

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

LILIANA ISABEL BARRERO GARZÓN

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADOS Y FORMACIÓN AVANZADA

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

BOGOTÁ D.C., JULIO DE 2014

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

LILIANA ISABEL BARRERO GARZÓN

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

ASESOR METODOLÓGICO: DR. DANIEL TOLEDO ARENAS

ASESORA TEMÁTICA: DRA. AURA LUCÍA LEAL CASTRO*

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADOS Y FORMACIÓN AVANZADA

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

BOGOTÁ D.C., JULIO DE 2014

***Docente e Investigadora, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia**

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

A Dios quien permitió la culminación de este trabajo.

A mi familia por su comprensión y apoyo.

A la Universidad Nacional de Colombia por permitirme continuar con el análisis de este estudio, a la Universidad El Bosque y a todas las personas que de una u otra forma participaron y apoyaron su elaboración.

Dedicatoria

*A todos quienes con su conciencia y labor incansable ayudan
a prevenir las infecciones en nuestro país.*

Guía de contenido

Lista de tablas.....	8
Lista de anexos.....	9
Lista de abreviaturas	10
Resumen.....	11
1. Problema de estudio.....	12
2. Marco Teórico.....	13
3. Justificación	19
4. Objetivos.....	21
5. Hipótesis	21
6. Metodología.....	22
7. Resultados.....	28
8. Referencias bibliográficas.....	34
Cronograma.....	38
Presupuesto	38
Anexos.....	39

Lista de tablas

Página

Tabla 1. Características de los pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella pneumoniae</i> según su exposición a las enzimas BLEE en instituciones de salud de Bogotá, 2005-2008.	32
Tabla 2. Análisis bivariado de las tasas de mortalidad de los pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella pneumoniae</i> en instituciones de salud de Bogotá, 2005-2008.	33
Tabla 3. Análisis multivariado de las variables asociadas con mortalidad en pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella pneumoniae</i> en instituciones de salud de Bogotá, 2005-2008.	34

Lista de anexos

Página

Anexo 1. Lista de variables

39

Lista de abreviaturas

BLEE: β -lactamasa de Espectro Extendido

CTX-M: Tipo de BLEE, nombrada por su mayor acción frente a cefotaxima

KPC: Tipo de β -lactamasa: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa

NDM: Tipo de β -lactamasa que hidroliza carbapenémicos: New Delhi metalo β -lactamasa

SHV: Tipo de BLEE, cuyo nombre se da por una contracción de sulfhidrilo variable, que es una propiedad bioquímica de este grupo de enzimas.

TEM: Tipo de BLEE, denominada por la paciente donde fue aislada “Temoniera”, detectada en un aislamiento de *Echerichia coli*.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VIM: Tipo de β -lactamasa que hidroliza carbapenémicos: Verona metalo β -lactamasa integrón codificada

Resumen

Uno de los principales agentes causantes de infección del torrente sanguíneo es *Klebsiella pneumoniae*, cuya resistencia a la mayoría de antibióticos ha aumentado de manera alarmante en los últimos años. El objetivo del presente trabajo es conocer el impacto clínico (mortalidad hospitalaria) de la resistencia a cefalosporinas de tercera generación de este microorganismo, en pacientes con bacteriemia de 14 unidades de cuidados intensivos de Bogotá, hospitalizados entre 2005 a 2008. 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. No se encontraron diferencias importantes en los grupos en cuanto a sus características 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.

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

1. Problema de estudio

La resistencia es la capacidad natural o adquirida de una bacteria para permanecer refractaria a la acción de los antibióticos. Gran parte del problema parte del abuso al que han sido sometidos estos medicamentos, tanto por uso excesivo como inadecuado, lo que ha llevado a la rápida aparición de bacterias resistentes que proliferan y aumentan cada día (1,2).

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 (3,4). 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 en la comunidad (5).

