

Anexos

Anexo 1. Lista de variables

No.	Grupo	Nombre	Definición	Valores potenciales	Tipo de variable
1	Demográficas	Identificador	Número consecutivo asignado a cada paciente para su posterior identificación	(1-1000)	Nominal
2	Demográficas	Documento de identificación	Número de cédula del paciente	Números	Nominal
3	Demográficas	Historia Clínica	Número asignado dentro del consecutivo de las historias clínicas	Números	Nominal
4	Demográficas	Paciente	Iniciales de los nombres y apellidos del paciente	Letras (3 caracteres)	Nominal
5	Demográficas	Institución	Código alfa-numérico asignado a cada institución: número de dos dígitos	Código institución (2 caracteres)	Nominal
6	Demográficas	Sistema de aseguramiento	Pertenencia a alguno de los siguientes regímenes de aseguramiento	Subsidiado 1, Contributivo 2, Prepago 3, Vinculado 4, Particular 5, Soat 6, Especial 7.	Nominal
7	Demográficas	Sexo	Sexo del paciente según información contenida en los datos de identificación de la HC	Mujer 0, Hombre 1	Nominal
8	Demográficas	Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento registrada en HC, permite calcular edad al momento de hospitalización	dd/mm/aaaa	Ordinal
9	Antecedentes	Fecha de ingreso hospitalización	Fecha de ingreso a la institución	dd/mm/aaaa	Ordinal
10	Antecedentes	Fecha de egreso hospitalización	Fecha de salida de la institución, punto de finalización de la estancia hospitalaria	dd/mm/aaaa	Ordinal
11	Antecedentes	Fecha de ingreso a UCI	Fecha de ingreso a la UCI	dd/mm/aaaa	Ordinal
12	Antecedentes	Fecha de egreso de UCI	Fecha de salida de la UCI	dd/mm/aaaa	Ordinal
13	Antecedentes	Tipo de UCI de la estancia	Tipo de Unidad en la cual estuvo el paciente. (Opción de respuesta múltiple)	1= Médica, 2 = Quirúrgica 3 = Coronaria 4 = Quemados 5= Diálisis 6 = Intermedios	Nominal
14	Antecedentes	Diagnósticos de ingreso	Impresión diagnóstica incluyendo algún proceso infeccioso al ingreso y su correspondiente código CIE-10 (máximo 3 diagnósticos)	Cada diagnóstico (8 caracteres)	Nominal
15	Antecedentes	Gravedad antes de la bacteriemia (McCabe 1962)	Clasifica la gravedad de la enfermedad de base al ingreso al hospital. Rápidamente fatal muerte en 2 semanas = 1, expectativa de vida menor a 5 años = 2, enfermedad no fatal = 3. (Cosgrove	(1-3)	Ordinal
16	Antecedentes	Antecedente de hospitalización previa	Existe en la historia clínica algún antecedente registrado de hospitalización previa en el último año	Si=1, No=0	Ordinal
17	Antecedentes	Comorbilidades (índice de Charlson) (Charlson 1987)	Clasificar las comorbilidades de base. Calcula un índice de comorbilidades agregado. Las comorbilidades son: (Demencia, DM, Enfermedad cerebro vascular, Enf. tejido conectivo, Enf.hepática, EPOC, Enf.Renal, Enf. ulcerosa, Enf.vascular periférica, Falla cardiaca congestiva, Hemiplejia, IAM, Leucemia, Linfoma maligno, Neoplasia de la SIDA	Números. Puntaje agregado dependiendo del perfil de condiciones comorbidas	Ordinal
18	Antecedentes	Inmunosupresión	Existe alguna condición comorbida que genere alteración en el estado inmune del paciente	Si=1, No=0	Nominal
19	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= Farmacológica, 2 = Quimioterapia, 3 = Trasplante, 4 = DNT, 5 = DM, 6 = Falla organo, 7 = Ca, 8 = VIH, 9 = Enf.colageno, 10 = Quemadura grave, 11 = Primaria	Nominal

