UCI : Infección del torrente sanguíneo en la cual, el tiempo entre la entrada a la UCI y la orden del cultivo en la cual fue aislada el microorganismos es superior a 48 horas o paciente que ingresa remitido de otra UCI (completando en la estancia total más de 48 horas)
- Eventos durante la hospitalización (Desenlaces)
  - Mortalidad: Se consideró atribuible directamente al germen si el paciente registra signos y síntomas de sepsis por la bacteriemia en los 7 días previos a la fecha de la muerte y no existe otra causa clara de muerte o si el paciente tiene una infección activa por el germen en otra localización en el momento de la muerte y no existe otra causa clara de muerte (Carmeli 1999).
  - Mortalidad atribuible probablemente: Se considera de este tipo cuando existe una bacteriemia durante la hospitalización sin otra causa de muerte aparente (Cosgrove 2001, 2005). Esta variable se calificó en un comité ad hoc que cuente con participación de representantes de la institución de origen.
    - Estancia hospitalaria
      - Información microbiológica

- Tratamientos previos (antibioticoterapia)
- Tratamiento farmacológico para las infecciones clínicamente significativas
- Duración del tratamiento
- Tratamiento empírico Antibiótico(s) administrado(s) como terapia inicial previo al conocimiento del cultivo

En el anexo se especifica de forma explícita como se midieron y tabularon estas variables.

## 2.4 Metodología de Análisis:

El análisis de la información recolectada se ejecutó mediante los siguientes componentes

### 2.4.1 Análisis descriptivo

Se realizó en la base de datos en Microsoft Excel (Microsoft Office®, EE.UU), eliminando número de identificación y reemplazándolo por sistema de auto numeración para mantener confidencialidad del paciente, se tomaron criterios de estudio determinados en el presente documento para el análisis posterior. El plan de análisis contemplo el uso de estadísticos descriptivos, dentro de las cuales se aplicaron frecuencias absolutas y relativas a las variables categóricas y ordinales. En el caso de las variables numéricas se emplearon las medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis entre variables se realizó de la siguiente manera:

-Variables categóricas se realizó la prueba de Chi al cuadrado o la prueba exacta de Fisher en caso de que no se cumplieran los requerimientos para la prueba de Chi cuadrado.

-Variables continuas con distribución normal se comprobó el supuesto de normalidad mediante la prueba de kormogolov smirnoff o shapiro wilk con un nivel de significancia de  $p < 0.05$ .

### 2.4.2 Modelo multivariado y de supervivencia

- Se realizó un modelo multivariado de regresión logística no paramétrico para evaluar aquellos factores de riesgo que en el análisis univariado fueron



identificados como predictores de mortalidad con una  $p < 0.05$  estadísticamente significativa, con el objetivo de controlar las variables de confusión, se utilizó el método introductorio hacia atrás. Se evaluó el ajuste del modelo con la bondad de Hosmer – Lemeshow.

- Se realizó además análisis de supervivencia, siendo mortalidad por cualquier causa a ciento veinte días el desenlace principal. Se calcularon las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para cada grupo de exposición y se compararon con una regresión de Cox univariada para datos pareados.

#### Programas utilizados para análisis de datos

Los resultados se procesaron en el software Microsoft Excel® (EE.UU), además se usó el paquete estadístico STATA versión 12.0 (Stata, EE.UU) registrado por la universidad Nacional.



## 3.Resultados

### 3.1 Características generales

De 873 pacientes incluidos en la cohorte inicial de infecciones del torrente sanguíneo, 290 cursaron con infección por *K. pneumoniae* y 69 cursaron con bacteriemia por este microorganismo resistente a cefalosporinas de tercera generación como aislamiento único.

De los 290 pacientes con bacteriemia por *K.pneumoniae*, 69 pacientes cumplieron con el criterio de resistencia a cefalosporinas de tercera generación. De éstos 35 (50,7%) fueron hombres, la edad promedio fue de 6 años (rango entre 17 y 96), la estancia promedio fue de 29 días (rango entre 1 y 116).

En total 64 (92,8%) de los casos tenían origen asociado al cuidado de la salud y 57 (82,6%) se encontraban en la UCI en el momento de identificación de la bacteriemia. Se encontró registro de foco de la infección del torrente sanguíneo en 54 (78,3%) pacientes siendo el más frecuente la neumonía con 19,6% (14 pacientes), seguido de la infección del sitio quirúrgico 18,2% (13 pacientes), el catéter venoso central con 15,9% (11 pacientes), la infección del tracto urinario 12,6% (9 pacientes), la infección gastrointestinal 4,2% (3 pacientes) y finalmente la infección de piel y tejidos blandos 2,8% (tabla 1). El 18,8% de los pacientes recibió tratamiento para la erradicación del foco (ej. pleurectomía, lavado de sitio quirúrgico, retiro de catéter, remoción de prótesis), ya que en el 79,7% de los casos no era susceptible de retiro.

Entre las comorbilidades más frecuentes se encontró la inmunosupresión en 27 pacientes (39.1%), seguida de la EPOC (27.5%) y la falla cardíaca (23.2%) (tabla 1), 17,4% había recibido tratamiento antibiótico previo a la hospitalización, el 47,8% requirió cambio de terapia antibiótica posterior al resultado de los hemocultivos y solo el 43,5% tuvo una terapia inicial apropiada, 66% tenían un antecedente quirúrgico previo a la bacteriemia, 39% tenía estancia previa en UCI y 31,9% tuvo una hospitalización anterior. 94,2% de los pacientes tenían un catéter de acceso central, 78,3% un dispositivo en la vía urinaria y 76,8% un tubo para

ventilación mecánica, 20,3% un tubo de tórax, 10,1% drenes intraabdominales y 2,9% derivaciones del sistema nervioso central. Tabla 1

**Tabla 1.** Factores de riesgo asociados a mortalidad por bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación. **MUERTE**

| Variable positiva                            | Total N (%) | Si (N=42) | No (N=27) | p                 |
|--|-------------|-----------|-----------|-------------------|
| Edad mayor de 65 años (Media 61 +-18)        | 21 (30,43)  | 11        | 10        | 0,933*            |
| Género masculino                             | 35 (50,7)   | 18        | 17        | 0,103*            |
| Foco primario identificado                   | 54 (78,3)   | 30        | 24        | 0,210*            |
| Antecedente de falla cardíaca                | 16 (23,2)   | 13        | 3         | 0,057*            |
| Antecedente de ACV                           | 5 (7,24)    | 4         | 1         | 0,098**           |
| Antecedente de EPOC                          | 19 (27,5)   | 14        | 5         | 0,079*            |
| Antecedente de diabetes sin órgano blanco    | 9 (13,04)   | 4         | 5         | 0,279*            |
| Antecedente de de diabetes con órgano blanco | 6 (8,69)    | 3         | 3         | 0,568**           |
| Antecedente de tumor sin metástasis          | 4 (5,79)    | 3         | 1         | 0,551**           |
| Antecedente de tumor con metástasis          | 1 (1,44)    | 1         | 0         | 0,419**           |
| Antecedente de Enfermedad Renal Crónica      | 11 (15,94)  | 5         | 6         | 0,253*            |
| Antibiótico previo a la hospitalización      | 12 (17,4)   | 9         | 3         | 0,498*            |
| Cambio de terapia antibiótica                | 33 (47,82)  | 19        | 14        | 0,762*            |
| Antibiótico inicial apropiado                | 30 (43,48)  | 15        | 15        | 0,252*            |
| Dispositivo invasivo previo a bacteriemia    | 68 (98,5)   | 42        | 26        | 0,209*            |
| Cirugía previa a bacteriemia                 | 46 (66,67)  | 27        | 19        | 0,601*            |
| Falla Orgánica Múltiple                      | 27 (39,13)  | 24        | 3         | <b>&lt;0,001*</b> |
| Erradicación de foco                         | 13 (18,84)  | 3         | 10        | 0,07*             |
| Hospitalización previa                       | 22 (31,88)  | 16        | 6         | 0,314*            |
|  | 27          |           |           |                   |
| Inmunosupresión                              | (39,13)     | 20        | 7         | 0,072*            |
| Requerimiento de inotropia                   | 35 (50,72)  | 27        | 8         | <b>0,009*</b>     |
| Sepsis severa                                | 51 (73,91)  | 37        | 14        | <b>0,001*</b>     |
| Choque séptico                               | 35 (50,72)  | 27        | 8         | <b>0,001*</b>     |
| Dispositivo intravascular                    | 65 (94,2)   | 39        | 26        | 0,551*            |
| Dispositivo en vía urinaria                  | 54 (78,3)   | 35        | 19        | 0,203*            |
| Dispositivo en cavidad torácica              | 14 (20,3)   | 7         | 7         | 0,351*            |
| Dispositivo en vía aérea                     | 53 (76,8)   | 33        | 20        | 0,666*            |
| APACHE mayor a 17                            | 66 (95,6)   | 41        | 25        | <b>0,027*</b>     |
| Índice de Charlson mayor a 5                 | 30 (43,48)  | 17        | 13        | <b>0,028*</b>     |

\* Prueba de ji al cuadrado

\*\* Estadístico de Fisher

### 3.2 Perfil de Resistencia:

Se evaluó además la frecuencia de resistencia a antibióticos diferentes a las cefalosporinas de tercera generación que expresaban todas las cepas. Se encontró resistencia a la piperacilina tazobactam y los amino glucósidos en más de la tercera parte de los aislamientos como se observa en la (Tabla 1)

**Tabla 2 Perfil de Resistencia**

| <b>Antibiótico</b>      | <b>Frecuencia Resistencia</b> |
|-------------------------|-------------------------------|
| Piperacilina Tazobactam | <b>58%</b>                    |
| Gentamicina             | <b>46,4%</b>                  |
| Ciprofloxacina          | <b>36,2%</b>                  |
| Amikacina               | <b>33,3%</b>                  |
| Meropenem               | <b>2,9%</b>                   |
| Ertapenem               | <b>1,4%</b>                   |
| Imipenem                | <b>1,4%</b>                   |

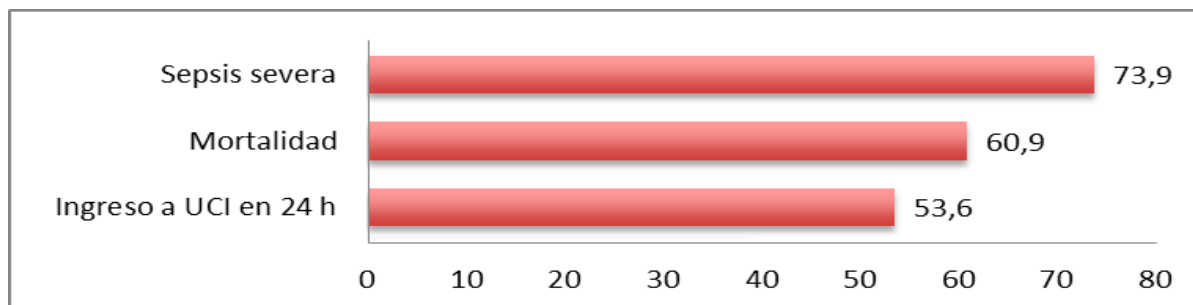
### 3.3 Tratamiento Antibiótico

Se encontró registro en 63 pacientes de tratamiento antibiótico empírico, este se inició en promedio 0.8 días después de tomados los hemocultivos (IC 95%, 0,44-1.17). El tratamiento antibiótico empírico utilizado con mayor frecuencia fueron los carbapenémicos con un 34,9% (22 pacientes), la piperacilina tazobactam con 12,6% (8 pacientes) y el cefepime 12,6% (8 pacientes). Otros antibióticos se usaron con una frecuencia de 39.68% (25 pacientes).