Por lo anterior, es importante ampliar la información sobre el comportamiento de este microorganismo en nuestro medio, empezando con el impacto de la resistencia a cefalosporinas de tercera generación, que aporte conocimiento que respalde la construcción de acciones para su contención y contribuya a orientar estudios adicionales sobre el impacto de nuevos mecanismos de resistencia.

2. Marco Teórico

La resistencia bacteriana es un fenómeno biológico natural, de modo que cada vez que se pone en uso un nuevo agente antimicrobiano en la práctica clínica, el laboratorio de microbiología detecta cepas resistentes. Una cepa resistente se define como aquella que es capaz de multiplicarse en presencia de concentraciones mayores que las alcanzadas con dosis terapéuticas. En general, todos los mecanismos de resistencia pre-existen o se modifican en la naturaleza, ya sea por transferencia de genes de resistencia o por mutaciones, que pueden localizarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. Por esto se puede suponer que los antimicrobianos tendrán actividad por un tiempo limitado, según la presión selectiva que este ejerza sobre la población bacteriana, la cual resulta de la administración de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento de microorganismos susceptibles pero selecciona cepas resistentes.

El fenómeno de la resistencia bacteriana es muy dinámico, tiene múltiples causas donde la más importante ha sido el uso y abuso de los antimicrobianos; sin embargo, el descuido en las prácticas de control de infecciones, el aumento del uso de dispositivos, procedimientos médicos invasores y hospederos más susceptibles también juegan un rol importante (6).

La consecuencia más importante de la resistencia bacteriana es el fracaso de la terapia antimicrobiana con el consiguiente aumento de la morbi-mortalidad y aumento en los costos. La evidencia disponible sugiere que la infección causada por gérmenes resistentes incrementa los costos de atención y los resultados desfavorables en los pacientes si se

compara con la infección causada por gérmenes susceptibles a los antibióticos habituales o comparado con quienes no padecen infección (7-9).

Una situación que empeora este hecho es la alta incidencia del mecanismo de resistencia tipo BLEE que se ha diseminado en todo el mundo, siendo un determinante importante de la resistencia contra los antibióticos β -lactámicos entre los organismos Gram-negativos y un importante factor de riesgo asociado a una mayor mortalidad (10).

Uno de los lugares más afectados por este problema es el ámbito hospitalario, en especial las unidades de cuidado intensivo (UCI), por brindar atención a pacientes altamente susceptibles, expuestos a tecnologías cada vez más invasivas, al sobreuso de antibióticos, infecciones cruzadas y otros riesgos producto de la ausencia o debilitamiento de programas de prevención y control de infecciones, que desencadenan la emergencia y diseminación de microorganismos en su mayoría multirresistentes.

Las infecciones hospitalarias se han convertido en una de las amenazas más serias para la seguridad del paciente, especialmente en las UCI donde la incidencia 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% en UCI (11). 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 (4,10,12-14). 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.

K. pneumoniae es una Enterobacteria que se asocia con infecciones oportunistas en individuos inmunocomprometidos, como los recién nacidos, los pacientes con cáncer, pacientes diabéticos, alcohólicos y hospitalizados con dispositivos permanentes. Los sitios más comunes de infección son el tracto urinario y el tracto respiratorio. Este microorganismo puede propagarse rápidamente, a partir del tracto gastrointestinal de pacientes infectados o colonizados que a través de las manos del personal de salud pueden colonizar otros pacientes, dando lugar a brotes intrahospitalarios. También se ha documentado su diseminación entre diferentes hospitales e incluso entre países.

Es 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 (15).

K. pneumoniae puede ser resistente a múltiples antimicrobianos, y los mecanismos de resistencia los adquiere fácilmente a través de plásmidos (moléculas de ADN extracromosomal) que generalmente contienen genes de resistencia a determinados antibióticos. Sin embargo, en contraste con *E. coli*, *K. pneumoniae* tiene la β -lactamasa llamada "SHV" que se encuentra codificada cromosómicamente lo cual la hace intrínsecamente resistente a las aminopenicilinas (16).