No.	Grupo	Nombre	Definición	Valores potenciales	Tipo de variable
20	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	Nominal
21	Antecedentes	Antibióticos durante la hospitalización	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	Curva de administración con dosis y fechas
22	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 detecto 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	Nominal
23	Antecedentes	Tipo de cirugía	Nombre de la cirugía para posteriormente categorizarla, información tomada de reporte quirúrgico o antecedentes del paciente	Códigos CUPS (manual de procedimientos)	Nominal
24	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	Nominal
25	Microbiológicos	Fecha de Hemocultivo	Fecha en la que fue ordenado el hemocultivo positivo para el germen en cuestión, esta variable será denominada como fecha de bacteriemia.	dd/mm/aaaa	Ordinal
26	Microbiológicos	Perfil de resistencia	Perfil reportado por el automatizado y validado en el reporte de la historia clínica: Cefotaxidima, Ceftriaxona, cefotaxima, Prueba BLEE).	R=Resistente, I=Intermedio, S=Sensible. (Para la prueba BLEE específica el reporte es binario Si=1, No=0)	Ordinal (tabla)
27	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	Nominal
28	Bacteriemia	Sitio Primario de Infección	Localización potencial origen de la bacteriemia, según criterios de Calandra y Horan para infecciones en UCI.	1= Absceso, HxQx, 2=CVC, 3=Mahurkar, 4=CVPeriferico, 5=Fistula AV, 6=Svesical, 7= Marcapaso, 8=Protesis, 9=Tejido no protésico, 10=Piel, 11=T.Respiratorio, 12= T.urinario, 13= T.Gastroi, 14= Endocarditis, 15= Osteomielitis, 16= meninges, 17=Oartic, 18=Mediastino, 19=endometrio, 20=cateter biliar, 21=SNC	Nominal
29	Bacteriemia	Tratamiento empírico	Antibiótico(s) administrado(s) como terapia inicial previo al conocimiento del cultivo	Libro de códigos de antibióticos	Nominal
30	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	Nominal
31	Bacteriemia	Cambio de terapia	Cambio de terapia después de conocer el resultado del cultivo	Si=1, No=0	Nominal
32	Bacteriemia	Sepsis secundario a bacteriemia	Diagnóstico de sepsis secundario a la infección (ver anexos)	Si=1, No=0	Nominal

No.	Grupo	Nombre	Definición	Valores potenciales	Tipo de variable
33	Bacteriemia	Sepsis severa	Existe asociado al diagnóstico de sepsis disfunción de algún órgano (ver anexo)	Si=1, No=0	Nominal
34	Bacteriemia	SOFA	Cuál es el puntaje SOFA para el diagnóstico de sepsis severa en las primeras 48 horas del diagnóstico	(0-12)	Ordinal
35	Bacteriemia	DOM	Cuál es el puntaje DOM para el diagnóstico de sepsis severa en las primeras 48 horas del diagnóstico	(0-4)	Ordinal
36	Bacteriemia	Shock séptico	Se diagnóstico shock séptico asociado a la sepsis relacionada con la infección	Si=1, No=0	Nominal
37	Bacteriemia	Gravedad del paciente en UCI	APACHE II al ingreso a UCI	(0-34)	Ordinal
38	Desenlaces	Desenlace al egreso	Estado del paciente al egreso	Muerto = 1, vivo = 2	Nominal
39	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).	Directa = 1, Probable = 2, Indeterminada =3	Nominal
40	Desenlaces	Causa de la muerte registrada	Causa de la muerte registrada en el certificado de defunción	Diagnósticos de defunción (15 caracteres), 3 diagnósticos	Nominal

Cronograma

ACTIVIDAD	MESES AÑO 2013												MESES AÑO 2014						
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	
Planteamiento de la pregunta																			
Revisión Bibliográfica																			
Protocolo de investigación																			
Seguimiento con el asesor																			
Depuración de la base de datos																			
Selección de variables																			
Análisis de resultados																			
Discusión y conclusiones																			
Sustentación final																			
Presentación documento final																			

Presupuesto

Rubro	Costo Unitario	Costo total	Fuentes de Financiación	
			Investigadores	Otras fuentes
Personal	\$ 20.400.000	\$ 20.400.000	X	
Equipos	\$ 1.500.000	\$ 1.500.000	X	
Software	\$ 200.000	\$ 200.000	X	
Materiales:	\$ 200.000	\$ 200.000	X	
Total	\$ 22.300.000	\$ 22.300.000	X	

**IMPACTO CLÍNICO DE LAS BACTERIEMIAS POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*
PRODUCTORAS DE β -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES
DE UCI EN BOGOTÁ**

