

**MORTALIDAD DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR BACILOS GRAM  
NEGATIVOS SENSIBLES VERSUS RESISTENTES EN LA UNIDAD DE  
CUIDADO INTENSIVO MÉDICO DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL.**

**Azucena Martínez Caballero MD**

**Universidad del Rosario  
Facultad de Medicina  
Especialización Medicina Interna  
Bogotá  
2017**

**MORTALIDAD DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR BACILOS GRAM  
NEGATIVOS SENSIBLES VERSUS RESISTENTES EN LA UNIDAD DE  
CUIDADO INTENSIVO MÉDICO DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL.**

Tesis para para la Especialización de Medicina Interna

**Tutor temático y metodológico:**

Fabio Andrés Varón V. MD, MSc.

Jefe Unidad de Cuidado Intensivo Médico y Programa de Trasplante Pulmonar

Ángela Hernández MD,

Unidad de Cuidado Intensivo Médico

**Universidad del Rosario**

**Facultad de Medicina**

**Especialización Medicina Interna**

**Bogotá**

**2017**

## **Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional**

**“La Universidad del Rosario 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 la Fundación Neumológica Colombiana por permitirme el desarrollo de este proyecto.

Al grupo de la Unidad de Cuidado Intensivo Médico por su colaboración.

A mis tutores, especialmente a la Dra. Ángela Hernández, Dr. Eder Cacéres por su preocupación y acompañamiento.

Al Dr. Fabio Varón por ser una guía y compartir su experiencia.

A mis padres por su confianza y apoyo.

Y finalmente a los pacientes de la Unidad de cuidado intensivo médico, quienes con su participación en el estudio permiten ampliar la investigación a la comunidad científica, con el fin de obtener información médica para brindar un servicio con la más alta calidad.

## Tabla de Contenido

1.	Introducción.....	11
2.	Marco Teórico .....	13
2.1.	Pregunta de investigación.....	17
2.2.	Justificación .....	17
3.	Objetivos .....	19
3.1.	Objetivo General .....	19
3.2.	Objetivos Específicos.....	19
4.	Métodos .....	20
4.1.	Diseño de Investigación.....	20
4.2.	Estrategia de muestreo .....	21
4.3.	Tamaño de la muestra .....	21
4.4.	Criterios de selección .....	21
4.4.2.	Criterios de Inclusión .....	21
4.4.3.	Criterios de Exclusión.....	21
4.5.	Estrategia de recolección de los datos. ....	21
4.6.	Estrategia de seguimiento .....	21
4.7.	Descripción de los procedimientos del estudio.....	22
4.8.	Definición de Variables.....	22
4.9.	Control de sesgos.....	22
4.10.	Procesamiento de Datos.....	22
4.11.	Plan de Análisis.....	22
4.12.	Prueba Piloto .....	22
4.13.	Consideraciones Éticas .....	22

4.14.	Organigrama .....	23
4.15.	Cronograma del estudio .....	24
4.16.	Presupuesto del estudio .....	24
5.	Resultados.....	25
6.	Discusión.....	29
7.	Conclusiones .....	32
8.	Bibliografía .....	33
9.	Anexos .....	37

## Lista de Tablas

Tabla 1. Presupuesto del estudio.....	24
Tabla 2. Características de los pacientes.....	25
Tabla3. Complicaciones .....	27
Tabla 4. Desenlaces secundarios.....	28
Tabla 5. Análisis multivariado.....	28

## Lista de Figuras

Figura 1. Organigrama del estudio.....	23
Figura 2. Cronograma de las actividades realizadas .....	23
Figura 3. Aislamiento microbiológico .....	26
Figura 4. Patrones de resistencia .....	27

## Resumen

**Introducción:** Las infecciones por bacilos gram negativos resistentes son frecuentes, más en cuidado intensivo; están asociadas a mayor morbilidad, mortalidad y costos en salud. Nuestro objetivo fue determinar diferencias en mortalidad en pacientes con infecciones por gérmenes gram negativos resistentes versus sensibles, y que factores están asociados.

**Metodología:** Estudio de cohorte retrospectiva, de pacientes adultos con sepsis y choque séptico hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Médico de FCI - FNC entre el año 2012 y 2014, con aislamiento de bacilos gram negativos. Se realizó estadística descriptiva e inferencial de todas las variables y un análisis multivariado para buscar asociaciones con mortalidad.

**Resultados:** Se recolectaron 230 pacientes, 145 (63%) tuvieron aislamiento de bacilos gram negativos resistentes. La tabla 1 muestra las características generales de ambos grupos encontrando que los pacientes con gram negativos resistentes tenían menor edad, sin diferencias en comorbilidad, score de severidad y origen de infección. Los gram negativos resistentes fueron más frecuentes en caso de infección nosocomial (49 Vs 30%,  $p < 0.001$ ). No se encontraron diferencias en el aislamiento microbiológico, excepto para *E. coli* sensible (28 Vs 59%,  $p < 0.001$ ), Grafica 1. En pacientes con gram negativos resistentes fue mayor el tiempo en cuidado intensivo, así como la necesidad de ventilación mecánica; siendo ésta último factor asociado a mortalidad (OR 11.2 IC95% 2.5 – 49.8,  $p 0.002$ ).

**Conclusiones:** La infección por gérmenes gram negativos resistentes es frecuente, sin diferencias demográficas, ni clínicas con el grupo de infección por gérmenes sensibles. Se asoció con mayor estancia en cuidado intensivo y tiempo de ventilación mecánica, siendo esta última el único factor de riesgo asociado a mortalidad.