Muchas variantes de β -lactamasas han sido identificadas en *K. pneumoniae*, las cuales se tratan de enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico de los antimicrobianos β -lactámicos, y son cruciales para la inhibición de la proteína de unión a penicilina (PBP). La resistencia a las penicilinas de amplio espectro, tales como ampicilina o amoxicilina, es conferida usualmente por plásmidos que codifican β -lactamasas principalmente del tipo TEM y en menor medida del tipo SHV, (siendo TEM-1 la responsable de hasta un 60% de la resistencia a aminopenicilinas), mientras que la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación se confiere en su mayoría por β -lactamasas de Espectro Extendido (BLEE). Las primeras BLEE eran variantes de las enzimas TEM o SHV en el que las sustituciones de aminoácidos individuales o múltiples expandieron su capacidad de hidrolización para incluir cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima), cefalosporinas de cuarta generación, y monobactámicos. La mayoría de BLEE son inhibidas por los inhibidores de β -lactamasa como el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam.

En 1982, se identificó la primera BLEE durante un brote intrahospitalario por *K. pneumoniae* en Alemania. Desde entonces más de 200 variantes de BLEE han sido identificadas, algunas de las cuales se han diseminado rápidamente a nivel mundial (16).

Sin embargo, durante la última década, estas enzimas han sido en gran parte reemplazadas por las BLEE de tipo CTX-M, que ahora son las más comunes, siendo un factor importante en su dominio global la amplia diseminación de clones bacterianos productores de BLEE tipo CTX-M.

Una amenaza importante que en la actualidad aqueja al mundo, es la aparición de resistencia a carbapenémicos, mediada por metalo- β -lactamas (como las enzimas VIM y NDM) o serina-carbapenemasas (como las enzimas KPC), proporcionando resistencia a la totalidad de antibióticos β -lactámicos actualmente disponibles.

Los carbapenemes han sido ampliamente utilizados en muchos países debido a la creciente tasa de Enterobacterias productoras de BLEE, con el consiguiente impacto en la aparición de resistencia a estos antimicrobianos, especialmente en *K. pneumoniae*.

También han emergido otras resistencias a antibióticos orales ampliamente usados como cotrimoxazol y fluoroquinolonas (ej: ciprofloxacina), lo que significa que hay pocas opciones para el tratamiento oral de las infecciones por *K. pneumoniae* en muchas partes del mundo (15).

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 (17). 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 (17,19). Hay otros que argumentan la asociación de las infecciones por BLEE con falla en el tratamiento más no con la mortalidad (20).

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.

Para la región de las Américas los porcentajes se encuentran entre 4% (Canadá) y 75% (Perú) (15). 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 alcanza el 7% en el 2010 (13-15). Comparado con países vecinos, la frecuencia de BLEE en Colombia se encuentra ubicada después de la de Perú (75% de cepas con producción de BLEE), Venezuela (58% de resistencia) y Argentina, pero con mayor frecuencia de resistencia que Chile (13). 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% (21).

3. Justificación

Lo observado en los estudios colombianos sugiere que el aumento en la frecuencia de BLEE, especialmente la de tipo CTX-M, es el reflejo de una selección realizada por el aumento en el uso de cefalosporinas de amplio espectro en la última década, similar a lo que ocurre en sur América llamando la atención sobre la necesidad del uso racional de antibióticos.

La selección de estos patrones de resistencia, principalmente en las UCI, probablemente se debe al uso elevado de cefalosporinas y carbapenémicos en este escenario, donde se conoce que los antibióticos más frecuentemente prescritos, al menos en Latinoamérica, son carbapenémicos, seguidos de vancomicina, piperacilina tazobactam y cefalosporinas de amplio espectro, principalmente cefepime (13).