Liliana Isabel Barrero Garzón¹, Daniel Toledo Arenas²

Resumen: Las infecciones del torrente sanguíneo causadas por *Klebsiella pneumoniae* y su resistencia a la mayoría de antibióticos son problemas que han aumentado en los últimos años en nuestro medio. **Objetivo:** determinar el impacto clínico en términos de la mortalidad hospitalaria, de la resistencia a cefalosporinas de tercera generación de *K. pneumoniae*, en pacientes con bacteriemia de 14 unidades de cuidados intensivos de Bogotá, hospitalizados entre 2005 a 2008. **Materiales y métodos:** A partir de una base de datos de un estudio de cohorte llevado a cabo por la Universidad Nacional de Colombia en el 2010, se realizó un subanálisis con 191 pacientes adultos, donde el grupo de expuestos al germen resistente productor de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE) lo conformaron 64 (33,5%) pacientes y el grupo de no expuestos lo conformaron 127 (66,5%) pacientes con bacteriemia por el mismo germen pero no productor de BLEE. Se realizaron análisis descriptivos y un modelo de regresión logística para evaluar la asociación entre la resistencia (BLEE) y la mortalidad. Todos los análisis se hicieron con el software Stata 12[®]. **Resultados:** No se encontraron diferencias importantes en los grupos en cuanto a sus características demográficas y clínicas de base. La bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de BLEE no fue un factor independientemente asociado a una mayor mortalidad, una vez ajustado por otras variables de interés. Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a la terapia antibiótica inadecuada y su asociación con la mortalidad. **Conclusión:** El

¹ Universidad el Bosque, Facultad de Medicina - Especialización en Epidemiología Clínica
e-mail: lbarrerog@unbosque.edu.co

² Universidad el Bosque, Docente Especialización en Epidemiología Clínica

presente estudio contribuye con el conocimiento del comportamiento de este microorganismo, pero se requieren mayores estudios para evaluar el impacto clínico de este y otros mecanismos de resistencia en la población Colombiana.

Palabras claves: *Klebsiella pneumoniae*; bacteriemia; farmacorresistencia bacteriana; mortalidad hospitalaria.

Introducción

Uno de los principales agentes causantes de infección al interior de las instituciones de salud es la *Klebsiella pneumoniae*, cuya resistencia a la mayoría de antibióticos disponibles ha aumentado de manera alarmante en los últimos años (1,2). Este microorganismo se destaca por producir enzimas capaces de hidrolizar un amplio espectro de antibióticos betalactámicos, denominadas β -lactamasas de Espectro Extendido (BLEE), y otros mecanismos capaces de conferir resistencia a antibióticos de última elección como los carbapenémicos, lo cual representa un problema de interés en salud pública por el reto que significa no solo su diagnóstico y tratamiento, sino la prevención y control de su diseminación (3).

Dentro de los servicios más afectados se encuentran las unidades de cuidado intensivo (UCI) donde la incidencia de infecciones asociadas a la atención en salud para el año 2002 en Estados Unidos, fue de 13 casos por cada 1.000 días-paciente, siendo la bacteriemia la segunda causa de muerte entre todas las infecciones hospitalarias, con una mortalidad atribuible de 25% (5). En estos servicios se ha observado que en las últimas décadas han predominado infecciones causadas por bacterias Gram negativas, siendo *K. pneumoniae* una de las principales causantes de infección (2,4,6-8). Estas bacterias son colonizadores frecuentes del tracto gastrointestinal y también se pueden encontrar en la piel, las vías respiratorias superiores y la orofaringe de pacientes hospitalizados.

Las infecciones causadas por *K. pneumoniae* son la segunda causa más frecuente de infección del torrente sanguíneo después de *Echerichia coli*. Las tasas de mortalidad por neumonía causada por *K. pneumoniae* dependen de la gravedad de las enfermedades concomitantes de base y pueden exceder el 50% en pacientes vulnerables, incluso cuando se da el tratamiento antimicrobiano adecuado (9).

Estudios de brotes de infecciones por microorganismos productores de BLEE han encontrado asociación con el sobre uso de cefalosporinas de tercera generación. Enfermedades concomitantes, cirugías previas e inmunosupresión asociada con trasplante de órganos también pueden contribuir a la infección con estos microorganismos; sin embargo, estos datos provienen de muchos estudios pequeños, en una variedad de diferentes poblaciones de pacientes y escenarios clínicos. Los estudios que analizan los principales riesgos para los pacientes en entornos específicos, como la UCI son escasos (10). La importancia clínica de la infección invasiva con BLEE tampoco es clara. Hay informes contradictorios de aumento de la mortalidad después de ajustar por riesgos subyacentes (10,11). Hay otros que argumentan la asociación de las infecciones por BLEE con falla en el tratamiento más no con la mortalidad (12).

Para el caso de *K. pneumoniae* se encuentra información de la resistencia bacteriana consolidada por la Organización Mundial de la Salud que muestra porcentajes de resistencia a cefalosporinas de tercera generación que expresan una amplia variabilidad entre los países, siendo Asia el continente con mayores tasas, seguidos de América Latina y los países con mayores recursos (9).