### 3.4 Desenlaces

La mortalidad secundaria a la infección del torrente sanguíneo por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación encontrada fue elevada con un 60,9%, el ingreso a UCI en las primeras 24 horas fue necesario en el 53,4% de los pacientes y presentaron sepsis severa un 73,1%. (Figura 1). Al evaluar la mortalidad según el tratamiento antibiótico empírico se encontró un 54% para el grupo de los carbapenémicos, un 66% para la piperacilina tazobactam, un 62,5% para el cefepime y finalmente un 63,3% para los otros antibióticos.

**Figura 1 Desenlaces**



### 3.5 Factores asociados a mortalidad

En el modelo de análisis bivariado la presencia de falla orgánica múltiple, el requerimiento de inotropia, al igual que la presentación clínica con sepsis severa fueron factores asociados a mortalidad con significancia estadística (Tabla 3). De igual forma el puntaje de APACHE con un punto de corte mayor o igual a 17 puntos, y el índice de Charlson con un puntaje mayor a 5 (Tabla 4).

**Tabla 3 Factores asociados a mortalidad en Análisis bivariado**

|                                   | Muerte    |           | Odds Ratio  | IC 95%          | p             |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-------------|-----------------|---------------|
|                                   | Si        | No        |             |                 |               |
| <b>Falla orgánica múltiple</b>    | <b>24</b> | <b>3</b>  | <b>10,7</b> | <b>2,8-41</b>   | <b>0.0001</b> |
| <b>Requerimiento de Inotropia</b> | <b>27</b> | <b>8</b>  | <b>5,2</b>  | <b>1,7-15.6</b> | <b>0.0023</b> |
| <b>Sepsis severa</b>              | <b>37</b> | <b>14</b> | <b>6,9</b>  | <b>2,1-2,28</b> | <b>0,0008</b> |

**Tabla 4 Índices asociados a Mortalidad**

|                                 | Muerte    |           | p            |
|---------------------------------|-----------|-----------|--------------|
|                                 | Si        | No        |              |
| <b>Apache II &gt; 17</b>        | <b>41</b> | <b>25</b> | <b>0,027</b> |
| <b>Índice de Charlson &gt;5</b> | <b>17</b> | <b>13</b> | <b>0,028</b> |

A partir del análisis bivariado se seleccionaron 6 variables como punto de partida para la regresión, las variables que se introdujeron fueron falla orgánica múltiple, sepsis severa, choque séptico, inmunosupresión, índice de APACHE y escala de Charlson. El modelo de regresión logística binomial encontró la falla orgánica múltiple y la sepsis grave como factores asociados a mortalidad en pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* (tabla 5). La prueba de bondad del ajuste mediante el estadístico de Hosmer-Lemeshow no obtuvo ninguna significación estadística ( $p=0,945$ ).

**TABLA 5. Ajuste a modelo multivariado de factores asociados a mortalidad por bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación**

| Variable                     | MODELO BIVARIADO |              | MODELO MULTIVARIABLE |                 |
|------------------------------|------------------|--------------|----------------------|-----------------|
|                              | OR crudo         | IC 95%       | ORA                  | IC 95% ajustado |
| Falla Orgánica Múltiple      | 10,67            | 2,77 – 41,02 | 5,02                 | 1,07 – 23,56    |
| Requerimiento de inotropia   | 5,22             | 1,75 – 15,68 | -                    | -               |
| Sepsis severa                | 6,87             | 2,07 – 22,83 | 5,21                 | 1,13 – 24,01    |
| Choque séptico               | 5,83             | 1,97 – 17,23 | 0,91                 | 0,16 – 5,24     |
| Inmunosupresión              | 2,59             | 0,91 – 7,44  | 2,93                 | 0,72 – 11,86    |
| APACHE mayor a 17            | 2,27             | 1,11 – 6,32  | 1,25                 | 0,32 – 4,79     |
| Índice de Charlson mayor a 5 | 3,14             | 1,09 – 9,01  | 3,77                 | 0,83 – 17,07    |

Ahora bien en el modelo de supervivencia acumulada reiteradamente la presencia de falla orgánica múltiple y el choque séptico fueron factores asociados a mortalidad en el seguimiento a 120 días con un HR de 3,8 (2,0 -7,3)  $p < 0,005$  y 2,85 (1,6-4,9)  $p < 0,001$  respectivamente. (Figura 2 )

**Figura 2. Falla orgánica múltiple y mortalidad a 120 días**

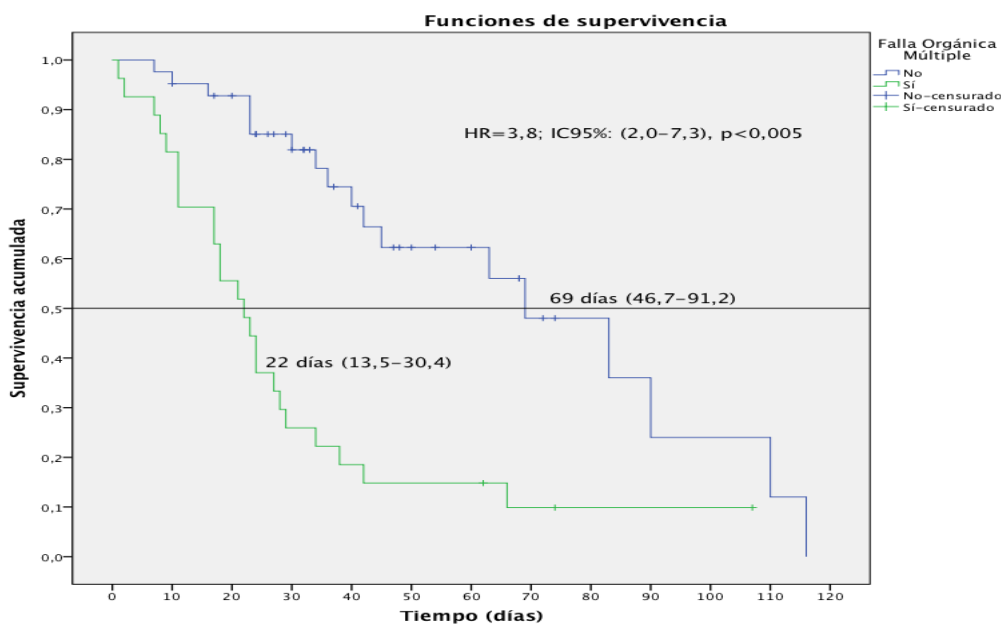
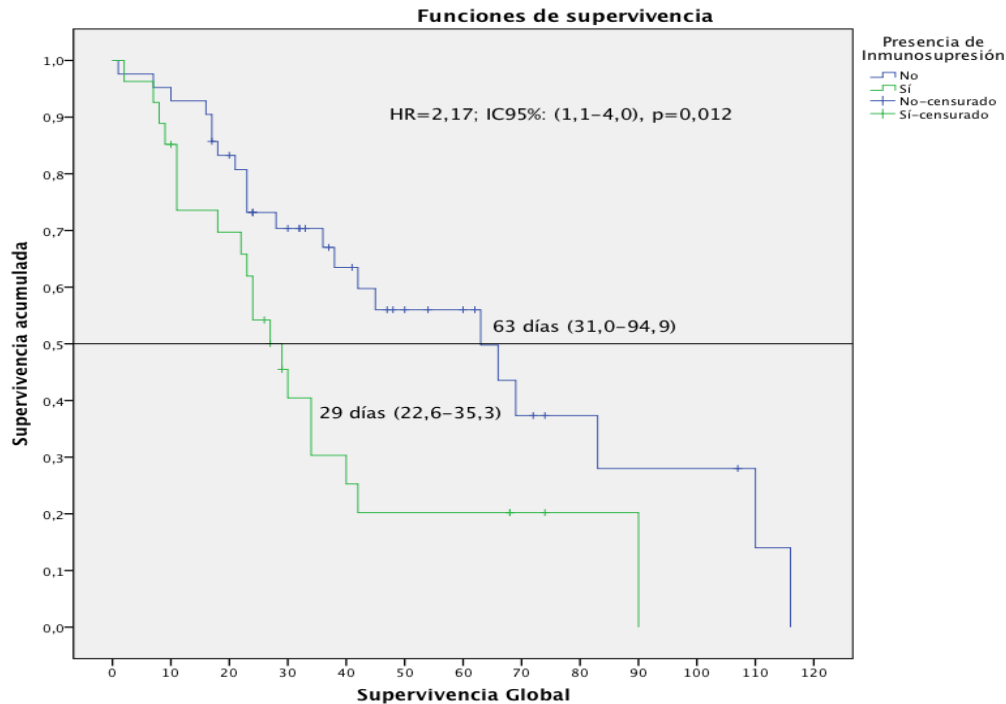




Figura 3 Inmunosupresión y Mortalidad a 120 días.



Se encontró además que el cambio de terapia antibiótica luego de conocer los resultados del antibiograma disminuye el riesgo de morir en un 48% a los 120 días HR 0,52(0,27-0,98 IC 95%). Siendo este un factor protector para la mortalidad en pacientes con infección del torrente sanguíneo por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación Sin embargo el tratamiento antibiótico adecuado no disminuyó la mortalidad. Otro factor identificado en el modelo de supervivencia fue el antecedente de inmunosupresión (figura 3)



## 4. Discusión

En el presente estudio se encontraron diferentes factores asociados a mortalidad: FOM, necesidad de inotropia, sepsis severa, inmunosupresión y cambio de tratamiento antibiótico. Estas variables pueden ser agrupadas como variables relacionadas al estado crítico del paciente (FOM, presentación como sepsis grave, APACHE, necesidad de inotropía), con factores predisponentes del paciente para la infección o complicaciones (inmunosupresión) y como variables dependientes de las intervenciones (cambio de terapia antibiótica en las primeras 72 horas).

Nuestros datos confirman los datos de investigadores previos con respecto a la importancia del estado crítico del paciente al identificar la infección de torrente sanguíneo. En el trabajo de Kang y cols (4) el requerimiento de inotropia también fue un factor asociado a mortalidad con un impacto muy grande, al igual que el índice de APACHE, el cual muestra un aumento en la mortalidad por cada punto incremental. Estos hallazgos enfatizan la importancia de hacer una valoración completa del paciente que permita clasificar el grado de severidad del estado fisiológica del pacientes en respuesta a la infección. Otros índices de gravedad también se han asociado con mayor mortalidad al ser marcadores de disfunción orgánica o sistémica. Este es el caso del estudio de Ferrández que encontró que el índice de gravedad SAPS II mayor a 30 se asociaba con mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido.(37). Este mismo trabajo identifico el ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) como un predictor de mortalidad de similar magnitud (37) al igual que el estudio de Chopra y col que incluyo pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli* (38).

En cuanto a las comorbilidades, la inmunosupresión fue la única asociada con mortalidad. Este hallazgo no ha sido reportado en otros artículos de la literatura, aunque otros autores han identificado la diabetes mellitus, las neoplasias (39), la enfermedad renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (40) y la cirrosis (41) como factores predisponentes de mal desenlace. Sin embargo nuestra definición de inmunosupresión fue bastante amplia, incluyendo pacientes con uso de esteroides, cáncer activo o en quimioterapia, diabetes, sida y otros. A diferencia de otros análisis en este estudio las neoplasias fueron menos frecuentes; 13% en comparación con 35% en el estudio de Tseng (32) y 58% Perianes-Díaz y cols (42).