La diseminación de la resistencia bacteriana en nuestro país es un problema muy serio que exige el cumplimiento de las 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 (relación adecuada entre número de enfermeras por número de pacientes) y entrenado, la identificación de áreas de alto riesgo de transmisión de resistencia como las UCI, servicios neonatales, cirugía, hematooncología, 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.

En este proceso el laboratorio de microbiología tiene un papel fundamental para identificar la resistencia (en ocasiones a nivel molecular) y brindar información oportuna para limitar el uso de moléculas de amplio espectro o mayor capacidad de selección de bacterias resistentes.

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.

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

Determinar el impacto clínico de las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en pacientes de UCI de instituciones de salud de Bogotá.

4.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar la población en estudio de acuerdo a la presencia o no de resistencia a cefalosporinas de tercera generación (producción de BLEE) en infecciones del torrente sanguíneo causadas por *K. pneumoniae*.
- Determinar diferencias en la mortalidad, estancia hospitalaria y otros posibles desenlaces negativos entre los grupos de pacientes según la producción o no de BLEE.

5. Hipótesis

La bacteriemia por *K.pneumoniae* productora de BLEE se encuentra asociada a una mayor mortalidad, estancia hospitalaria y otros desenlaces negativos en pacientes de UCI en Bogotá, respecto a las bacteriemias causadas por el mismo germen no productor de BLEE.

6. Metodología

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 (22,23,24), aunque aquí se mencionan algunas de ellas, así como los resultados de los análisis para el último microorganismo.

Población de referencia

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.

Criterios de inclusión

- Estancia en UCI mayor a 48 horas.
- Edad mayor o igual a 18 años.
- Al menos un hemocultivo positivo para *K. pneumoniae*.
- Primera bacteriemia por paciente.

Criterios de exclusión

- Bacteriemias polimicrobianas.
- Información clínica y microbiológica incompleta.

Definiciones operacionales y Variables

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 (25). 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 (26).

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 (27,28). El riesgo de muerte al ingreso a la UCI se evaluó con el índice APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (29).

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 (30).

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 (31). 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 captura 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

La fase previa a la realización de los análisis requirió la depuración de la base de datos, seleccionando solo los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión para este trabajo, y las variables de interés para los análisis. 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.

7. 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%), el tracto gastrointestinal (15,5%) y el tracto urinario (12,2%).

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 es un factor que disminuye 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.

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

8. Referencias bibliográficas

1. Cortés JA, Álvarez CA, Leal AI, Grebo. Antimicrobial resistance in big hospitals in Bogota, Colombia, 2001-2003. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(S3):1-86.
2. Levin BR. Minimizing potential resistance: A population dynamics view. *Clin Infect Dis* 2001;33(S31):161-9.
3. 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.
4. 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
5. 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.
6. García P. Resistencia bacteriana en Chile. *Rev Chil Infect* 2003; 20(S1): S11-23.
7. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42:S82-9.
8. John E, McGowan, Jr. Economic Impact of Antimicrobial Resistance. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:286-92.
9. Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. *Crit Care Med.* 2001;29:N114-20
10. 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.

11. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010;362:1804-13.
12. 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.
13. González L, Cortés JA. Revisión sistemática de la resistencia antimicrobiana en enterobacterias en aislamientos intrahospitalarios en Colombia. *Biomédica.* 2014;34(2):180-97.
14. 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.
15. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
17. 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.
18. Ku NS, Kim YC, Kim MH, Song JE, Oh DH, Ahn JY, et al. Risk factors for 28-day mortality in elderly patients with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;58(1):105-9.
19. 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.
20. 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
 21. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Boletín epidemiológico de resistencia bacteriana - SIVIBAC 2010. Diciembre 2011.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Barrero LI, Castillo JS, Leal AL, Sánchez R, Cortés JA, Álvarez CA, et al. Impacto económico de la resistencia a metilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá. *Biomédica.* 2014;34(3).
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I: Etiology and ecology. *Arch Intern Med.* 1962;110:847-53.

29. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.
30. 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.
31. 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.