Para la región de las Américas los porcentajes se encuentran entre 4% (Canadá) y 75% (Perú) (9). En Colombia, se encuentran reportes de resistencia que oscilan entre 20 y 40% para estos antibióticos y un incremento en la resistencia a carbapenémicos que alcanzó el 7% en el 2010 (7-9). En Bogotá, el Sistema Distrital de Vigilancia en Salud Pública, ha reportado para instituciones de salud de nivel III los porcentajes de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación mayores en los servicios de UCI adultos superando el 34% (13).

La diseminación de la resistencia bacteriana en nuestro país es un problema muy serio que exige el cumplimiento de medidas de control de infecciones como la limpieza de equipos médicos y lavado de manos para disminuir la transmisión por el personal de salud, la selección de personal adecuado y entrenado, la identificación de áreas de alto riesgo de transmisión de resistencia como las UCI y servicios oncológicos, para instaurar las medidas de aislamiento pertinentes; limitar el uso de dispositivos invasivos y un uso racional y prudente de antibióticos de acuerdo a guías basadas en epidemiología local.

Si bien el problema de la resistencia de *K. pneumoniae* a la acción de las cefalosporinas de tercera generación a través de la producción de enzimas BLEE, ha evolucionado hacia otros mecanismos de resistencia que actúan contra los antibióticos de última elección como los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem) que se utilizan para el manejo de estas infecciones, existe la necesidad pública y política de conocer el impacto clínico de este problema en nuestra población, para respaldar la construcción de acciones de contención especialmente a nivel hospitalario, en esta ocasión y de acuerdo con los datos disponibles, empezando con el abordaje del impacto de las BLEE, en desenlaces clínicos como la mortalidad y la estancia hospitalaria.

Materiales y métodos

Tipo y diseño del estudio

El presente trabajo parte de una base de datos facilitada por el grupo de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, previa autorización de la investigadora principal del proyecto original. Los datos provienen de un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en pacientes hospitalizados entre Enero de 2005 y Diciembre de 2008 en 17 UCI de instituciones de salud públicas y privadas de la ciudad de Bogotá D.C., para determinar el impacto clínico y económico de tres microorganismos de interés en salud pública: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *K. pneumoniae*. Partiendo de la información del Sistema Distrital de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana (SIVIBAC), se identificaron todos los aislamientos en sangre de los microorganismos de interés en muestras

procedentes de la UCI. Consideraciones metodológicas del estudio se encuentran en las publicaciones realizadas para los dos primeros microorganismos (14,15,16), aunque aquí se mencionan algunas de ellas, así como los resultados de los análisis para el último microorganismo.

Población de referencia y definiciones

A partir de una población de 290 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae*, se seleccionaron 191 pacientes mayores de 18 años, de los cuales 64 (33,5%) presentaron infección por *K. pneumoniae* productora de BLEE, representando el grupo de expuestos, y el grupo de no expuestos lo conformaron 127 (66,5%) pacientes con bacteriemia por el mismo germen pero no productor de BLEE. Los criterios de inclusión fueron: estancia en UCI mayor a 48 horas, edad mayor o igual a 18 años, al menos un hemocultivo positivo para *K. pneumoniae* y se tuvo en cuenta solo la primera bacteriemia por paciente. Se excluyeron las bacteriemias polimicrobianas y la información clínica y microbiológica incompleta.

Se utilizaron los criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos para la definición epidemiológica de los casos de infección del torrente sanguíneo primarias y secundarias (17). Las primarias se definieron como aquellas infecciones con al menos un hemocultivo positivo para *K.pneumoniae* y la presencia de signos y síntomas como fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), escalofrío o hipotensión, sin evidencia de infección en otro sitio anatómico. Las secundarias fueron definidas igual que las primarias solo que con evidencia de infección por el mismo germen en otro sitio anatómico como tracto respiratorio, gastrointestinal, piel y tejidos blandos y otros sitios anatómicos que cumplieran los criterios del CDC.

De manera adicional los focos de infección fueron clasificados como erradicables y no erradicables de acuerdo a la posibilidad del uso de procedimientos médico-quirúrgicos dirigidos a su erradicación (retiro de dispositivos invasivos, drenajes quirúrgicos, entre otros).

Se usaron los criterios de la conferencia internacional de definición de sepsis para sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple (18).

Para evaluar los antecedentes de inmunosupresión se tuvieron en cuenta las siguientes condiciones: uso de corticosteroides mayor a 20mg al día por más de 15 días, quimioterapia en los últimos seis meses, antecedentes de trasplantes, desnutrición grave, diabetes mellitus no controlada, falla de órgano (cirrosis o insuficiencia renal), neoplasia de base, sida, enfermedad autoinmune, quemadura grave y síndromes genéticos de inmunodeficiencia primaria.

El pronóstico y la gravedad de las enfermedades de base se evaluaron con los índices Charlson y McCabe (19,20). El riesgo de muerte al ingreso a la UCI se evaluó con el índice APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (21).