Otros marcadores del estado previo del paciente, como el índice de Charlson no se asoció con un incremento en la mortalidad, aunque en el estudio de [Frakking](#) y col si se encontró asociación con el desenlace fatal a 30 días en pacientes con infección del torrente sanguíneo por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Enterobacter cloacae* con producción de betalactamasas de espectro extendido (43). Este índice también se asoció con mortalidad en el trabajo de Tsui et al realizado en Taiwan que incluyo infecciones del torrente sanguíneo causadas por *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas tipo AmpC o de espectro extendido (44).

De las variables dependientes del tratamiento la única relacionada con la mortalidad en este estudio fue el cambio del antibiótico una vez conocido el resultado del antibiograma. Al respecto, el trabajo realizado por Kang y cols encontró que el tratamiento antibiótico definitivo con una cefalosporina de amplio espectro fue un factor asociado a aumento de la mortalidad en pacientes con infección del torrente sanguíneo por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación (4). De igual forma en el estudio de Deverick que incluyo pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a ceftazidime se encontró que la demora en más de 72 horas de instaurar un tratamiento antibiótico efectivo se asociaba con mayor mortalidad

(45). Resultados similares fueron hallados en el trabajo de Du y col donde el tratamiento antibiótico inapropiado estuvo significativamente asociado al desenlace fatal en pacientes con infección por *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE (46). Es de anotar que la frecuencia de uso empírico de carbapenémicos fue relativamente baja en nuestro estudio

El hallazgo de que el tratamiento antibiótico adecuado empírico no se asociara con menor mortalidad, pero que el cambio del mismo una vez conocido el antibiograma si, puede ser secundario a la muestra limitada, o a variables de confusión que afectan el desenlace de mortalidad, es decir: los pacientes a los que se les cambio el antibiótico pudieron contar con una atención médica más estricta, ingreso a uci más temprano, detección de la sepsis precozmente, reanimación guiada por metas. Sin embargo el diseño del presente trabajo no permite establecer lo anterior. Otra interpretación sugeriría que la falta de asociación a la mortalidad en pacientes con terapia inapropiada puede deberse a que aquellos pacientes con cambio de antibiótico en las siguientes 72 horas, aún encuentren beneficio para este uso del antibiótico. Aun así, los resultados de esta cohorte aumentan el interés en el establecimiento de un tratamiento empírico o definitivo adecuado. En las iniciativas dirigidas a este objetivo se encuentra la elección del esquema antibiótico basado por el perfil de susceptibilidad de forma temprana mediante estrategias como el e-test sin esperar la identificación del microorganismo, esto ha demostrado disminuir días de uso de antibiótico, días de fiebre, costos y días de estancia en uci, aunque en otro tipo de infecciones diferentes a la bacteriemia como la neumonía asociada a ventilación mecánica (47).

La mortalidad asociada a la infección del torrente sanguíneo por *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación fue muy elevada, mayor a la reportada en otros estudios en Perú ( 44,7%), España (33,3%) o Corea (31,8%) (10). Las razones por las que posiblemente los pacientes pudieren tener una mayor mortalidad, incluyen probablemente la estancia en UCI y pobre estado al

inicio del tratamiento y baja frecuencia de tratamiento apropiado. Adicionalmente, se encontró una alta frecuencia de bacteriemia de origen pulmonar, mientras que en Perú se identificó con mayor frecuencia foco urinario(48) al igual que en España (49) y en Corea foco abdominal (4). Adicionalmente, una buena parte de la literatura sobre infecciones del torrente sanguíneo incluye al mismo tiempo pacientes con aislamientos de *E.coli* y *Klebsiella spp.* lo cual podría explicar las diferencias.

Las limitaciones del presente trabajo incluyen el hecho de que el diseño corresponda a un sub-análisis de un estudio mayor, lo cual restringe la realización de conclusiones al tratarse de una muestra por conveniencia; por otra parte la recolección de datos de historias clínicas favorece el sesgo de información al depender los resultados de los registros. Adicionalmente el estudio se realizó antes de los cambios en los puntos de corte por parte del CLSI para las cefalosporinas de tercera generación. Aunque estudios posteriores muestran que estos cambios tienen un menor impacto para los aislamientos de *Klebsiella spp.*, no se conoce con precisión el impacto de los nuevos puntos de corte sobre la mortalidad en este tipo de aislamientos (50)

### **Conclusiones**

Dada la mortalidad mayor al 50% para los pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación, se requiere un conocimiento adecuado de los factores de riesgo para gérmenes resistentes por parte del clínico con el fin de instaurar un tratamiento empírico adecuado, así como de técnicas de laboratorio que permitan identificar la resistencia antimicrobiana, dado que el cambio de antibiótico ha sido el único factor modificable que tiene impacto directo sobre la mortalidad.

mencionados, el diseño metodológico del presente trabajo no permite establecer la causa para esta baja efectividad en el tratamiento empírico. Sin embargo es preocupante que en el contexto de este grupo de pacientes con un porcentaje

---

importante de origen de la infección en UCI (82,6%), cirugía previa (66%) e infección nosocomial (92,8%) no se cuente con un criterio clínico estandarizado para la elección del tratamiento antibiótico empírico.

Para terminar es necesario mencionar algunas limitaciones del presente trabajo, en primera instancia el hecho de que corresponda a un sub análisis de un estudio mayor restringe la realización de conclusiones al tratarse de una muestra por conveniencia. Por otra parte la recolección de datos de historias clínicas favorece el sesgo de información al depender los resultados de los registros adecuadamente y completamente realizados. De igual forma la inclusión de cepas con un perfil fenotípico de resistencia a cefalosporinas de tercera generación sin una prueba confirmatoria que permitiera evaluar el mecanismo de resistencia y eventualmente comprobar la producción de betalactamasas de espectro extendido, dificulta la generalización posterior de los datos. Sin embargo se debe aclarar que las anteriores limitaciones corresponden en su mayoría al diseño metodológico propio de la cohorte inicial.





## **5. Conclusiones y recomendaciones**

### **5.1 Conclusiones**

La bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación es una entidad altamente letal y mórbida, con frecuente requerimiento de ingreso a UCI que requiere una rápida atención, identificación y manejo. En los pacientes con presentación clínica severa entendida como choque séptico, disfunción orgánica múltiple e inmunosupresión se incrementa el riesgo de mortalidad. Para lo anterior índices como el APACHE o el de Charlson pueden orientar al clínico para un análisis estratificado que permita evaluar completamente la condición de diferentes órganos y sistemas y la presencia de comorbilidades respectivamente, con lo cual se oriente la atención médica hacia los pacientes más vulnerables y en riesgo de muerte. En este sentido el cambio de tratamiento antibiótico es un factor que reduce la mortalidad.

### **5.2 Recomendaciones**

Dada la mortalidad mayor al 50% para los pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación, se requiere un conocimiento adecuado de los factores de riesgo para gérmenes resistentes por parte del clínico con el fin de instaurar un tratamiento empírico adecuado como la medida más sencilla disminuir mortalidad.

Finalmente en pacientes con factores de riesgo se deben mejorar las medidas de prevención de la infección



# Anexos

**Tabla 1. Definición de variables**

| Grupo                     | Nombre variable                      | Definición   | Valores potenciales   |
|---------------------------|--------------------------------------|--|---|
| Demográficas              | Identificador                        | Número consecutivo asignado a cada paciente para su posterior identificación   | (1-1350)  |
| Demográficas              | Documento de identificación          | Número de cédula o registro civil según corresponda a la edad del paciente   | CC  |
| Demográficas              | Historia Clínica                     | Número asignado dentro del consecutivo de las historias clínicas   | HC  |
| Demográficas              | Paciente                             | Iniciales del paciente   | Iniciales de los nombres y apellidos del paciente (6 caracteres)                  |
| Demográficas              | Institución                          | Código alfa-numérico asignado a cada institución: número de dos dígitos  | Código institución (3 caracteres)   |
| Demográficas              | Sistema de aseguramiento             | Pertenencia a alguno de los siguientes regímenes de aseguramiento  | Subsidiado 1, Contributivo 2, Prepagado 3, Vinculado 4                            |
| Demográficas              | Pagador                              | Nombre del asegurador al que pertenece el paciente: EPS, ARS o Particular  | Nombre asegurador (15 caracteres)   |
| Demográficas              | Sexo                                 | Sexo del paciente según información contenida en los datos de identificación de la HC  | Mujer 0, Hombre 1   |
| Personales y Antecedentes | Fecha de nacimiento                  | Fecha de nacimiento registrada en HC, permite calcular edad al momento de hospitalización  | dd/mm/aaaa  |
| Personales y Antecedentes | Fecha de ingreso hospitalización     | Fecha de ingreso a la institución  | dd/mm/aaaa  |
| Personales y Antecedentes | Fecha de egreso hospitalización      | Fecha de salida de la institución, punto de finalización de la estancia hospitalaria   | dd/mm/aaaa  |
| Personales y Antecedentes | Estancia en UCI previa               | Reporte en la HC de al menos un día de hospitalización en una Unidad especializada de Cuidado Intensivo, Intermedios, Quemados, Diálisis o Coronarios durante la hospitalización o en los antecedentes en las 6 semanas previas al ingreso | Si=1, No=0  |
| Personales y Antecedentes | Fecha de ingreso a UCI               | Fecha de ingreso a la UCI, aplica para los pacientes que tuvieron estancia en UCI durante la hospitalización   | dd/mm/aaaa  |
| Personales y Antecedentes | Fecha de egreso de UCI               | Fecha de salida de la UCI, aplica para los pacientes que tuvieron estancia en UCI durante la hospitalización   | dd/mm/aaaa  |
| Personales y Antecedentes | Tipo de UCI de la estancia           | Tipo de Unidad en la cual estuvo el paciente. (Opción de respuesta múltiple)   | 1 = Cuidado Intensivo, 2 = Intermedios, 3 = Quemados, 4 = Diálisis 5 = Coronarios |
| Personales y Antecedentes | Diagnósticos de infección al ingreso | Impresión diagnóstica de algún proceso infeccioso al ingreso y su correspondiente código CIE-10 (máximo 3 diagnósticos)  | Cada diagnóstico (8 caracteres)   |