**Palabras clave:** Bacilos gram negativos; mortalidad; multirresistencia, cuidado crítico.

## Summary

**Introduction:** Resistant gram negative bacilli infections are frequent, more in intensive care; They are associated with a mayor of morbidity, mortality, and health costs. Our objective was to determine differences in mortality in patients with resistant and susceptible gram negative bacterial infections, and which factors are associated.

**Methodology:** Retrospective cohort study of adult patients with sepsis and septic patients hospitalized in the FCI - FNC Medical Intensive Care Unit between 2012 and 2014, with isolation of gram negative bacilli. We performed descriptive and inferential statistics of all variables and multivariate analysis to find associations with mortality.

**Results:** 230 patients were collected, 145 (63%) had isolation of resistant gram negative bacilli. Table 1 shows the general characteristics of both groups found with patients with resistant negative grams with lower age, with no differences in comorbidity, severity score and origin of infection. Resistant gram negative was more frequent in case of nosocomial infection (49 Vs 30%,  $p < 0.001$ ). There were no differences in microbiological isolation, except for sensitive E. coli (28 Vs 59%,  $p < 0.001$ ), Graph 1. In patients with resistant gram negative the time in intensive care was longer, as was the need for ventilation mechanics; Being the last factor associated with mortality (OR 11.2 IC95% 2.5 - 49.8,  $p 0.002$ ).

**Conclusions:** Infection with resistant gram negative bacteria is frequent, with no demographic or clinical differences with the group of infection by sensitive germs. It was associated with longer stay in intensive care and time of mechanical ventilation, the latter being the only risk factor associated with mortality.

**Key words:** Gram negative bacilli; Mortality Multiresistance, critical care.

## 1. Introducción

Las infecciones por bacilos gram negativos (BGN) son un problema cada vez más relevante en salud pública, las infecciones intrahospitalarios crecen en forma exponencial especialmente en la unidad de cuidado intensivo (UCI) (1), la crisis mundial de resistencia a los antimicrobianos sigue aumentando debido a las infecciones por bacilos gram negativos resistentes, las cuales son particularmente difíciles de tratar, siendo la mayor parte de microorganismos aislados en infecciones nosocomiales con BGN, con frecuencia son las enterobacterias, (*Escherichia. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), además han aumentado como causa de infecciones potencialmente mortales por otros patógenos (*Pseudomona. aeruginosa*, *Acinetobacter. baumannii* y *Stenotrophomonas. Maltophilia*), especialmente en UCI donde se encuentra la mayor parte de las tasas de resistencia en BGN (2), la terapia antimicrobiana efectiva temprana mejora la supervivencia de los pacientes con shock y otras infecciones que amenazan la vida, pero la presión antibiótica selectiva a la exposición antimicrobiana intensa contribuyen a la aparición de bacterias resistentes. (3,4)

La resistencia a penicilinas y cefalosporinas esta mediado principalmente por mecanismos enzimáticos, dentro de ellas las BLEE (betalactamasas de espectro extendido), que provee resistencia a penicilinas y cefalosporinas de 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> generación (1,2,3,4). Estas betalactamasas son transmitidas por plásmidos que contienen mutaciones (TEM, SHV) que confieren la capacidad de hidrolizar antibióticos. Las betalactamasas están usualmente combinadas con otros mecanismos de resistencia que actúan de forma sinérgica (pérdida de porinas, bombas de eflujo), ambas disminuyen la concentración de antibiótico en el espacio periplásmico, reforzando la actividad hidrolítica las betalactamasas y limitando la actividad antibiótica (7, 8). Las BLEE han sido aisladas en *Klebsiella. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia Coli*, sin embargo, su presencia está creciendo en otros BGN, usualmente involucrados en infecciones intrahospitalarias y asociadas al cuidado de la salud. (9) Otro tipo de betalactamasa con impacto clínico son las tipo AmpC, codificadas en el cromosoma de Enterobacterias y otros microorganismos, *Pseudomona. aeruginosa*, *Stenotrophomonas. maltophilia*, *Citrobacter spp.* Ellos son activos sobre las penicilinas pero también sobre las cefalosporinas y cuando está combinado con pérdida de porinas y bombas de flujo pueden alcanzar niveles significativos de resistencia a carbapenémicos (10).

En los Estados Unidos, la vigilancia de resistencia antibiótica en los últimos 10 años de seguimiento en el estudio TRUST (Tracking Resistance in the United States Today) describe el aumento constante de bacilos gram negativos resistentes aislados en 26 instituciones del país, por ejemplo, la prevalencia de *Escherichia Coli* productora de betalactamasas de espectro extendido aumento del 20.8% al 65% en 7 años, esta tendencia significa mayor resistencia especialmente asociado a UCI. (11) Las infecciones continúan contribuyendo a una morbilidad y mortalidad estimada entre 250.000 infecciones nosocomiales en Estados Unidos que causan bacteriemia de los cuales el 30% son BGN, las tasas de mortalidad con

sepsis por estos microorganismos puede llegar hasta el 50% en las diferentes series, dependiendo de los factores del paciente, así como el tiempo de inicio de la terapia antimicrobiana empírica. (12,13)

El tratamiento de infecciones por BGN resistentes representa un reto, a pesar de la disponibilidad del antibiograma hace falta una adecuada interpretación y selección de la terapia antibiótica, teniendo en cuenta las características clínicas del paciente (12, 13). Las infecciones causadas por BGN resistentes han aumentado en incidencia, asociado a mortalidad, morbilidad y mayores costos (14, 15, 16). El retraso en el inicio o la terapia antibiótica inapropiada implican mayor probabilidad de falla terapéutica, resistencia e impacto en la epidemiología local (18, 19).