La muerte fue considerada directamente atribuible a la bacteriemia si en los siete días previos a la muerte, el paciente había presentado signos y síntomas de infección activa sin otra causa explicable de la muerte (22).

El tratamiento antimicrobiano se consideró adecuado cuando incluía, al menos, una dosis de antibiótico intravenoso al cual el microorganismo aislado fuera sensible in vitro y si se había iniciado en las primeras 48 horas después del diagnóstico de bacteriemia en la dosis, la frecuencia y la duración recomendadas.

El procedimiento para el aislamiento de los microorganismos en los hemocultivos se realizó según los protocolos de cada institución donde se utilizaron métodos estandarizados de difusión y sistemas automatizados (Vitek IITM o MicroscanTM) que seguían los criterios del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) del año correspondiente (23). A partir de allí se estableció la producción de BLEE en aislamientos de *K. pneumoniae*.

En su momento, la recolección de la información fue realizada por personal médico entrenado y fue validada por especialistas en enfermedades infecciosas. Se utilizaron formatos electrónicos y un manual de procedimientos. La capturada de datos se hizo de forma semiautomática usando

Teleform®. El protocolo del estudio original fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional de Colombia, así como por el de cada una de las instituciones de salud participante. El estudio se realizó con una subvención para investigación del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación-COLCIENCIAS (código 110140820452–2007), y contó con el respaldo del Capítulo Central de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) y el Área de Vigilancia de la Dirección de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.

Análisis estadísticos

Se emplearon análisis descriptivos para variables cuantitativas y categóricas, utilizando medidas de dispersión y de tendencia central, como medias con desviación estándar o medianas con rango intercuartílico, para aquellas variables cuantitativas de acuerdo con la distribución de los datos dada por el test de Shapiro-Wilk para normalidad. Para las variables de tipo cualitativo (categóricas) se utilizaron medidas de frecuencia absoluta y relativa (porcentaje). Los análisis para comparar proporciones se hicieron con la prueba de ji al cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher y para los análisis comparativos de variables continuas se utilizaron las pruebas T de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon según la distribución de la variable.

El desenlace principal fue la mortalidad por cualquier causa ocurrida durante la hospitalización. Para evaluar la influencia de la resistencia a cefalosporinas de tercera generación (BLEE) y otras variables sobre la mortalidad, se hizo una regresión logística usando la variable mortalidad como desenlace. Las variables con valores de $P < 0.2$ en el análisis bivariado o con relación clínica de importancia, se tuvieron en cuenta para la construcción del modelo multivariado. Todas las pruebas de hipótesis se hicieron a dos colas y las pruebas e intervalos de confianza se interpretaron a un nivel de significancia del 5%. Los análisis se realizaron con el software Stata 12 versión registrada (StataCorp LP, College Station, Texas, United States).

Consideraciones éticas

Este trabajo se rigió de acuerdo a las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud del Ministerio de Salud de la República de Colombia, Resolución No. 8430 del 4 de Octubre de 1993. El estudio parte de una investigación sin riesgo y no requirió consentimiento informado. El manejo de los datos mantuvo estrictos parámetros de confidencialidad de acuerdo a las leyes vigentes. Se respetó la confidencialidad de los pacientes eliminando la información personal de las bases de datos.

Resultados

Se seleccionaron 191 pacientes de 14 instituciones de salud de alta complejidad de la ciudad de Bogotá. La edad de los pacientes osciló entre 18 y 96 años con una mediana de 64 años y el 43,5% fueron mujeres. El 46,1% pertenecía al régimen de salud contributivo y un 38% al régimen subsidiado. El tipo de UCI más frecuente fue la UCI médica (73,3%) seguida de la quirúrgica con 14,1%. Los diagnósticos de ingreso a UCI más comunes fueron el infarto agudo del miocardio y otras enfermedades cardiovasculares (31,4%), seguido de las enfermedades respiratorias (16,2%) y las enfermedades del tracto gastrointestinal (8,34%). El tipo de inmunosupresión más frecuente fue la diabetes mellitus no controlada con un 33,3% seguido de cáncer (27,3%) y falla de órgano (cirrosis, insuficiencia renal crónica) (16,7%). El índice de comorbilidades de Charlson osciló entre 0 y 13 y la gravedad de la enfermedad de base medida con el índice McCabe fue clasificada en su mayoría como no fatal en un 44%. La fuente de la bacteriemia se logró identificar en el 78% de los casos (149), siendo el tracto respiratorio la más frecuente (41,2%), seguido del catéter venoso central (21,6%) y el tracto gastrointestinal (15,5%).