|                           |   |  |  |
|---------------------------|---|--|--|
| Personales y Antecedentes | Remisión  | Paciente ingresa remitido de otra institución  | Si=1, No=0   |
| Personales y Antecedentes | Tipo de institución de remisión                                       | Institución de procedencia para los pacientes remitidos  | Hospital=1, Hogar de cuidado=2, Servicio de atención ambulatoria =3        |
| Personales y Antecedentes | Ingresa a UCI   | Ingresa el paciente para ser atendido en la unidad de cuidado intensivo en las primeras 24 horas   | Si=1, No=0   |
| Personales y Antecedentes | Gravedad antes de la bacteriemia (McCabe 1962)                        | Clasifica la gravedad de la enfermedad de base del paciente al ingreso al hospital. Las categorías son: Rápidamente fatal muerte en 2 semanas = 1, expectativa de vida menor a 5 años = 2, enfermedad no fatal = 3. (Cosgrove 2005)  | (1-3)  |
| Personales y Antecedentes | Antecedente de hospitalización previa                                 | Existe en la historia clínica algún antecedente registrado de hospitalización previa en el último año  | Si=1, No=0   |
| Personales y Antecedentes | Número de hospitalizaciones previas                                   | Número de hospitalizaciones en el último año, si la calidad de esta variable es adecuada se registrará esta variable   | (Número hospitalizaciones)   |
| Personales y Antecedentes | Fecha última hospitalización  | Fecha última hospitalización anterior a la actual hospitalización  | dd/mm/aaaa   |
| Personales y Antecedentes | Comorbilidades (índice de Charlson) (Charlson 1987)                   | Esta variable pretende clasificar las comorbilidades de base del paciente, permite calcular un índice de comorbilidades agregado, las comorbilidades incluidas son: (Demencia, Diabetes, Enfermedad cerebro vascular, Enfermedad del tejido conectivo, Enfermedad hepática, Enfermedad pulmonar crónica, Enfermedad Renal, Enfermedad ulcerosa, Enfermedad vascular periférica, Falla cardiaca congestiva, Hemiplejia, Infarto agudo de miocardio, Leucemia, Linfoma maligno, Neoplasia solida, SIDA). | Puntaje agregado dependiendo del perfil de condiciones comorbidas          |
| Personales y Antecedentes | Inmunosupresión   | Existe alguna condición comorbida que genere alteración en el estado inmune del paciente   | Si=1, No=0   |
| Personales y Antecedentes | Causa de la inmunosupresión   | Causa de la inmunosupresión: SIDA, gestación, medicamentos (corticoides y otros medicamentos en los 30 días previos a la fecha de inicio de bacteriemia), quimioterapia (tratamiento para tumor solido o hematológico en los 30 días previos a la fecha de inicio de bacteriemia), inmunodeficiencia primaria  | 1 = SIDA, 2 = Gestación, 3 = Medicamentos, 4 = Quimioterapia, 5 = primaria |
| Personales y Antecedentes | Antibioticoterapia previa a la hospitalización                        | exposición a antibióticos vía oral o intravenosa en el periodo de 3 meses previos al ingreso   | Si=1, No=0   |
| Personales y Antecedentes | Antibioticoterapia durante la hospitalización previa a la bacteriemia | exposición a antibióticos vía oral o intravenosa en el periodo de hospitalización previo a la bacteriemia  | Si=1, No=0   |

|                           |   |   |   |
|---------------------------|---|---|---|
| Personales y Antecedentes | Antibióticos durante la hospitalización | Por cada antibiótico relacionado en la HC es necesario diligenciar la información correspondiente a nombre del antibiótico, gramos totales recibidos antes de la fecha del cultivo en el cual se detecta la bacteriemia para los AB previos y posterior al cultivo para los AB posteriores, este cuadro tiene un esquema que permite incluir el día de inicio y finalización del antibiótico, así como si hubo nuevas prescripciones. | Tabla registro antibióticos   |
| Personales y Antecedentes | Cirugía previa                          | Reporte en la HC de al menos un procedimiento en los 30 días previos a la fecha de ordenado el hemocultivo en el cual se detectó el germen en cuestión. Para procedimientos en los que se deja un elemento protésico el criterio de tiempo es 12 meses previos (Horan 2008)   | Si=1, No=0  |
| Personales y Antecedentes | Tipo de cirugía                         | Nombre de la cirugía para posteriormente categorizarla, información tomada de reporte quirúrgico o antecedentes del paciente  | Códigos manual de procedimientos  |
| Personales y Antecedentes | Dispositivos invasivos                  | Reporte en la HC de exposición a algún dispositivo médico antes del día de inicio de la bacteriemia   | Si=1, No=0  |
| Personales y Antecedentes | Tipo de dispositivos invasivos          | Tipos de dispositivo (Tubo endotraqueal, prótesis biliar, catéter intravascular, urinario, biliar, pleural, nefrostomía, peritoneal, drenaje), incluye fecha de colocación y retiro para cada dispositivo, cada dispositivo colocado cuenta individualmente   | Tabla registro dispositivos   |
| Microbiológicos           | Fecha de Hemocultivo                    | Fecha en la que fue ordenado el hemocultivo positivo para el germen en cuestión, en espacio complementario se debe especificar la hora de la toma de la muestra, esta variable será denominada como fecha de bacteriemia  | dd/mm/aaaa  |
| Microbiológicos           | Fecha de aislamiento                    | Fecha de aislamiento del germen responsable de la bacteriemia según la información proveniente del reporte de laboratorio. Debe corresponder a la fecha en que se detecta el microorganismo   | dd/mm/aaaa  |
| Microbiológicos           | Perfil de resistencia                   | Perfil reportado por el automatizado y validado en el reporte de la historia clínica. Cada perfil depende del microorganismo en cuestión. Para SA (Oxacilina, Cefoxitín, Vancomicina), para KP (Ceftazidima, Ceftriaxona, cefotaxima, Prueba BLEE), para PA (Ceftazidima o cefepime, ciprofloxacina o levofloxacina, imipenem o meropenem, amikacina o gentamicina, aztreonam, piperacilina tazobactam)                               | R=Resistente, I=Intermedio, S=Sensible. (Para la prueba BLEE específica para KP el reporte es binario Si=1, No=0) |
| Microbiológicos           | Servicio hospitalario                   | Servicio de procedencia del paciente en el momento de la toma de la muestra   | Categorías servicios codificadas, dependiendo de servicios disponibles en los hospitales del proyecto             |

|             |                                       |   |  |
|-------------|---------------------------------------|---|--|
| Bacteriemia | Bacteriemia Nosocomial                | Tiempo entre la entrada al hospital y la orden del cultivo en la cual fue aislada el microorganismos es superior a 48 horas o paciente que ingresa remitido de otros centros hospitalarios (completando en la estancia total más de 48 horas)   | Si=1, No=0   |
| Bacteriemia | Bacteriemia UCI                       | Tiempo entre la entrada a la UCI y la orden del cultivo en la cual fue aislada el microorganismos es superior a 48 horas o paciente que ingresa remitido de otra UCI (completando en la estancia total más de 48 horas)   | Si=1, No=0   |
| Bacteriemia | Bacteriemia con foco                  | Bacteriemia con foco aparente, según criterios de Calandra para infecciones en UCI y de Horan (CDC) para pacientes fuera de la UCI.   | Si=1, No=0   |
| Bacteriemia | Sitio Primarios de Infección          | Localización potencial origen de la bacteriemia, según criterios de Calandra y Horan para infecciones en UCI y de únicamente de Horan (CDC) para pacientes fuera de la UCI. Los criterios de Calandra permiten definir si la infección es confirmada microbiológicamente, probable o posible. | Ver anexos (Calandra 2005), Referencia Horan 2008                                  |
| Bacteriemia | Tratamiento empírico                  | Antibiótico(s) administrado(s) como terapia inicial previo al conocimiento del cultivo  | Libro de códigos   |
| Bacteriemia | Terapia inicial inapropiada           | Bacteria resistente a los antibióticos administrados en las primeras 24 horas de la bacteriemia, previo al conocimiento del reporte del cultivo   | Si=1, No=0   |
| Bacteriemia | Cambio de terapia                     | Cambio de terapia después de conocer el resultado del cultivo   | Si=1, No=0   |
| Bacteriemia | Tratamiento orientado                 | Antibiótico(s) administrado(s) posterior al conocimiento de los resultados del cultivo  | Libro de códigos   |
| Bacteriemia | Fecha de inicio tratamiento adecuado  | Fecha de registrada en HC de inicio de la terapia apropiada para el germen según el reporte de sensibilidad   | dd/mm/aaaa   |
| Bacteriemia | Respuesta clínica                     | Respuesta clínica al tratamiento instaurado (ver anexos)  | 1 = favorable completa, 2 = Mejoría favorable, 3 = Desfavorable, 4 = Indeterminada |
| Bacteriemia | Fecha de respuesta favorable completa | Fecha en la que se normalizan los signos y síntomas del SIRS o de la sepsis   | dd/mm/aaaa   |
| Bacteriemia | Respuesta microbiológica              | Respuesta microbiológica al tratamiento instaurado (ver anexos), medida al día 3, 7 y 14 siguientes al inicio de la bacteriemia   | 1 = favorable, 2 = desfavorable, 3 = Indeterminada                                 |
| Bacteriemia | Respuesta total                       | Respuesta favorable completa si hay una respuesta clínica y microbiológica favorable, medida al día 3, 7 y 14 siguientes al inicio de la bacteriemia  | Si=1, No=0   |
| Bacteriemia | Recaída                               | Cuando después de una respuesta favorable completa se presentan nuevamente signos y síntomas de infección y además se aísla el mismo germen causante de infección   | Si=1, No=0   |
| Bacteriemia | Sepsis secundario a bacteriemia       | Diagnóstico de sepsis secundario a la infección (ver anexos)  | Si=1, No=0   |
| Bacteriemia | Sepsis severa                         | Existe asociado al diagnóstico de sepsis disfunción de algún órgano (ver anexo)   | Si=1, No=0   |

|                       |                                    |  |   |
|-----------------------|------------------------------------|--|---|
| Bacteriemia           | SOFA                               | Cuál es el puntaje SOFA para el diagnóstico de sepsis severa en las primeras 48 horas del diagnóstico  | (0-12)  |
| Bacteriemia           | DOM                                | Cuál es el puntaje DOM para el diagnóstico de sepsis severa en las primeras 48 horas del diagnóstico   | (0-4)   |
| Bacteriemia           | Shock séptico                      | Se diagnóstico shock séptico asociado a la sepsis relacionada con la infección (ver anexo)   | Si=1, No=0  |
| Bacteriemia           | Manejo en UCI                      | Requirió el paciente manejo en UCI derivado del diagnóstico de sepsis severa   | Si=1, No=0, NA(ya en UCI)=3                               |
| Bacteriemia           | Gravedad del paciente en UCI       | APACHE II al ingreso a UCI (ver anexos)  | (0-34)  |
| Eventos hospitalarios | Re-infección                       | Cuando después de una respuesta favorable completa se presentan infecciones causadas por otros microorganismos diferentes al inicial   | Si=1, No=0  |
| Eventos hospitalarios | Descripción de las re infecciones  | Nuevas infecciones durante la estancia hospitalaria, fecha de aislamiento, sitio de la infección, requerimiento de UCI   | Tabla registro de re infecciones                          |
| Desenlaces            | Desenlace al egreso                | Estado del paciente al egreso  | Muerto = 1, vivo = 2                                      |
| Desenlaces            | Fecha de la muerte                 | Fecha de la muerte del paciente  | dd/mm/aaaa  |
| Desenlaces            | Muerte atribuible a la bacteriemia | Mortalidad se considera <u>atribuible directamente</u> al germen si el paciente registra signos y síntomas de sepsis por la bacteriemia en los 7 días previos a la fecha de la muerte y no existe otra causa clara de muerte o si el paciente tiene una infección activa por el germen en otra localización en el momento de la muerte y no existe otra causa clara de muerte (Carmeli 1999). La mortalidad se considera <u>atribuible probablemente</u> cuando existe una bacteriemia durante la hospitalización sin otra causa de muerte aparente (Cosgrove 2001, 2005). Esta variable se calificará en un comité ad hoc que cuente con participación de representantes de la institución de origen. | Directa = 1, Probable = 2, Indeterminada =3               |
| Desenlaces            | Causa de la muerte registrada      | Causa de la muerte registrada en el certificado de defunción   | Diagnósticos de defunción (15 caracteres), 3 diagnósticos |
| Desenlaces            | Remisión                           | Paciente remitido a otra institución   | Si=1, No=0  |
| Desenlaces            | Requerimiento de UCI en remisión   | El paciente requiere UCI al egreso o es trasladado a una Uci en otra institución   | Si=1, No=0  |
| Costos                | Costo total de la hospitalización  | Costo en pesos del total de la cuenta, incluyendo todos los cargos de la cuenta  | Pesos   |
| Costos                | Costo por unidades                 | Unidades de consumo de recursos discriminando las unidades gastadas durante el periodo de la bacteriemia   | Unidades gasto (total y en periodo de bacteriemia)        |

**Tabla 2 Instituciones participantes del protocolo.**

| <b>Institución</b>  |
|---|
| <b>Centro Policlínico del Olaya</b>                       |
| <b>Fundación Cardio Infantil</b>                          |
| <b>Fundación Hospital de la Misericordia</b>              |
| <b>Fundación Hospital San Carlos</b>                      |
| <b>Fundación Abood Shaio</b>                              |
| <b>Hospital Central de la Policía Nacional</b>            |
| <b>Hospital de Occidente de Kennedy</b>                   |
| <b>Hospital El Tunal</b>                                  |
| <b>Hospital Militar Central</b>                           |
| <b>Hospital Santa Clara</b>                               |
| <b>Hospital Simón Bolívar</b>                             |
| <b>Hospital Universitario Clínica San Rafael</b>          |
| <b>Hospital Universitario de la Samaritana</b>            |
| <b>Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá</b> |
| <b>Hospital Universitario Mayor</b>                       |
| <b>Hospital Universitario San Ignacio</b>                 |
| <b>Instituto Nacional de Cancerología</b>                 |
| <b>Saludcoop Jorge Piñeros Corpas</b>                     |
| <b>Videlmédica</b>  |



## Anexo II Definiciones de sepsis y condiciones relacionadas

**Infección:** proceso patológico causado por la invasión de tejidos, fluidos o cavidades normalmente estériles por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos.