En la literatura se observa la relación entre desenlaces clínicos desfavorables en pacientes sépticos y el aislamiento de bacterias multiresistentes, dentro de las más frecuentes en el escenario de paciente crítico a resaltar: *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*; llama la atención que dentro de la epidemiología de nuestra institución la presencia de enterobacterias dentro de aislamientos microbiológicos parece ser más alta que la reportada en los diferentes estudios internacionales, lo cual tiene implicaciones clínicas y terapéuticas que conviene objetivizar. La prevalencia de bacterias multiresistentes ha aumentado en los últimos años reduciendo las opciones terapéuticas e incrementando el riesgo de terapia empírica inadecuada (18,19). Es importante por lo tanto conocer los perfiles locales de sensibilidad y los factores asociados a la infección por gérmenes resistentes a múltiples drogas (MDR) con el objetivo de identificar a los pacientes en riesgo de este tipo de infecciones y favorecer el inicio temprano de terapia antibiótica empírica adecuada como una forma de disminuir la mortalidad asociada en este grupo de pacientes con el menor impacto sobre la flora de la institución.

## 2. Marco Teórico

La emergencia de resistencia antimicrobiana entre los gérmenes gram negativos es un problema creciente para el manejo de pacientes en entidades de salud y aún más en la unidad de cuidado intensivo, los bacilos gram negativos son la mayoría de los aislamientos en infecciones adquiridas en los hospitales, específicamente en nuestra población, en la última década la incidencia de infecciones causadas por MDR incluyendo enterobacterias como *Pseudomonas aeruginosa* – MR, *Acinetobacter baumannii*-MR entre otros, como microorganismos que generan infecciones graves con alto riesgo de mortalidad, este incremento de resistencias microbianas, hace que dispongamos de menos opciones terapéuticas para el tratamiento de estas enfermedades. (18,19)

Específicamente en nuestra población, se presenta estudios como EPISEPSIS Colombia (Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia), el primer estudio sobre el perfil microbiológico, un estudio retrospectivo de una cohorte multicéntrico admitidos en 10 hospitales de las cuatro ciudades principales de Colombia, con una población de 4.082 pacientes en los servicios de hospitalización, urgencias y UCI. De estos, 826 (30,8%) estaban en las UCI, específicamente en esta población el 46,35% de los hemocultivos solicitados, fueron positivos, y el patógeno más frecuentemente aislado fueron las enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia Coli*, además en las neumonías adquiridas en la UCI el 62,1% (la infección respiratoria como la primera causa de ingreso a UCI), de los aislamientos correspondieron a BGN, (20) otras series publicadas en diferentes revistas internacionales presentan el sitio de adquisición más frecuentemente de la infección es pulmonar, seguido por infección urinaria y abdominal como los sitios más frecuentes (21).

Las infecciones por BGN resistentes se asocian con una mortalidad considerable, el aumento de resistencia a los antibióticos en los organismos, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y *Klebsiella pneumoniae* está contribuyendo a las dificultades con la elección de los antibióticos para prescribir para estas infecciones (22). La optimización de la terapia contra estos organismos se inicia con la elección del antibiótico empírico inicial, los datos previos de vigilancia y antibiogramas pueden contribuir a la toma de esta decisión, aunque la individualización del régimen inicial sobre la base del uso de antibióticos antes y el aislamiento de patógenos resistentes pueden ser más importantes (23). Cuando se obtiene la identificación y pruebas de susceptibilidad completas, el régimen de antibióticos para las infecciones por bacilos gram negativos es específico y permite mejorar el pronóstico. La falta de nuevas opciones de antibióticos contra bacterias gram-negativas muestra la necesidad de optimización de los tratamientos y la prevención de la propagación de estos organismos actuales. (24)

La infección por enterobacterias resistentes a carbapenemasas (CRE) se está convirtiendo en un reto importante en los centros de atención de salud ( 25 ). Actualmente dentro de los

gérmenes más comúnmente aislados se encuentra *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemasas (CRKP), la cual es resistente a casi todos los agentes antimicrobianos disponibles, y sus infecciones se han asociado con altas tasas de morbilidad y mortalidad, especialmente entre las personas con hospitalización prolongada y los que están críticamente enfermas en UCI y expuestos a dispositivos invasivos (por ejemplo, ventiladores o catéteres venosos centrales ). Las recomendaciones del CDC y el Comité Asesor de Prácticas de Control de Infecciones Salud (HICPAC) plantean una estrategia de control de la infección agresiva, incluyendo la gestión de todos los pacientes con aislamiento de gérmenes productores de carbapenemasas, usando las precauciones de contacto y aplicación de directrices clínicas y de laboratorio Standards Institute (CLSI) para la detección de la producción de las mismas. (25,26)

El mecanismo más importante de resistencia es la producción de una enzima carbapenemasa KPC, el gen que codifica esta enzima se realiza en una pieza móvil de material genético (transposón), lo que aumenta el riesgo de difusión (27). Desde descrito por primera vez en Carolina del Norte en 1999, CRKP ha sido identificado en 24 estados y se recuperó de manera rutinaria en ciertos hospitales de Nueva York y Nueva Jersey ( 23 ). Análisis de los datos de 2007 respecto a las infecciones asociadas reportados a los CDC indican que el 8% del total de *Klebsiella* aislados fueron CRKP, en comparación con menos del 1% en 2000 (CDC, datos publicados, 2008). CRKP plantea desafíos significativos del tratamiento, y las infecciones CRKP se han asociado con una mayor mortalidad, duración de la estancia, y el aumento del costo ( 24). La aparición y propagación de CRKP y otros tipos de CRE es otro en una serie de acontecimientos de salud pública preocupantes con respecto a la resistencia a los antimicrobianos entre las bacterias gram-negativas y pone de relieve la necesidad inmediata de detección y estrategias agresivas de control ( 25 ).