Los antibióticos más frecuentemente utilizados para el tratamiento inicial de la bacteriemia fueron meropenem (24,3%), seguido de piperacilina tazobactam (20,2), cefepime (15,6), ampicilina sulbactam (9,8) y vancomicina (9,8). La administración de tratamiento antibiótico

inadecuado fue más frecuente en el grupo de pacientes con infección por germen resistente (productor de BLEE).

Durante la hospitalización murieron 100 pacientes (52,4%) y se consideró que la causa de muerte fue atribuible a la infección en 54 de ellas.

No se encontraron diferencias importantes entre los grupos de pacientes según la exposición a la resistencia (BLEE) en la mayoría de las características demográficas y clínicas de base, como por ejemplo, la edad, sexo, gravedad de las enfermedades concomitantes, inmunosupresión, antecedente de cirugías previas, estancia total. Sin embargo se encontraron otras variables como la exposición previa a antibióticos y el tratamiento inicial inadecuado que fueron más frecuentes en el grupo expuesto a *K.pneumoniae* productora de BLEE. La comparación de las características basales entre los grupos se muestra en la Tabla 1.

Las tasas de mortalidad fueron significativamente más altas en los pacientes mayores a 64 años, pacientes con antecedente de inmunosupresión, gravedad de la enfermedad de base, sepsis severa, choque séptico y con falla orgánica múltiple. El efecto de otras variables en la mortalidad hospitalaria se muestra en la Tabla 2.

Luego de realizar el análisis multivariado (ver Tabla 3), se encontró que las variables que se asociaron con una mayor mortalidad fueron la edad mayor a los 64 años y la presencia de falla multi-orgánica. Así mismo, se encontró que el foco de infección potencialmente erradicable disminuía el riesgo de muerte. La bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de BLEE no fue un factor independientemente asociado a una mayor mortalidad, una vez ajustado por otras variables de interés. Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a la terapia antibiótica inadecuada y su asociación con la mortalidad.

Discusión

Las infecciones por *K. pneumoniae* han aumentado en los servicios de cuidado crítico, especialmente aquellas causadas por microorganismos multirresistentes, y las herramientas terapéuticas son cada vez menores. Considerado esto como un problema de salud pública en muchos países del mundo, se han documentado las consecuencias negativas de las altas tasas de resistencia en este microorganismo, sin embargo la variabilidad en los estudios no permite hacer afirmaciones sobre el impacto en desenlaces como la mortalidad asociada a mecanismos de resistencia puntuales, específicamente para el caso de las enzimas tipo BLEE. Algunos autores han encontrado asociación de las infecciones por microorganismos productores de BLEE con aumento en la mortalidad (10,11) pero otros argumentan otro tipo de asociaciones respecto a la falla terapéutica (12). El presente estudio no encontró asociaciones con una mayor mortalidad y en parte esto puede deberse a la acción de otros factores como la severidad de las comorbilidades de base, más aun teniendo en cuenta las características de los pacientes que se manejan en las unidades de cuidado intensivo.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el carácter retrospectivo de su diseño original, cuyos datos provienen exclusivamente de registros clínicos lo cual puede comprometer en alguna medida la calidad de los datos. Si bien las instituciones participantes utilizaron equipos automatizados estandarizados para la medición de los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana, se puede considerar una limitante el hecho de no poder contar con mediciones que utilizaran puntos de corte más actualizados, ya que es posible que algunos de los microorganismos considerados sensibles para ese momento en realidad fueran resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y esto podría afectar las estimaciones del presente trabajo.

Una fortaleza del estudio fue la inclusión de todos los pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* de catorce instituciones de salud del distrito durante cuatro años, lo cual permitió contar con un tamaño de muestra importante.

Con el presente estudio se aporta al conocimiento del comportamiento de *K. pneumoniae* en población hospitalizada en UCI de instituciones de salud de Bogotá D.C. A pesar de las limitaciones del estudio se logró caracterizar clínica y epidemiológicamente los grupos de pacientes expuestos o no al germen resistente a las cefalosporinas de tercera generación, encontrando características basales comunes entre los grupos. Si bien no se encontró una asociación directa entre la resistencia (BLEE) de *K.pneumoniae* con la mortalidad hospitalaria, es necesario continuar con estudios epidemiológicos con mejores metodologías y ayudas estadísticas que permitan documentar con un mayor detalle las consecuencias no solo clínicas sino económicas de las infecciones por este tipo de microorganismos en nuestra población. La evidencia de los efectos de las infecciones por gérmenes resistentes contribuirá a la toma de decisiones informadas y dará un mayor respaldo para el uso de recursos en acciones de prevención y control en las instituciones de salud del país.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al grupo GREBO y a la Universidad Nacional de Colombia por los insumos y el soporte técnico suministrado para la realización del presente trabajo.