**Bacteriemia:** presencia en un paciente de:

- Fiebre (Temperatura  $>38.3^{\circ}\text{C}$ ) Y
- Al menos un hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*.
- Se excluyen las bacteriemias causadas por dos o más gérmenes y las que reporten los siguientes microorganismos potencialmente contaminantes: *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Bacillus sp*, *Corynebacterium sp*, *Micrococcus sp*.

**SIRS:** Respuesta sistémica ante la presencia de una variedad de agresiones severas al organismo incluyendo choque, hemorragia, hipoxia, isquemia, trauma múltiple, infección, es un daño mediado por el sistema inmune. Se diagnostica con la presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios:

| Criterio   | Parámetros de definición de SIRS               |
|------------|--|
| FC         | $> 90$ latidos/minuto                          |
| FR         | $> 20$ respiraciones/minuto                    |
| T°C        | $>38^{\circ}\text{C}$ ó $< 36^{\circ}\text{C}$ |
| Leucograma | $> 12000$ ó $< 4000$ ó 10% de bandas.          |

### Sepsis:

Debido a las limitaciones de la definición de respuesta inflamatoria sistémica, se incluye el siguiente listado de posibles signos de respuesta a la infección que intenta codificar los hallazgos clínicos y los resultados de laboratorio que permiten al clínico concluir que un paciente infectado al parecer está séptico. Es importante tener en cuenta que ninguno de los aspectos citados abajo, son específicos para el diagnóstico de sepsis, pero serán los datos que el clínico utilizará para sospechar el diagnóstico de Sepsis.

#### I Criterios diagnósticos para sepsis\*

Infección documentada o sospechada, y algunos de los siguientes:

Variables generales

- Fiebre (temperatura corporal  $>38,3^{\circ}\text{C}$ )
- Hipotermia (temperatura corporal  $<36^{\circ}\text{C}$ )
- Frecuencia cardíaca  $>90$  /min o  $>2$  SD sobre el valor normal para la edad
- Taquipnea

- Alteración del estado mental (conciencia)
- Edema significativo o balance positivo de fluidos (>20 mL/kg en 24 hs)
- Hiperglucemia (glucosa plasmática >120 mg/dL o 7,7 mmol/L) en ausencia de diabetes

#### Variables Inflamatorias

- Leucocitosis (Conteo de GB >12.000 /mm<sup>3</sup>)
- Leucopenia (Conteo de GB <4000 /mm<sup>3</sup>)
- Conteo de GB Normal con >10% de formas inmaduras
- Proteína C Reactiva (PCR) plasmática >2 SD sobre el valor normal
- Procalcitonina plasmática >2 SD sobre el valor normal

#### Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (PAS <90 mm Hg, PAM <70, o una disminución de la PAS >40 mm Hg en adultos o <2 SD debajo del normal para la edad)
- SO<sub>2v</sub> >70%
- Índice cardíaco (IC) >3.5 L.min<sup>-1</sup>.M<sup>2.3</sup>

#### Variables de disfunción de órganos

- Hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> <300)
- Oliguria aguda (flujo urinario <0.5 mL.kg<sup>-1</sup>.hr<sup>-1</sup> o 45 mmol/L en 2 hrs)
- Incremento de creatinina >0.5 mg/dL
- Alteraciones de la coagulación (RIN >1.5 o TTPa >60 seg)
- Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombocitopenia (conteo plaquetario <100,000 /mm<sup>3</sup>)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total >4 mg/dL o 70 mmol/L)

#### Variables de perfusión tisular

- Hiperlactatemia (>1 mmol/L)
- Disminución del relleno capilar

---

GB glóbulos blancos; PAS presión arterial sistólica; PAM presión arterial media; SO<sub>2v</sub>, saturación venosa de oxígeno; RIN, rango internacional normatizado; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activada.

SO<sub>2v</sub> >70% es normal en niños (normalmente, 75–80%), e IC 3,5–5,5 es normal en niños; por lo tanto, NINGUNO de los dos debería ser usado como signo de sepsis en recién nacidos o niños.

*Los criterios diagnóstico para sepsis en la población pediátrica son signos y síntomas de inflamación más infección con hiper o hipotermia (temperatura rectal >38,5 o < 35°C), taquicardia (puede estar ausente en pacientes con hipotermia), y al menos una de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: alteración del estado mental, hipoxemia, incremento de los niveles de lactato sérico, o pulso filiforme.*

\* Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250-6.

Sepsis Severa: se define como sepsis asociada con al menos una variable de disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión. Se han descrito algunos índices para evaluar de manera sistemática su comportamiento en el tiempo. Dichos índices o puntajes son útiles también para establecer si determinados órganos o sistemas son afectados diferencialmente por un tratamiento en sepsis. La disfunción de órganos puede ser definida usando el puntaje de Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) planteado por Marshall et al (ver tabla) y por el sistema SOFA (Sepsis related Organ Failure Assesment) de Vincent (ver tabla). El puntaje

de DOM combina medidas de disfunción en 6 componentes: cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, hematológico y sistema nervioso central. Cada componente suministra un valor en el cual 0 representa función normal y 1,2,3 y 4 representan un deterioro progresivo. La suma de los componentes genera una medida de la disfunción global. El índice es objetivo, reproducible y puede ser aplicado en grupos heterogéneos de pacientes.

El sistema SOFA, desarrollado por la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos, es una escala diseñada para valorar la afectación multisistémica derivada de la agresión infecciosa en los mismos seis componentes que el puntaje DOM. El puntaje va de 0 a 4 en función de la variación respecto a la normalidad, considerándose disfunción cuando los valores obtenidos difieren poco de la normalidad (1-2 puntos), mientras que se considera fracaso orgánico (3-4 puntos) cuando la variación de la normalidad es significativa o se requieren medidas de soporte artificial mecánico o farmacológico para su control. Este sistema también es utilizado como predictor de mortalidad. Así, la mortalidad observada es directamente proporcional a la puntuación obtenida, desde un 8% con 2-3 puntos, hasta prácticamente el 100% si se superan los 12 puntos SOFA.

### Respuesta a la sepsis o al SIRS

Respuesta clínica favorable: Se consideraron dos tipos de respuesta:

- Completa: Resolución de todos los signos y síntomas de sepsis o SIRS.
- Mejoría: Disminución de signos y síntomas de sepsis o SIRS, pero sin resolución de la enfermedad infecciosa.

Respuesta clínica desfavorable: Persistencia de signos y síntomas de la infección en el momento de la evaluación, en ausencia de otro germen o agente etiológico.

Respuesta clínica indeterminada: Si en el momento de la evaluación no es posible evaluar los signos y síntomas se considerara como indeterminada.

Respuesta microbiológica favorable: Ausencia de aislamiento del germen causante de infección en hemocultivos tomados en los tiempos propuestos.

Respuesta microbiológica desfavorable: Persistencia del germen causante de infección.

Respuesta Total: se considerara respuesta favorable completa si hay una respuesta clínica y microbiológica favorable.

Recaída: se considero la presencia de recaída cuando se presentaron nuevamente signos y síntomas de infección y además se aisló el mismo germen causante de infección.

Para las anteriores definiciones en el caso de los signos que se evalúan varias veces en un mismo día (frecuencia cardiaca, temperatura, tensión arterial, etc.) se consideró el valor más alto ó más bajo, de acuerdo al caso durante el día.

## Puntaje de Disfunción Orgánica Múltiple (DOM)

| Sistema Orgánico  | 0      | 1           | 2           | 3          | 4     |
|---|--------|-------------|-------------|------------|-------|
| Respiratorio<br>Índice PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | > 300  | 226 - 300   | 151 - 225   | 76 - 150   | < 76  |
| Renal<br>Creatinina<br>sérica (mg/dl)                     | < 1.14 | 1.14 - 2.28 | 2.27 - 3.96 | 3.97 - 5.6 | > 5.6 |
| Hepático<br>Bilirrubina<br>sérica (mg/dl)                 | < 1.18 | 1.18 - 3.5  | 3.51 - 7.0  | 7.01 - 14  | > 14  |
| Cardiovascular<br>FCA*                                    | <= 10  | 10.1 - 15   | 15.1 - 20.0 | 20.1 - 30  | > 30  |
| Hematológico<br>Plaquetas (cel/mm <sub>3</sub> )          | > 120  | 81 - 120    | 51 - 80     | 21 - 50    | < 21  |
| Neurológico<br>Glasgow                                    | 15     | 13 - 14     | 10 - 12     | 7 - 9      | <= 6  |

*La relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> es calculada sin referencia con el uso o modo de ventilación mecánica y sin referencia a la presión positiva al final de la espiración.*

\* Para el diagnóstico de la función cardiovascular, los autores recomiendan usar la Frecuencia Cardíaca Ajustada (FCA) con la presión, que se calcula así:  $FCA = FC \times (PVC/PAM)$ , siendo FC= frecuencia Cardíaca, PVC = Presión Venosa Central y PAM = Presión Arterial Media.

*La presión arterial media (PAM) es calculada: Tensión Arterial Sistólica (TAS) + 2 por Tensión arterial diastólica (TAD) entre 3.  $TAM = TAS + 2 \times TAD/3$  (VN: 80 - 90 mm Hg) Escala de Glasgow para el coma: en pacientes que reciben sedación o relajantes musculares se asume una función normal, a menos que exista evidencia de alteración mental intrínseca*

## I. Sistema Sofa

| Sistema Orgánico  | 0              | 1                    | 2                             | 3   | 4  |
|---|----------------|----------------------|-------------------------------|---|--|
| <b>Respiratorio</b><br>PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>    | > 400          | <= 400               | < = 300                       | < = 200<br>Con soporte ventilatorio                       | < = 100<br>Con soporte ventilatorio                  |
| <b>Hematológico</b><br>Plaquetas<br>( X 10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> ) | > 150          | <= 150               | <= 100                        | < = 50  | <= 20  |
| <b>Hepático</b><br>Bilirrubina<br>( Mg / dl ó Mmol/l)                     | < 1.2<br>< 20  | 1.2 – 1.9<br>20 - 32 | 2.0 – 5.9<br>33 - 101         | 6.0 – 11.9<br>102 - 204                                   | > 11.9<br>> 204                                      |
| <b>Cardiovascular</b><br>Hipotensión                                      | NO             | PAM < 70             | Dopa < = 5<br>ó<br>Dobutamina | Dopa > 5<br>Epinefrina<=<br>0.1<br>Norepinefrina<=<br>0.1 | Dopa > 15<br>Epinefrina>0.<br>1<br>Norepinefrina>0.1 |
| <b>Neurológico</b><br>Glasgow   | 15             | 13 – 14              | 10 – 12                       | 6 - 9   | < 6  |
| <b>Renal</b><br>Creatinina Mg/dl<br>Mmol / l<br>Diuresis                  | < 1.2<br>< 110 | 1.2– 1.9<br>110-170  | 2.0 – 3.4<br>171 – 299        | 3.5 – 4.9<br>300 – 440<br>< 0.5 l / día                   | > 5<br>> 440<br>< 0.7 l /día                         |

**Choque Séptico:** Cualquier estado de Sepsis con hipotensión (hipotensión = PAS<90 mmHg o disminución de 40 mmHg de su línea de base), que no responde a una reanimación adecuada con líquidos, que no tenga otra causa distinta a la Sepsis.