Una dificultad en la detección de CRE es el hecho de que algunas cepas que albergan la resistencia KPC tienen concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) que se elevan pero aún dentro del rango susceptibilidad de carbapenémicos, debido a que estas cepas son susceptibles a carbapenemasas, no se identifican como posibles riesgos clínicos o control de la infección utilizando directrices para las pruebas de susceptibilidad actual, para esto en enero de 2009, se publicó una recomendación CLSI que carbapenem-susceptibles enterobacterias con los PRM elevada o reducida zona de difusión en disco tamaños de hacerse la prueba de la presencia de carbapenemasas mediante la prueba de Hodge modificado (MHT) ( 26 ). El MHT es una prueba fenotípica utilizada para detectar carbapenemasas que demuestran MICs elevadas pero susceptibles, este método ha demostrado sensibilidad y especificidad superior al 90% en la identificación de carbapenemasas productoras por las enterobacteriaceae ( 26 ). Si el MHT revela la presencia de un carbapenemasas, CLSI recomienda que debe añadirse al informe de microbiología para informar a los médicos y prevención de procesos infecciosos. Dado que la información sobre el tratamiento, los aislamientos positivos MHT-carbapenémicos-susceptibles se limita,

CLSI no recomiendan ningún cambio con respecto a la notificación de los resultados de la susceptibilidad a sí mismos. Las cepas de enterobacterias que ponen a prueba intermedia o resistente a deben ser reportados como tal carbapenemico y no necesitan ser sometidos a la MHT. (27,28)

Los pacientes con colonización CRKP no reconocida han servido como depósitos para la transmisión durante el cuidado de la salud - brotes asociados (27 ). Por ejemplo, durante un brote de 39 casos de infección por CRKP en un hospital en Puerto Rico en 2008, además de una revisión de las prácticas de control de infecciones, se realizaron cultivos de vigilancia activa de los pacientes en las mismas unidades que las personas con infección confirmada CRKP. Los cultivos realizados en 30 pacientes en la unidad de cuidados intensivos revelaron dos pacientes colonizados que no se conocían con anterioridad a albergar CRKP y no fueron colocados en las precauciones de contacto (CDC, datos no publicados, 2008). El control del brote se vio obstaculizado por la falta de cumplimiento de las prácticas de control de infecciones, como el cuidado del personal de salud, la adherencia a las recomendaciones medidas de protección y aislamiento (62%) en el hospital, y la higiene de manos adecuada (es decir, el lavado de manos o usar un desinfectante para manos a base de alcohol antes y después del contacto con el paciente) se observó sólo en 48% de los encuentros con el paciente. El hospital, finalmente, fue capaz de controlar el brote de la infección mediante una mayor cumplimiento de control, de cohortes de pacientes, y los cultivos de vigilancia semanales de pacientes en las unidades de brotes hasta que no se identificaron nuevos casos (27,28).

El objetivo de la vigilancia activa es identificar a los portadores no detectados de carbapenemasas resistentes de *Klebsiella* spp. y *Escherichia Coli*, la pronta identificación de otros casos entre los pacientes con vínculos epidemiológicos a las personas con infección confirmada sugiere la transmisión de paciente a paciente ( 27 ); en tales casos, las medidas de prevención de infecciones deben ser reforzadas con vigor, y los cultivos de vigilancia repiten periódicamente (por ejemplo, semanalmente) hasta que se identificaron nuevos casos. (29)

La prevalencia de la resistencia a múltiples fármacos (MDR) entre los bacilos gram-negativas está aumentando considerablemente (30). En comparación con las infecciones debidas a bacilos BGN sensibles, las infecciones debido a BGN MDR incrementan el riesgo de estancias hospitalarias más prolongadas, aumento de la mortalidad, y mayores costos de hospitalización (30, 31).

A pesar de los patógenos resistentes a los antimicrobianos históricamente han sido considerados como bacterias principalmente nosocomiales, estos patógenos se han extendido a otros centros de atención de la salud y en la comunidad, lo que resulta en una afluencia de pacientes que tienen los patógenos resistentes a los antimicrobianos aislado en el hospital admisión (31, 32). Las tendencias temporales en la prevalencia de los BGN aislados al

ingreso en el hospital no se conoce, al igual que la proporción de pacientes que tienen infección por BGN resistentes en el ingreso hospitalario y la identificación de patrones comunes coresistencias, los cuales son importantes para la elección de terapia antimicrobiana empírica (33). Aunque estudios previos han identificado factores de riesgo durante la hospitalización para infección por BGN resistentes (34), no se han dilucidado los factores de riesgo para el ingreso en el hospital de los BGN resistentes. La identificación de un subgrupo de pacientes que tienen un alto riesgo de infección de BGN resistentes al ingreso en el hospital tendría importantes implicaciones para el cuidado del paciente (35)

Para el año 2003, entre los aislamientos de bacilos gram-negativos recuperados de los pacientes al ingreso hospitalario, 8% y el 13% de las cepas fueron resistentes a por lo menos 3 grupos de antimicrobianos. Aunque la mayoría de los aislados BGN resistentes fueron resistentes a 3 grupos antimicrobianos, el 35% eran resistentes a 4 grupos antimicrobianos, y 12% eran resistentes a 5 grupos antimicrobianos. Por ejemplo, el 15% de las cepas de MDR *Pseudomona. aeruginosa* fueron resistentes a los antimicrobianos 5 grupos, que incluían piperacilina, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. De las especies de MDR *Klebsiella spp*, el 20% eran resistentes a los antimicrobianos 5 grupos, que incluían piperacillins, ceftazidima o cefepima, fluoroquinolonas, y ampicilina / sulbactam. (32, 33)

Los factores de riesgo independientes para infección por BGN resistentes en el momento del ingreso: eran la edad avanzada (> 65 años), la exposición a antibióticos por más de 14 días durante los 90 días antes del ingreso, y la residencia en un centro de atención a largo plazo antes de la admisión, la exposición a los antibióticos puede reflejar la adquisición endógena de la MDR-GNB a partir de aislados previamente susceptibles (34). Sin embargo, la erradicación de la flora gastrointestinal normal también puede contribuir a la aparición de BGN resistentes (35).