Tabla 1. Características de los pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* según su exposición a las enzimas BLEE en instituciones de salud de Bogotá, 2005-2008

Características ^a	Total (n = 191)		Expuestos (BLEE+) ^b (n = 64)		No expuestos (BLEE-) ^c (n = 127)		P
	No.	%	No.	%	No.	%	
Edad, media(SD)	61,1	17,3	63	18,3	60	16,7	0,26
Sexo (Masculino)	108	56,5	33	51,6	75	59	0,32
Aseguramiento							0,91
Subsidiado	72	37,7	19	29,7	53	41,7	
Contributivo	88	46,1	35	54,6	53	41,7	
Regimen especial	18	9,4	7	11	11	8,7	
Otro	13	6,8	3	4,7	10	7,9	
Inmunosupresión	66	34,5	24	37,5	42	33,1	0,54
Cirugía previa a la bacteriemia (<1 año)	134	70,2	43	67,2	91	71,6	0,52
Hospitalización previa a la bacteriemia (<1 año)	59	31	19	29,7	40	31,5	0,76
Exposición previa a antibióticos	153	80,1	55	86	98	77,2	0,01
Dispositivos invasivos previos a la bacteriemia	190	99,5	64	100	126	99,2	0,48
APACHE II score [mediana (RIQ)]	16	(10 - 19)	17	(11-20)	15	(10-19)	0,96
Charlson score > 3	108	57	4	(2-6)	4	(2-6)	0,25
Clasificación McCabe							0,33
Rápidamente fatal	29	15,2	8	12,5	21	16,5	
Últimamente fatal	78	40,8	25	40,8	53	41,7	
No fatal	84	44	31	48,4	53	41,7	
Foco de la bacteriemia							0,75
Tracto respiratorio	61	41,2	16	30,2	45	47,4	
Catéter venoso central	32	21,6	12	22,6	20	21	
Tracto Gastrointestinal	23	15,5	13	24,5	10	10,5	
Tracto Urinario	19	12,8	7	13,2	12	12,6	
Mediastinitis	5	3,4	1	1,9	4	4,2	
Otro	8	5,5	4	4,2	4	4,2	
Foco de la bacteriemia erradicado	37	19,4	12	18,7	25	19,7	0,89
Tratamiento antibiótico inicial apropiado	118	66,7	29	47,5	89	76,7	<0,01
Estancia previa a bacteriemia (días), [mediana (RIQ)]	12	(7-22)	13	(9,5-22,5)	11	(7-21)	0,2
Estancia total (días), [mediana (RIQ)]	29	(18-47)	29,5	(20,5-46)	27	(18-47)	0,97
Desenlaces							
Cambio de antibiótico durante la bacteriemia	75	39,3	31	50,8	44	37,9	0,09
Sepsis severa	122	63,9	49	76,6	73	57,5	0,01
Choque séptico	78	40,8	28	43,8	50	39,4	0,44
Falla orgánica múltiple	59	30,9	21	32,8	38	29,9	0,85
Muerte hospitalaria	100	52,4	33	51,6	67	52,8	0,87

^a Las variables categóricas se expresan en número y porcentaje y las variables continuas según como se especifique.

^b Expuestos a BLEE (β -lactamasa de espectro extendido)

^c No expuestos a BLEE

Tabla2. Análisis bivariado de las tasas de mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en instituciones de salud de Bogotá, 2005-2008

Variables asociadas con mortalidad	Pacientes	Tasa de mortalidad	IC 95%^a	P^b
Población total	191	52,4	45-59,6	
Sexo				0,3
Masculino	108	49	39,3-58,9	
Femenino	83	56,6	45,3-67,5	
Edad (años)				<0,001
18 - 64	100	37	27,5-47,2	
≥ 65	91	69,2	58,7-78,5	
Producción de BLEE ^c				0,88
Si	64	51,6	38,7-64,2	
No	127	52,7	43,7-61,7	
Inmunosupresión				0,01
Si	66	65,2	52,4-76,4	
No	125	45,6	36,6-54,7	
Cirugía previa a la bacteriemia (<1 año)				0,22
Si	134	55,2	46,4-63,8	
No	57	45,6	32,3-59,3	
Exposición previa a antibióticos				0,29
Si	153	54,2	46-62,3	
No	34	47	29,7-64,8	
APACHE II score				<0,001
< 10	37	21,6	9,8-38,2	
10 - 19	95	58,9	48,4-68,9	
> 20	59	61	47,4-73,5	
Clasificación McCabe				0,01
Rápidamente fatal	29	65,5	45,6-82,1	
Últimamente fatal	78	60,2	48,5-71,2	
No fatal	84	40,5	29,9-51,7	
Clasificación del foco				<0,001
Erradicable	37	21,6	9,8-38,2	
No erradicable	151	59,6	51,3-67,5	
Tratamiento antibiótico inicial apropiado				0,34
Si	118	48,3	39-57,7	
No	59	55,9	42,4-68,8	
Cambio de antibiótico durante la bacteriemia				0,2
Si	75	45,3	33,8-57,3	
No	102	54,9	44,7-64,7	
Sepsis severa				<0,001
Si	122	64,7	55,6-73,2	
No	68	30,8	20,2-43,3	
Choque séptico				<0,001
Si	78	70,5	59,1-80,3	
No	99	35,4	26-45,6	
Falla orgánica múltiple				<0,001
Si	59	88,1	77,1-95,1	
No	131	36,6	28,4-45,5	