La sepsis severa y el choque séptico se comportan de manera diferente desde el punto de vista pronóstico. Las mortalidades asociadas a la sepsis severa y al choque séptico respectivamente son del 20 y el 46%, mayores que los de la sepsis y el SIRS con 4 criterios. (Evidencia 1b).

▪ Anexo III Definiciones de Infección en la Unidad de Cuidados Intensivos  
(Calandra 2005)

a. Neumonía:

I. *Confirmada microbiológicamente:*

El paciente debe tener un infiltrado nuevo o progresivo, junto con una sospecha clínica de neumonía (PCIP  $\geq$  6, usando una tinción de Gram de una muestra del tracto respiratorio inferior)

MÁS la recuperación de un agente etiológico probable definido por:

- Una muestra no contaminada (sangre, líquido pleural, aspirado transtraqueal o aspirado transtorácico) O
- La recuperación de una secreción respiratoria de un probable patógeno que no coloniza el tracto respiratorio superior (v.g *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella spp.*, virus de influenza o *P. jiroveci*) O
- Recuperación de un patógeno posible/probable en alta concentración usando un método cuantitativo de una muestra del tracto respiratorio inferior (aspirado endotraqueal, BAL, o cepillo protegido) O
- Serología positiva.

II. *Probable:*

El paciente debe tener un infiltrado nuevo o progresivo, junto con una sospecha clínica de neumonía (PCIP  $\geq$  6, usando una tinción de Gram de una muestra del tracto respiratorio inferior)

MAS

- La detección (por coloración o cultivo) de un probable patógeno pulmonar en secreciones respiratorias, pero por debajo del punto de corte. O
- La presencia de cultivo del tracto respiratorio negativo si es recolectado 72 horas después del inicio de antibióticos.

III. *Posible:*

Radiografía de tórax anormal de causa incierta en un paciente con una sospecha clínica baja o moderada de neumonía pero con evidencia serológica o microbiológica de neumonía probable o definida (de acuerdo a los criterios presentados)

b. Infección primaria del torrente sanguíneo

Paciente debe reunir los siguientes DOS criterios:

- I. Paciente tiene un patógeno reconocido que no es considerado contaminante de la piel (*difterioides*, *Bacillus sp*, *Propionibacterium sp*, *Staphylococcus coagulasa negativo* o micrococos) cultivado de uno más hemocultivos O
- II. Un contaminante común de la piel (*difterioides*, *Bacillus sp*, *Propinibacterium sp*, *Staphylococcus coagulasa negativo* o micrococos) cultivados de DOS o más hemocultivos tomados en ocasiones separadas (incluyendo uno tomado de venopunción) Y
- III. El organismo cultivado de la sangre no está asociado a una infección en otro sitio, incluyendo dispositivos intravasculares.

c. Infección del torrente sanguíneo (no asociada al catéter)

Paciente debe reunir los siguientes DOS criterios:

- I. Paciente tiene un patógeno reconocido (definido como un microorganismo usualmente no considerado como un contaminante de la piel (*difterioides*, *Bacillus sp*, *Propionibacterium sp*, *Staphylococcus coagulasa negativo* o micrococos) cultivado de uno más hemocultivos Y
- II. El organismo cultivado de la sangre está asociado a una infección en otro sitio.

d. Sepsis relacionada con el catéter con confirmación bacteriológica

Se define con al menos UN CULTIVO de sangre periférico positivo y UNO de los siguientes criterios:

- I. Cultivo de punta de catéter positivo por un método semicuantitativo (mayor de 15 UFC) o cuantitativo ( $\geq 10^3$  UFC)
- II. Un cultivo positivo del sitio de salida con el mismo microorganismo del cultivo de sangre periférica. O
- III. Hemocultivos de sangre periférica y central con el mismo germen, en los cuales, el hemocultivo central es tempranamente positivo (diferencia  $\geq$  de dos horas entre el central y el periférico) o el tomado por el catéter crece 5 veces más que el cultivo tomado de un sitio periférico)

e. Peritonitis primaria: (Peritonitis bacteriana espontánea)

Definida como una infección microbiana del fluido peritoneal en ausencia de una perforación gastrointestinal, abscesos u otra infección localizada dentro del tracto gastrointestinal.

*I. Confirmada microbiológicamente:*

La presencia de una presentación clínica compatible de peritonitis primaria con el aislamiento de patógenos microbianos (en el líquido peritoneal o en sangre) junto con la evidencia de un fluido ascítico inflamatorio (>500 leucocitos/mL) con una predominancia de neutrófilos, pH del líquido ascítico < 7.35 (diferencia del PH entre el líquido ascítico y el arterial >0.1), o una concentración de lactato > 2.5 Mg/L.

*II. Probable:*

Cuadro clínico apropiado con evidencia de un fluido ascítico inflamatorio (>500 leucocitos/mL) con una predominancia de neutrófilos, acompañado de una tinción de Gram positiva pero con cultivo negativo en el líquido peritoneal O en la presencia de un hemocultivo positivo para un organismo patógeno con células inflamatorias en el líquido ascítico.

*III. Posible:*

Un cuadro clínico compatible con un líquido peritoneal inflamatorio (>500 leucocitos/mL) en la ausencia de un cultivo positivo (en el líquido peritoneal o en sangre) o en la tinción de Gram.

f. Peritonitis secundaria:

Definida como una infección microbiana del espacio peritoneal siguiendo la perforación, formación de abscesos, necrosis isquémica o lesión penetrante del contenido intraabdominal.

*I. Confirmada microbiológicamente:*

Aislamiento de uno o más patógenos microbianos encontrados en el peritoneo o la sangre > 24 horas después de una perforación del estómago, esófago o duodeno, o cualquier perforación del intestino Delgado distal al ligamento de Treitz. Derrame de contenido lumina durante un procedimiento no es suficiente evidencia de perforación como diagnóstico definitivo de peritonitis. Además, una herida abdominal penetrante o penetración documentada que es quirúrgicamente

reparada dentro de 12 horas de ocurrida no es evidencia suficiente para soportar el diagnóstico de peritonitis bacteriana secundaria.

*II. Probable:*

Cuadro clínico compatible con evidencia documentada de perforación (aire libre en el abdomen determinado por estudio radiográfico o confirmación quirúrgica de inflamación peritoneal siguiendo la perforación lumbar en la ausencia de peritonitis confirmada microbiológicamente) Una tinción de Gram en la ausencia de un cultivo positivo del peritoneo podría ser considerado una probable peritonitis bacteriana secundaria.

*III. Posible:*

Perforación gastrointestinal superior o trauma penetrante abdominal que es quirúrgicamente reparado sin evidencia adicional de confirmación microbiológica o signos clínicos o síntomas que soporten el diagnóstico de una peritonitis bacteriana o micótica.

Un hallazgo de un líquido peritoneal inflamatorio en la presencia de un absceso intraabdominal localizado con ausencia de un cultivo positivo también podría ser considerado como una posible peritonitis bacteriana secundaria

g. Peritonitis Terciaria:

Definida como una inflamación intraabdominal y signos clínicos de irritación peritoneal siguiendo una peritonitis secundaria y generalmente asociada con gérmenes nosocomiales.

*I. Confirmada microbiológicamente:*

Aislamiento de uno o más patógenos microbianos encontrados en el peritoneo o la sangre con una situación clínica apropiada (> 48 horas después de tratamiento para peritonitis primaria o secundaria)

*II. Probable:*

Cuadro clínico compatible con peritonitis bacteriana secundaria documentada con una inflamación peritoneal persistente (>500 leucocitos/mL en el líquido peritoneal) en ausencia de persistencia microbiana confirmada en el espacio peritoneal.

*III. Posible:*

Cuadro clínico compatible con signos persistentes de inflamación sistémica pero sin evidencia claramente documentada de inflamación persistente dentro del espacio peritoneal secundaria a peritonitis bacteriana.

h. Peritonitis relacionada con diálisis peritoneal:

*I. Confirmada microbiológicamente:*

En un paciente recibiendo diálisis peritoneal, un proceso inflamatorio dentro del peritoneo (>100 leucocitos/mL con predominio de neutrófilos) con la presencia de un cultivo positivo por un germen patógeno en sangre o líquido peritoneal.

*II. Probable:*

Un proceso inflamatorio del peritoneo (>100 leucocitos/mL con predominio de neutrófilos) en un paciente con diálisis peritoneal con evidencia en el Gram de una infección pero sin documentación de cultivo positivo de sangre o líquido peritoneal.

*III. Posible:*



Acumulación anormal de células inflamatorias en el peritoneo (>100 leucocitos/mL con predominio de neutrófilos) en la ausencia de positividad de la tinción de Gram y cultivos.

i. Absceso intraabdominal:

*I. Confirmada microbiológicamente:*

Confirmación clínica, radiográfica y quirúrgica directa de una colección inflamatoria dentro del espacio peritoneal o estructuras adyacentes con aislamiento de uno o múltiples patógenos microbianos del fluido de la colección. La confirmación microbiológica requerirá recolección de especímenes de aspiración percutánea bajo técnica estéril u observación quirúrgica directa con adquisición de material para cultivo directamente de la cavidad del absceso o la sangre.

*II. Probable:*

La presencia de una colección anormal de fluido en el contenido intraabdominal o estructuras subyacentes con evidencia de células inflamatorias y/o una tinción de Gram positiva pero con cultivos negativos de la acumulación del fluido o sangre.

*III. Posible:*

Evidencia radiográfica o clínica de una acumulación de fluido anormal dentro del contenido intraabdominal o estructuras subyacentes pero sin confirmación microbiológica o quirúrgica.

j. Infección del tracto biliar:

*I. Confirmada microbiológicamente:*

Un proceso inflamatorio del tracto biliar o estructuras subyacentes con el aislamiento de microorganismos patógenos obtenidos por vía percutánea o colección quirúrgica directa de muestras en el lumen de la vesícula biliar o el tracto biliar o la sangre.

*II. Probable:*

Un síndrome clínico apropiado con evidencia de infección microbiana verificada por tinción de Gram del sistema biliar pero con cultivos negativos del tracto biliar o sangre para patógenos entéricos microbianos

*III. Posible:*

Esto incluye pacientes con sospecha clínica de infección del tracto biliar con evidencia radiográfica o quirúrgica de complicaciones supurativas pero en la ausencia de verificación microbiológica, hemocultivos positivos, o una evidencia en la tinción de Gram de una infección activa. En la presencia de una colangitis ascendente, un hemocultivo positivo es suficiente para hacer el diagnóstico de microbiológicamente confirmado, colangitis ascendente (>50% de pacientes serán bacterémicos con una infección del tracto biliar). Un cultivo positivo del tracto biliar en la ausencia de síntomas clínicos (bactobilia) no es suficiente para hacer el diagnóstico. Cultivo positivo de un drenaje con tubo en T del ducto biliar común no es evidencia suficiente para hacer el diagnóstico de infección del tracto biliar si el tubo ha sido colocado por más de 24 horas.

k. Infección pancreática:

*I. Confirmada microbiológicamente:*

Esta requiere confirmación directa de cultivos microbianos positivos del páncreas o estructuras subyacentes por aspiración percutánea o visualización directa y cultivo tomado en la cirugía o de sangre.