A pesar de las altas tasas de resistencia a los antibióticos entre los bacilos gram-negativos y otros patógenos se han documentado entre los residentes de centros de atención hospitalaria a largo plazo (36, 37), la contribución de adquisición endógena de MDR-GNB como resultado de la exposición a los antibióticos y a la adquisición exógena como un resultado de la transmisión de paciente a paciente, así lo demuestra un estudio prospectivo de la colonización por bacilos gramnegativos a ceftazidima resistente, entre los pacientes en unidades de cuidados intensivos documentado la aparición de resistencia a la ceftazidima con mayor frecuencia que la adquisición exógena resultante de paciente a paciente a través de las superficies inanimadas contaminados por el profesional de la salud (38), esto sugiere que la exposición a antibióticos puede tener un papel más importante en la aparición de resistencia entre los bacilos gram-negativos, varios brotes clonales de MDR-GNB en los hospitales y en centros de atención a largo plazo y, por lo tanto, la contribución de la transmisión horizontal no puede ser minimizado. (39)

En otro estudio un total de 66% de los pacientes con infección por BGN al ingreso en el hospital no recibió tratamiento antibiótico empírico con actividad contra BGN con altas tasas de mortalidad posterior a su detección, por lo tanto el inicio del tratamiento antibiótico adecuado es esencial, dadas las altas tasas de mortalidad asociadas con las infecciones tratadas inadecuadamente debido a bacilos gram-negativos (41), el número sustancial de pacientes portadores de MDR-GNB al ingreso en el hospital hace hincapié en la necesidad de que los hospitales individuales para explorar patrones comunes entre los coresistencia de BGN – resistentes. (42)

La sepsis por BGN asociados a choque tiene una tasa de mortalidad del 12 al 38 por ciento, el cual es modificable dependiendo si el paciente recibe la terapia antibiótica oportuna y apropiada (43). Otros factores de riesgo es el haber recibido carbapenémicos en los 6 meses anteriores, cirugías previas, pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis y los que tienen una estancia en la UCI de más de 5 días se asociaron con un mayor riesgo para adquirir una infección por bacilos gram negativos resistentes en la UCI, la puntuación global APACHEII (44), pacientes con inmunodeficiencias y un mayor uso de antibióticos en unidades de cuidados intensivos, son más vulnerables a las infecciones nosocomiales (45). El retraso en el inicio de los antibióticos apropiados (46) o el cambio de los antibióticos sobre la base de los resultados de sensibilidad disponibles más adelante en el curso del tratamiento (47), puede estar asociada con un aumento de la mortalidad entre los pacientes con neumonía adquirida en el hospital. Dada la imperiosa necesidad de conseguir el tratamiento con antibióticos de amplio espectro se han convertido en la primera línea de tratamiento para las infecciones nosocomiales en muchas UCI (48, 49).

Un estudio que incluyó a 43 unidades de cuidados intensivos italiano mostró que el 75% de los pacientes de la UCI sin sepsis recibieron antibióticos sin razón identificada por el 20% de ellos y "profilaxis" como la razón de la mayoría (50,51), esto conduce al exceso de uso de antibióticos con concomitante "daño colateral" en términos de la selección de microorganismos resistentes. En este contexto, se ha demostrado que incluso un corto período de utilización de carbapenémicos en pacientes críticamente enfermos aumenta el riesgo de infección o colonización por bacterias resistentes a múltiples fármacos (52,53). Al mismo tiempo, la terapia antimicrobiana definitiva inadecuada se asocia constantemente con el aumento de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, debido principalmente a la presencia de organismos resistentes (54,55). Por tanto, existe una necesidad crítica para identificar, que los pacientes están en mayor riesgo de infección nosocomial con patógenos resistentes a múltiples medicamentos por lo que la terapia empírica inicial puede estar dirigida a estos pacientes sin afectar negativamente al resto de los pacientes en la UCI .

Sin embargo muchos estudios previos que identificaron factores de riesgo para BGN resistentes en la UCI (57) o bien fueron limitados por su diseño retrospectivo o centrándose en las bacterias, los medicamentos o grupos de pacientes específicos. Se requiere determinar los perfiles locales de sensibilidad, y conocer cuáles son los factores de riesgo predominantes

en nuestra población que incrementan el riesgo de mortalidad en pacientes con infecciones por BGN resistentes versus sensibles, con lo cual se brindará de forma oportuna el tratamiento específico, se identificarán los grupos de riesgo, con el objetivo de reducir las tasas de mortalidad en pacientes con infección por BGN en la UCI.

### *Pregunta de investigación*

¿Las infecciones por bacilos gram negativos multiresistentes se asocian a una mayor mortalidad con respecto a aquellas por gérmenes sensibles en los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidado Intensivo Médico de la FCI, en el período 2012 – 2014??