^a Intervalo de confianza del 95%

^b Valor P

^c β-lactamasa de espectro extendido

Tabla 3. Análisis multivariado de las variables asociadas con mortalidad en pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en instituciones de salud de Bogotá, 2005-2008

Variables	OR ^a	IC 95% ^b
Bacteriemia por <i>K. pneumoniae</i> BLEE+ ^c	0,78	0,34 - 1,78
Edad ≥ 65 años	3,75	1,71 - 8,19
Inmunosupresión	1,14	0,47 - 2,72
APACHE II score	1,56	0,87 - 2,8
Clasificación McCabe	0,84	0,47 - 1,5
Foco de infección erradicable	0,29	0,11- 0,76
Cambio de antibiótico durante la bacteriemia	0,63	0.30 - 1.31
Sepsis severa	1,95	0.7 - 5.44
Choque séptico	0,75	0,29 - 1,94
Falla organica múltiple	10,3	2,98 - 35,65

^a Odds ratio

^b Intervalo de confianza del 95%

^c *K.pneumoniae* productora de β-lactamasa de espectro extendido

Referencias bibliográficas

1. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med.* 2004; 140:26–32.
2. Kang C, 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4574-81
3. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):933-51.
4. Itokazu, G. S., J. P. Quinn, C. Bell-Dixon, F. M. Kahan, and R. A. Weinstein. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin. Infect. Dis.* 1996. 23:779–784.
5. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010;362:1804-13.
6. Leal AL, Eslava-Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M, GREBO. Endemic channels and bacterial resistance markers in third-level hospitals in Bogota: Colombia. *Rev Salud Publica.* 2006;8(S1):59-70.
7. González L, Cortés JA. Revisión sistemática de la resistencia antimicrobiana en enterobacterias en aislamientos intrahospitalarios en Colombia. *Biomédica.* 2014;34(2):180-97.
8. Villalobos AP, Díaz MH, Barrero LI, Rivera SA, Henríquez DH, Villegas MV, Robledo CG, Leal AL. Tendencias de los fenotipos de resistencia bacteriana en hospitales públicos y privados de alta complejidad de Colombia. *Rev Panam Salud Pública* 2011;30(6):627-33.

9. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1
10. Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Singh A. An observational study on bloodstream extended-spectrum beta-lactamase infection in critical care unit: incidence, risk factors and its impact on outcome. *Eur J Intern Med.* 2012 Mar;23(2):192-5.
11. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, Bellinghan G, Shetty N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect.* 2008;68(2):108-15.
12. Viale P, Giannella M, Lewis R, Treccarichi EM, Petrosillo N, Tumbarello M. Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013 Oct;11(10):1053-63
13. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Boletín epidemiológico de resistencia bacteriana - SIVIBAC 2010. Diciembre 2011.
14. Castillo JS, Leal AL, Cortes JA, Alvarez CA, Sanchez R, Buitrago G, Barrero LI, González AL, Henríquez DH; GREBO. Mortality among critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a multicenter cohort study in Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2012 Nov;32(5):343-50.
15. González AL, Leal AL, Cortés JA, Sánchez R, Barrero LI, Castillo JS, Álvarez CA. Efecto de la terapia antibiótica inicial adecuada sobre la mortalidad en pacientes críticos con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. *Biomédica.* 2014; 34(S1):58-66.
16. Barrero LI, Castillo JS, Leal AL, Sánchez R, Cortés JA, Álvarez CA, et al. Impacto económico de la resistencia a metilicina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá. *Biomédica.* 2014;34(3).
17. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36:309-32.
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31:1250-6.

19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40:373-83.
20. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I: Etiology and ecology. *Arch Intern Med.* 1962;110:847-53.
21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.
22. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med.* 1999;159:1127–32.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.