*II. Probable:*

La presencia de evidencia radiográfica o quirúrgica de una colección anormal de un foco inflamatorio dentro de la sustancia del páncreas o estructuras subyacentes con una tinción de Gram positiva de la colección pancreática en la ausencia de documentación de cultivo positivo.

III. Posible:

Inspección quirúrgica directa o radiográfica con evidencia sugestiva de absceso pancreático u otro tipo de infección.

I. Tiflitis:

Se define como una infección transmural y grados variables de necrosis e infección del cecum y colon encontrado en huéspedes inmunocomprometidos (primariamente en pacientes neutropénicos y pacientes con VIH)

I. *Confirmada microbiológicamente:*

Detección de patógenos microbianos dentro de la submucosa de la pared intestinal del cecum siguiendo la escisión quirúrgica.

II. *Probable:*

La presencia de un microorganismo patógeno en la circulación sistémica o peritoneo en la situación clínica apropiada con evidencia radiográfica de aire en el intestino delgado, engrosamiento o necrosis hemorrágica en la tomografía axial computarizada o inspección directa quirúrgica del cecum.

III. *Posible:*

Una presentación clínica compatible con evidencia radiográfica de edema de la pared intestinal y/o gas y/o necrosis hemorrágica dentro de la pared intestinal del cecum sin confirmación microbiológica o quirúrgica.

m. Megacolon tóxico:

Se define como una dilatación aguda del colon debido a una inflamación difusa o necrosis de la pared intestinal en la ausencia de obstrucción mecánica.

I. *Confirmada microbiológicamente:*

El aislamiento de microorganismos patógenos dentro del peritoneo, sangre o pared intestinal del tejido quirúrgico resecado en pacientes con presentación clínica de un megacolon tóxico con evidencia radiográfica de la dilatación del lumen del intestino grueso > 6 cm.

II. *Probable:*

Evidencia radiográfica de una dilatación aguda del lumen del intestino grueso > 6 cm en un cuadro clínico apropiado con evidencia de una inflamación peritoneal y/o tinción de Gram positiva pero sin evidencia patológica de invasión microbiana de la pared intestinal y/o necrosis de la submucosa.

III. *Posible:*

Una presentación clínica compatible con megacolon tóxico y evidencia radiográfica de dilatación aguda del lumen del intestino grueso > 6 cm sin confirmación microbiológica o patológica.

n. Urosepsis en pacientes no cateterizados

I. Infección de tracto urinario bajo:

Usualmente no es considerada como una posible fuente de choque séptico o sepsis severa, pero si es requerida puede ser usada la definición convencional de  $>10^5$  UFC/mL.

- II. Infección del tracto urinario superior (riñón, uréter o del tejido retroperitoneal circunvecino o del espacio perinéfrico). Debe reunir al menos uno de los siguientes criterios:
- Organismo aislado del cultivo o fluido (más que el urinario) o tejido del sitio afectado.
  - Un absceso u otra evidencia de infección vista en el examen directo, durante la cirugía o por examen histopatológico.
- O dos de los siguientes
- Fiebre (> 38 °C); urgencia urinaria;
  - Dolor localizado o a la palpación en el sitio involucrado;
  - Cualquiera de los siguientes hallazgos: Examen microscópico (uroanálisis o Gram mostrando piuria o  $\geq 10^5$  UFC/mL, drenaje purulento del sitio afectado; piuria; hematuria; organismo aislado del urocultivo, Tinción de Gram positiva, evidencia radiográfica de infección (v.g. ultrasonido, tomografía computarizada, resonancia magnética, gamagrafía)
- o. Urosepsis en pacientes cateterizados (catéter urinario está presente o ha sido removido en los últimos 6 días)
- I. Infección de tracto urinario bajo:
- La presencia de signos sugestivos y síntomas incluyendo fiebre (temperatura >38 °C), urgencia, aumento de la frecuencia, disuria, piuria, hematuria, tinción de Gram positiva, pus, imágenes sugestivas Y
  - Tira positiva para estearasa leucocitaria y/o nitratos o piuria ( $\geq 10$  leucocitos/ $\mu$ L o  $\geq 3$  leucocitos en un campo de alto poder en orina no centrifugada) u organismos vistos en una tinción de Gram en orina sin centrifugar o presencia de pus alrededor del catéter urinario o  $\geq 10^3$  UFC/mL. O si el paciente puede reportar síntomas, deben reunirse los criterios del CDC modificados.
- II. Infección del tracto urinario superior (riñón, uréter o del tejido retroperitoneal circunvecino o del espacio perinéfrico). Debe reunir al menos uno de los siguientes criterios:
- Organismo aislado del cultivo o fluido (más que el urinario) o tejido del sitio afectado.
  - Un absceso u otra evidencia de infección vista en el examen directo, durante la cirugía o por examen histopatológico.
- O dos de los siguientes
- Fiebre (> 38 °C); urgencia urinaria;
  - Dolor localizado o a la palpación en el sitio involucrado;
  - Cualquiera de los siguientes hallazgos: Examen microscópico (uroanálisis o Gram mostrando piuria o  $\geq 10^5$  UFC/mL, drenaje purulento del sitio afectado; piuria; hematuria; organismo aislado del urocultivo, Tinción de Gram positiva, evidencia radiográfica de infección (v.g. ultrasonido, tomografía computarizada, resonancia magnética, gamagrafía)
- p. Infecciones de piel y tejidos blandos:
- I. *Infecciones del sitio quirúrgico* (ISO) es una infección que aparece dentro de 30 días de un procedimiento quirúrgico y en el sitio de la intervención. Síntomas y signos sugestivos de una infección

del sitio quirúrgico incluyen: eritema o decoloración de la herida, dolor a la palpación, dolor, salida de material purulento, fiebre (temperatura > 38°C) y leucocitosis.

- ISO superficial: Involucra piel o tejido celular subcutáneo.
- ISO profunda Involucra fascia o capas musculares
- ISSO de espacio / órgano involucra áreas anatómicas más profundas abiertas durante el procedimiento quirúrgico.

II. *Infecciones no asociadas a procedimientos quirúrgicos.*

- Celulitis es definida como la aparición de una infección aguda de la piel y tejido blando subyacente sugerido por la presencia de un eritema rápidamente expansivo, dolor local a la palpación, dolor, edema, linfangitis y linfadenopatías, frecuentemente acompañados por signos sistémicos y síntomas incluyendo malestar, fiebre (temperatura > 38 °C) y escalofríos.
- Celulitis y fascitis necrotizante son definidas como infecciones de los tejidos subcutáneos agudas, rápidamente progresivas y destructivas que comprometen la vida. Aunque estas dos entidades clínicas exhiben algunas diferencias microbiológicas y clínicas, comparten los siguientes hallazgos: dolor local intenso (signo cardinal), dolor exquisito a la palpación, eritema, (inicialmente discreta pero evolucionando a rojo-púrpura y luego a un azul grisáceo, a menudo acompañadas de bulas hemorrágicas, hinchazón, edema, crepitaciones (en el caso de celulitis necrotizante) y extensa necrosis tisular, las cuales son asociadas con toxicidad sistémica prominente (síndrome de choque tóxico, sepsis severa o choque tóxico).

q. Mediastinitis:

Se define con al menos uno de los de los siguientes criterios:

- Microorganismo aislado de cultivo de tejido o de líquido obtenido por aspiración con aguja o durante una intervención quirúrgica. O
- Evidencia de mediastinitis en cirugía o anatomía patológica O
- Presencia de al menos uno de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida: Fiebre > 38°C, dolor torácico, inestabilidad esternal Y al menos uno de los siguientes criterios:
  - Secreción purulenta del área mediastinal
  - Organismos cultivados de sangre o de la secreción del área mediastinal
  - Ensanchamiento mediastinal evidenciado radiologicamente

Nota

Para otros criterios de infección menos frecuentes en pacientes de cuidado intensivo asociado a bacteriemia como meningitis, miometritis, endometritis, osteomielitis se recomienda tener en cuenta los criterios establecidos para cada caso y en caso de ser asociados a infecciones intrahospitalarias revisar los criterios propuestos por Horan y Gaynes.

**5.2.1 Fuente**

Calandra T, Cohen J; International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. International sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. Crit Care Med. 2005 Jul;33(7):1538-48.

### IV Sistema de clasificación Apache II\*

El APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) surge en 1981 como un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de la valoración de 34 variables fisiológicas, que expresan la intensidad de la enfermedad y, por tanto, el estado clínico del paciente (ver tabla 1). El índice se obtiene mediante la evaluación de ocho aparatos o sistemas con 34 variables las cuales deben ser registradas en las primeras 32 horas tras el ingreso a UCI, y puntuadas de 0 a 4, según el grado de desviación de la normalidad.

| Variables fisiológicas   | Rango elevado |                |       |                   |                 | Rango Bajo |                     |                 |            |  |
|--|---------------|----------------|-------|-------------------|-----------------|------------|---------------------|-----------------|------------|--|
|  | +4            | +3             | +2    | +1                | 0               | +1         | +2                  | +3              | +4         |  |
| Temperatura (°C)   | □□□□<br>□     | □□□□□          |       | □□□□<br>□□□       | □□□□□□          | □□□□□<br>□ | □□□□□<br>□          | □□□□□           | □□□□□      |  |
| Presión arterial media (mmHg)(PAS+2PAD/3)  | □□□           | □□□□           | □□□□  |                   | □□□             |            | □□□                 |                 | □□□        |  |
| Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)  | □□□           | □□□□           | □□□□  |                   | □□□             |            | □□□□                | □□□             | □□□        |  |
| Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)   | □□            | □□□□           |       | □□□□              | □□□□            | □□□        | □□                  |                 | □□         |  |
| Oxigenación : Elegir a o b<br>a. Si FiO2 ≥ 0,5 anotar P A-aO2<br>b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2                          | □□□           | □□□□□          | □□□□□ |                   | □□□<br>□□□      | □□□        |                     | □□□             | □□□        |  |
| pH arterial (Preferido)<br>HCO3 sérico (venoso mEq/l)  | □□□<br>□□□    | □□□□□<br>□□□□□ |       | □□□□<br>□<br>□□□□ | □□□□□□<br>□□□□□ |            | □□□□□<br>□<br>□□□□□ | □□□□□□<br>□□□□□ | □□□□<br>□□ |  |
| Sodio Sérico (mEq/l)   | □□□           | □□□□           | □□□□□ | □□□□              | □□□□            |            | □□□□                | □□□□            | □□□        |  |
| Potasio Sérico (mEq/l)   | □□            | □□□            |       | □□□□              | □□□□            | □□□        | □□□□                |                 | □□□        |  |
| Creatinina sérica (mg/dl)<br>Doble puntuación en caso de fallo renal agudo   | □□□           | □□□            | □□□   |                   | □□□             |            | □□□                 |                 |            |  |
| Hematocrito (%)  | □□            |                | □□□□  | □□□□              | □□□□            |            | □□□□                |                 | □□         |  |
| Leucocitos (Total/mm3 en miles)  | □□            |                | □□□□  | □□□□              | □□□□            |            | □□□                 |                 | □□         |  |
| Escala de Glasgow<br>Puntuación=15-Glasgow actual  |               |                |       |                   |                 |            |                     |                 |            |  |
| <b>A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales</b>                                    |               |                |       |                   |                 |            |                     |                 |            |  |
| <b>B. Puntuación por edad (□44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; &gt;75 = 6 puntos)</b> |               |                |       |                   |                 |            |                     |                 |            |  |
| <b>C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)</b>  |               |                |       |                   |                 |            |                     |                 |            |  |
| <b>Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)</b>  |               |                |       |                   |                 |            |                     |                 |            |  |

\* Knauss WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818, 1985.