### *2.2 Justificación*

Existe literatura que muestra relación entre desenlaces clínicos desfavorables en pacientes sépticos y el aislamiento de bacterias multiresistentes, dentro de las más frecuentes en el escenario de paciente crítico, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*. Llama la atención que dentro de la epidemiología de nuestra institución la presencia de enterobacterias dentro de aislamientos microbiológicos parece ser más alta que la reportada en la literatura, lo cual tiene implicaciones clínicas y terapéuticas que conviene objetivizar. La prevalencia de bacterias MDR ha aumentado en los últimos años reduciendo las opciones terapéuticas y aumentando el riesgo de terapia empírica inadecuada. Es importante por lo tanto conocer los perfiles locales de sensibilidad y los factores asociados a la infección por gérmenes multiresistentes con el objetivo de identificar a los pacientes en riesgo de este tipo de infecciones y favorecer el inicio temprano de terapia antibiótica empírica adecuada como una forma de disminuir la mortalidad asociada en este grupo de pacientes con el menor impacto sobre la flora de la institución.

### 3. Objetivos

#### 3.1. *Objetivo General*

Determinar la diferencia en mortalidad entre pacientes críticos que ingresan a la Unidad de Cuidado Intensivo Médico con sepsis y choque séptico por bacilos gram negativos multiresistentes comparado con infecciones por gérmenes sensibles.

#### 3.2 *Objetivos Específicos:*

1. Describir las diferencias entre los pacientes con sepsis y choque séptico con aislamiento microbiológico de germen multirresistente y gérmenes sensibles en cuanto a escalas de severidad, comorbilidades, sitio de infección.
2. Determinar la frecuencia de terapia antibiótica empírica inadecuada en los pacientes con sepsis y choque séptico por gérmenes multirresistentes y su relación con mortalidad en los dos grupos
3. Evaluar la diferencia en tiempo de ventilación mecánica, estancia en cuidado intensivo y hospitalaria entre pacientes con infecciones por gérmenes resistentes y gérmenes sensibles.
4. Establecer los factores asociados a mortalidad en los pacientes con sepsis y choque séptico por gram negativos multirresistentes.

## 4. Métodos

### 4.1. *Diseño de Investigación*

Estudio de cohorte retrospectivo - Mortalidad de Pacientes con Infección por Bacilos Gram Negativos Sensibles versus Resistentes que ingresan a la Unidad de Cuidado Intensivo Médico de la FCI, en el período 2012 – 2014.

#### 4.2.1. *Estrategia de muestreo*

Muestreo sistemático por conveniencia de todos los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo médico de la fundación cardiolinfantil en el período de 2012 a 2014.

#### 4.2.2. *Tamaño de la muestra*

Se realizó el cálculo de la muestra con la fórmula de J. Fleiss, alfa 0.05, poder 80%, apareamiento 1:2.

Se asumió la mortalidad de los no expuestos (aislamiento microbiológico de bacilos gram negativos sensibles) en 25% y la mortalidad de los expuestos (aislamiento microbiológico de gérmenes gram negativos resistentes) de 50%; con esto se necesitan 49 expuestos y 97 no expuestos, para una muestra total de 146 pacientes. Teniendo en cuenta que se incluirán aproximadamente 10 variables al modelo multivariado, sería un tamaño de muestra adecuado.

Se utilizó el programa estadístico Epi Info versión 3.5, de enero de 2011.

### 4.4 *Criterios de selección*

A continuación se presentan las características de la población a estudio.

#### 4.4.1. *Población de estudio*

Pacientes con Infección por Bacilos Gram Negativos Sensibles y Resistentes que ingresan a la Unidad de Cuidado Intensivo Médico de la FCI, en el período 2012 – 2014.

#### 4.4.2. *Criterios de inclusión:*

Pacientes adultos mayores de 18 años, con sepsis severa y choque séptico hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo entre el año 2012 y 2014 y con aislamiento microbiológico de bacilos gram negativos

#### 4.4.3. *Criterios de exclusión:*

- Aislamiento microbiológico no significativo o considerado colonización según criterio clínico

- Sin aislamiento microbiológico
- Tener más de un tipo de infección o más de un aislamiento microbiológico en un solo paciente; que lleva a la administración de más de un esquema antibiótico
- Inmunosuprimidos con infección por gérmenes oportunistas
- Remitidos que no sea posible seguimiento
- Mortalidad en las primeras 48 horas de ingreso a la UCI

#### *4.5 Estrategia de recolección de datos*

La recolección de los pacientes incluyéndose todos aquellos que de manera consecutiva se encontraron registrados en la base de datos de infecciones de la UCIM y que cumplieron los criterios de inclusión.

La información fue consignada en una base del programa Excel a partir de la base de datos ya mencionada y se complementaron al revisar la historia clínica y los paraclínicos a través del sistema SAGA institucional, además se confirmaron los aislamientos microbiológicos y perfiles de resistencia en el programa Athenea de laboratorio clínico. En cuanto al uso de antibióticos y tiempo de tratamiento se revisaron los folios de registro de procedimientos de enfermería y kardex, teniendo además como fuente adicional la información suministrada por la farmacia central.

#### *4.6 Estrategia de seguimiento*

No Aplica

#### *4.7. Descripción de los procedimientos del estudio*

Se construyó una base de datos en Excel a partir de un formato de recolección prediseñado que contiene las variables a analizar (ver tabla de variables).

#### *4.8. Definición de Variables*

La definición operativa de las variables dependientes e independientes del estudio se observa en el anexo 1.

#### *4.9. Control de sesgos*

El sesgo de selección se controló anidando el estudio a la cohorte del total de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo médico de la Fundación cardiointantil en el período de 2.012 a 2.014.

#### *4.10. Procesamiento de Datos*

Se realizó una descripción de la muestra utilizando promedios y desviación estándar de las variables cuantitativas, así mismo, se calcularon las proporciones de las variables de

naturaleza cualitativa. Para las variables continuas, se evaluaron el supuesto de normalidad con la prueba de Kolmogorov Smirnov. En los casos que se confirmó este supuesto, las comparaciones entre los grupos se efectuaron por medio de la prueba T de Student para muestras independientes; de lo contrario, se emplearon la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. Se evaluaron las diferencias entre los dos grupos se utilizaron el estadístico ji cuadrado de las variables cualitativas o Fisher si los valores observados son menores de 5.

#### *4.11. Plan de Análisis*

Se realizó una descripción de cada una de las variables del estudio. Las variables continuas se describieron en medias o medianas con su respectiva medida de dispersión según la distribución de las variables. Las variables categóricas se describen en frecuencias relativas y absolutas.

Además se realizó un análisis multivariado, con una regresión logística para buscar asociaciones con mortalidad, calculando OR, con sus respectivos intervalos de confianza de 95%, todos los valores de p menores o igual a 0.05 serán considerados estadísticamente significativos. En el análisis multivariado se incluyeron variables que en estudios previos se demostró asociación de las mismas con mortalidad, y que no se encuentran en el camino causal entre la exposición investigada (infección por gram-negativo multirresistente) y el desenlace (mortalidad); se tuvo en cuenta: sitio de infección, retraso en el inicio de antibiótico, tratamiento empírico inapropiado, necesidad de ventilación mecánica, APACHE, y presencia de comorbilidades.

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 19 y STATA 11.1

#### *4.12. Prueba Piloto*

*No se realizó.*

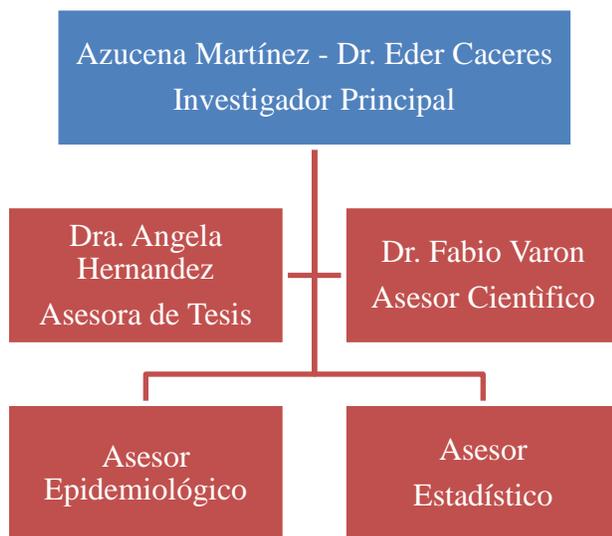
#### *4.13. Consideraciones Éticas*

Para la recolección de los datos se realizará una revisión retrospectiva de la base de datos de infecciones de la UCI médica de la FCI así como las historias clínicas y registro de laboratorios clínicos. De acuerdo al artículo No. 16 párrafo primero de la **RESOLUCION N° 008430 DE 1993** se considera una investigación sin riesgo; no se realizó proceso de consentimiento informado. Así también, según las pautas CIOMS/2002, se respetaron los principios de beneficencia, autonomía o respeto por el paciente por que se trabajó sobre la información de historias clínicas, por lo tanto no se manipularan los datos y se protegió la confidencialidad. La realización de este estudio fue autorizada por el Comité de Ética en investigación de la Fundación Neumológica Colombiana.

#### 4.14. Organigrama

A continuación, se presenta el organigrama del estudio que refleja la estructura del recurso humano que participó en la realización de este estudio.

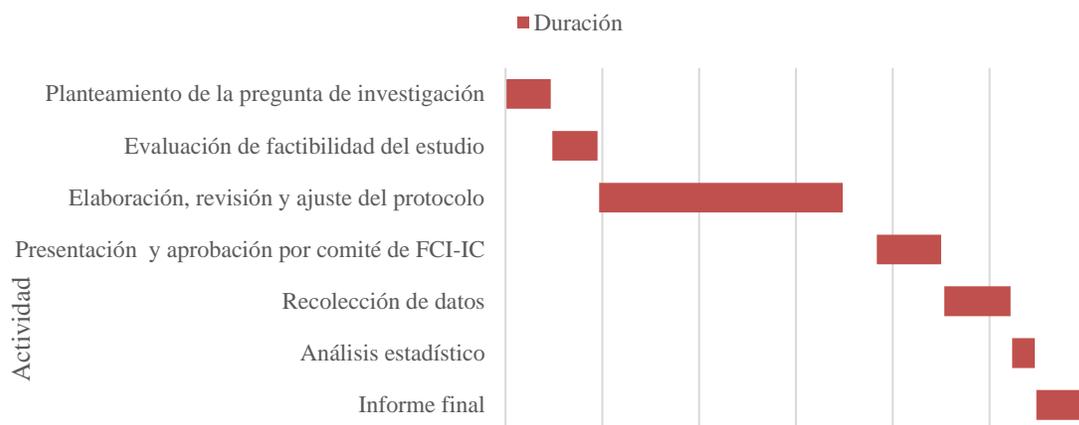
Figura 1. Organigrama del estudio



#### 4.15. Cronograma del estudio

El diagrama de Gantt refleja todas las actividades realizadas para la realización de este documento de tesis, teniendo en cuenta un marco temporal en meses.

Figura 2. Cronograma de las actividades realizadas



#### 4.16. Presupuesto del estudio

La tabla 1. Describe cada uno de los gastos generados desde el inicio del proyecto hasta la realización de este documento, así como los gastos estimados de publicación.