**C. Puntos por enfermedad crónica:** Si el paciente tiene antecedentes de insuficiencia grave de sistemas orgánicos o está inmunocomprometido (ver definiciones adelante), asignar puntos del siguiente modo:

- a. Para pacientes no quirúrgicos o postoperatorios de urgencias: 5 puntos, o
- b. Para pacientes postoperatorios electivos: 2 puntos.

#### Definiciones

Un estado de insuficiencia orgánica o inmunodeficiencia ha de ser evidente antes del ingreso hospitalario y cumplir los criterios siguientes:

Hígado: Cirrosis demostrada por biopsia e hipertensión portal documentada; episodios de hemorragia GI alta y previa, atribuida a la hipertensión portal, o episodios previos de insuficiencia hepática/encefalopatía/coma.

Cardiovascular: Clase funciona IV de la New York Heart Association.

Respiratoria: Enfermedad restrictiva, obstructiva crónica, o vasculopatía que origina una grave limitación del ejercicio, por ejemplo, incapaz de subir escaleras o realizar actividades domésticas; o hipoxia crónica, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar grave (> 40 mmHg) documentadas, o dependencia de un ventilador.

Renal: Dependencia de diálisis crónica.

Inmunocomprometido: El paciente ha recibido tratamiento que suprime la resistencia a las infecciones, por ejemplo, tratamiento inmunosupresor, quimioterapia/radioterapia, tratamiento esteroide prolongado o reciente con dosis elevadas; o padece una enfermedad que está lo bastante avanzada como para suprimir la resistencia a las infecciones, por ejemplo, leucemia, linfoma, SIDA.

#### Interpretación del Score

| Puntuación | Mortalidad (%) |
|------------|----------------|
| 0-4        | 4              |
| 5-9        | 8              |
| 10-14      | 15             |
| 15-19      | 25             |
| 20-24      | 40             |
| 25-29      | 55             |
| 30-34      | 75             |
| >34        | 85             |

## v Índice de comorbilidades de Charlson

| Puntaje  | Condición   |  |
|--|---|--|
| 1  | Infarto de miocardio (historia, sin cambios electro cardiográficos)           |  |
|  | Falla cardíaca congestiva   |  |
|  | Enfermedad vascular periférica (Incluye aneurisma aórtico $\geq 6$ cm)        |  |
|  | Enfermedad cerebro vascular: ECV con o sin secuelas o AIT                     |  |
|  | Demencia  |  |
|  | Enfermedad pulmonar crónica   |  |
|  | Enfermedad del tejido conectivo   |  |
|  | Úlcera péptica  |  |
|  | Enfermedad hepática leve (sin hipertensión portal, incluye hepatitis crónica) |  |
|  | Diabetes sin daño en órgano blanco (Excluye la de solo control con dieta)     |  |
|  | 2   | Hemiplejía   |
|  |   | Enfermedad renal moderada a severa   |
|  |   | Diabetes con órgano blanco (retinopatía, neuropatía, nefropatía, o diabetes descompensada) |
| Tumor sin metástasis (excluir si tamaño $>5$ )   |   |  |
| Leucemia (aguda o crónica)   |   |  |
| Linfoma  |   |  |
| 3  | Enfermedad hepática moderada o severa   |  |
| 6  | Tumor solido metastásico  |  |
|  | SIDA (No solo VIH positivo)   |  |
| <b>NOTA. Por cada década después de los 40 años de edad, adicionar 1 punto al puntaje general</b>  |   |  |
| <b>Siglas: ECG, electrocardiograma; ECV, Evento cerebro vascular; AIT, accidente isquémico transitorio; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.</b> |   |  |

## Con el respaldo de:



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA





# Bibliografía

1. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1997;25(3):584-99. Epub 1997/10/06.
2. French GL. Clinical impact and relevance of antibiotic resistance. *Advanced drug delivery reviews*. 2005;57(10):1514-27. Epub 2005/06/28.
3. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical microbiology reviews*. 1998;11(4):589-603. Epub 1998/10/10.
4. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(12):4574-81. Epub 2004/11/25.
5. Panhotra BR, Saxena AK, Al-Ghamdi AM. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* hospital acquired bacteremia. Risk factors and clinical outcome. *Saudi medical journal*. 2004;25(12):1871-6. Epub 2005/02/16.
6. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2000;31 Suppl 4:S131-8. Epub 2000/10/06.
7. Bush K, Fisher JF. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new beta-lactamases from gram-negative bacteria. *Annual review of microbiology*. 2011;65:455-78. Epub 2011/07/12.

8. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance S. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(6):848-54. Epub 2005/08/19.
9. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2008;29(11):996-1011. Epub 2008/10/25.
10. Sorde R, Almirante B, Palomar M, Pahissa A. Comment on: Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(6):1565-6; author reply 6-7. Epub 2012/02/23.
11. Natsch S, van Kasteren ME, Kullberg BJ, van der Meer JW. Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;26(6):1482-3. Epub 1998/06/24.
12. de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(9):860-8. Epub 2012/10/09.
13. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2006;10(4):320-5. Epub 2006/02/08.
14. Ko WC, Paterson DL, Sagnimeni AJ, Hansen DS, Von Gottberg A, Mohapatra S, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: global differences in clinical patterns. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(2):160-6. Epub 2002/03/19.
15. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region.

- Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001;32 Suppl 2:S94-103. Epub 2001/04/26.
16. Turner PJ. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection): a global overview. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;46 Suppl T2:9-23. Epub 2000/11/07.
  17. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-1998. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2001;20(9):617-25. Epub 2001/11/21.
  18. Briceno DF, Correa A, Valencia C, Torres JA, Pacheco R, Montealegre MC, et al. [Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia]. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2010;30(3):371-81. Epub 2011/06/30. Actualizacion de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008.
  19. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(7):1762-70. Epub 1998/07/14.
  20. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2012;73(4):354-60. Epub 2012/06/05.
  21. Cortes JA, Leal AL, Montanez AM, Buitrago G, Castillo JS, Guzman L. Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2013;17(3):346-52. Epub 2013/05/21.
  22. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum beta-lactamases. *Research in microbiology*. 2004;155(6):409-21. Epub 2004/07/14.

23. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical microbiology reviews*. 1995;8(4):557-84. Epub 1995/10/01.
24. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *The Korean journal of internal medicine*. 2012;27(2):128-42. Epub 2012/06/19.
25. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 4:S153-63. Epub 2006/03/18.
26. Quale JM, Landman D, Bradford PA, Visalli M, Ravishankar J, Flores C, et al. Molecular epidemiology of a citywide outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;35(7):834-41. Epub 2002/09/14.
27. Graff LR, Franklin KK, Witt L, Cohen N, Jacobs RA, Tompkins L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *The American journal of medicine*. 2002;112(3):204-11. Epub 2002/03/15.
28. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10-year surveillance study. *Infection*. 2003;31(3):155-61. Epub 2003/06/06.
29. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(2):498-504. Epub 2006/01/27.
30. McGowan JE, Jr. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerging infectious diseases*. 2001;7(2):286-92. Epub 2001/04/11.
31. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *Journal of critical care*. 2008;23(1):91-100. Epub 2008/03/25.
32. Tseng CP, Wu HS, Wu TH, Lin YT, Fung CP. Clinical characteristics and outcome of patients with community-onset *Klebsiella pneumoniae* bacteremia requiring intensive care. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2013;46(3):217-23. Epub 2012/07/27.

33. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(1):31-7. Epub 2004/06/19.
34. Maraki S, Samonis G, Dimopoulou D, Mantadakis E. Susceptibility of Glycopeptide-Resistant Enterococci to Linezolid, Quinupristin/dalfopristin, Tigecycline and Daptomycin in a Tertiary Greek Hospital. *Infection & chemotherapy*. 2014;46(4):253-6. Epub 2015/01/08.
35. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(12):3548-54. Epub 2001/11/16.
36. Hsueh PR, Ko WC, Wu JJ, Lu JJ, Wang FD, Wu HY, et al. Consensus statement on the adherence to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Antimicrobial Susceptibility Testing Guidelines (CLSI-2010 and CLSI-2010-update) for Enterobacteriaceae in clinical microbiology laboratories in Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2010;43(5):452-5. Epub 2010/11/16.
37. Ferrandez O, Grau S, Saballs P, Luque S, Terradas R, Salas E. [Mortality risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing microorganisms]. *Revista clinica espanola*. 2011;211(3):119-26. Epub 2011/03/05. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido.
38. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, et al. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(7):3936-42. Epub 2012/05/02.
39. Metan G, Zarakolu P, Cakir B, Hascelik G, Uzun O. Clinical outcomes and therapeutic options of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *International journal of antimicrobial agents*. 2005;26(3):254-7. Epub 2005/08/27.
40. Gurntke S, Kohler C, Steinmetz I, Pfeifer Y, Eller C, Gastmeier P, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *Klebsiella pneumoniae* from bloodstream infections and risk factors for mortality. *Journal of*

- infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2014;20(12):817-9. Epub 2014/09/17.
41. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Lopez J, et al. Cefotaxime resistance and outcome of *Klebsiella* spp bloodstream infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2011;30(12):1599-605. Epub 2011/04/22.
  42. Perianes-Diaz ME, Novo-Veleiro I, Solis-Diaz K, Prolo-Acosta A, Garcia-Garcia I, Alonso-Claudio G. [Bacteremia caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum betalactamases: mortality and readmission-related factors]. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(9):381-6. Epub 2013/06/06. Bacteriemia por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido: factores asociados a mortalidad y reingreso hospitalario.
  43. Frakking FN, Rottier WC, Dorigo-Zetsma JW, van Hattem JM, van Hees BC, Kluytmans JA, et al. Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(7):3092-9. Epub 2013/04/25.
  44. Tsui K, Wong SS, Lin LC, Tsai CR, Chen LC, Huang CH. Laboratory identification, risk factors, and clinical outcomes of patients with bacteremia due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum and AmpC type beta-lactamases. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2012;45(3):193-9. Epub 2012/05/15.
  45. Anderson DJ, Engemann JJ, Harrell LJ, Carmeli Y, Reller LB, Kaye KS. Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(5):1715-20. Epub 2006/04/28.
  46. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive care medicine*. 2002;28(12):1718-23. Epub 2002/11/26.
  47. Bouza E, Torres MV, Radice C, Cercenado E, de Diego R, Sanchez-Carrillo C, et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007;44(3):382-7. Epub 2007/01/06.

48. Adrianzen D, Arbizu A, Ortiz J, Samalvides F. [Mortality caused by bacteremia *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. extended-spectrum beta-lactamase- producers: a retrospective cohort from a hospital in Lima, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(1):18-25. Epub 2013/04/25. Mortalidad por bacteriemia causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productoras de beta lactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de Lima, Peru.
49. Peralta G, Lamelo M, Alvarez-Garcia P, Velasco M, Delgado A, Horcajada JP, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC infectious diseases*. 2012;12:245. Epub 2012/10/09.
50. Wang P, Hu F, Xiong Z, Ye X, Zhu D, Wang YF, et al. Susceptibility of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* according to the new CLSI breakpoints. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(9):3127-31. Epub 2011/07/15.