Tabla 1. Presupuesto del estudio

Tipo de requerimiento	Descripción	Valor (Aprox. en pesos Col)	APORTE INVESTIGADOR	APORTE FCI-IC
<b>Recolección de los datos</b>	Creación base de datos y recolección	1.000.000	1.000.000	0
<b>Estadístico</b>	Análisis Datos	2.000.000	2.000.000	0
<b>Publicación</b>	Impresiones, envío, formatos.	2.000.00	2.000.000	0
Total		5.000.000	5.000.000	0

## 5. Resultados

Al final del estudio, 230 pacientes fueron incluidos, 145 (63%) tuvieron aislamiento significativo de BGN resistente, 85 (37%) tuvieron aislamiento de BGN sin evidencia de resistencia antibiótica en antibiograma.

La tabla 1 muestra las características demográficas de ambos grupos y los puntajes de severidad, siendo la única diferencia que los pacientes infectados con BGN resistentes tenían mayor promedio de edad, el porcentaje de pacientes mayores de 65 años fue del 60%, vs un 40% (p 0.006)

**Tabla 2. Características generales de los pacientes con infección por gram negativos**

CARACTERISTICA	TOTAL POBLACIÓN (N = 230)	GMN RESISTENTE (n = 145)	GMN NO RESISTENTE (n = 85)	p
Edad (Años) Mediana (RIQ)	64 (52 - 76)	61 (50-73)	70 (55-79)	0,006
Edad > 65 años n(%)	111 (48)	60 (41)	51 (60)	0,006
Masculino n(%)	129 (56)	80 (55)	49 (58)	0,715
Femenino n(%)	101 (44)	65 (45)	36 (42)	0,715
<b>Comorbilidad n(%)</b>				
HTA	121 (53)	67 (46)	54 (64)	0,011
Patología Cardíaca	64 (28)	39 (27)	25 (29)	0,681
Patología Respiratorio	60 (26)	40 (28)	20 (24)	0,499
Diabetes Mellitus Tipo 2	51 (22)	30 (21)	21 (25)	0,479
Enfermedad Renal	48 (21)	33 (23)	15 (18)	0,357
Patología Neurológica	44 (20)	28 (19)	16 (19)	0,928
Oncológica	43 (19)	25 (17)	18 (21)	0,46
Hepática	30 (13)	19 (13)	11 (13)	0,972
Inmunológica	18 (8)	10 (7)	8 (9)	0,493
Trasplantes	8 (4)	6 (4)	2 (2)	0,713
Autoinmune	7 (3)	3 (2)	4 (5)	0,428
Obesidad	6 (3)	4 (3)	2 (2)	1
CHARLSON Mediana (RIQ)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0,791
<b>SCORE Mediana (RIQ)</b>				
APACHE II	18 (14-23)	17 (13-22)	18 (15-23)	0,191
SOFA 0	7 (4-9)	7 (4-9)	7 (5-10)	0,188
SOFA 24	6 (3-10)	6 (3-9)	7 (3-10)	0,284
<b>Diagnóstico de la infección n (%)</b>				
Neumonía	61 (26)	44 (30)	17 (20)	0,086
Infección de Vías Urinarias	55 (24)	28 (19)	27 (32)	0,033
Abdominal	43 (19)	26 (18)	17 (20)	0,698
Traqueobronquitis	34 (15)	28 (20)	6 (7)	0,012
Bacteremia	24 (10)	12 (8)	12 (14)	0,162
Otros	13 (5,7)	7 (4,8)	6 (7)	0,479

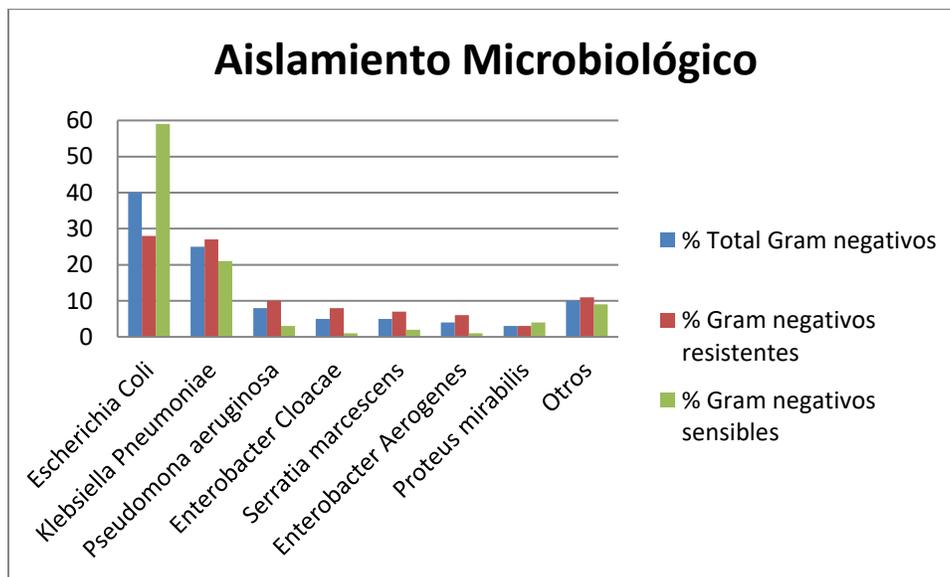
Origen n (%)				
Comunidad	98 (43)	49 (34)	49 (58)	<0,001
Nosocomial	132 (57)	96 (66)	36 (42)	<0,001

Las comorbilidades más frecuentes en ambos grupos fueron la hipertensión arterial (53%), diabetes mellitus (22%), enfermedad cardiaca (28%) y respiratoria (26%). El sitio más común de infección fue respiratorio (neumonía y traqueobronquitis (41%)), seguido de urinario (24%) y abdominal (19%), sin diferencias entre los grupos. El aislamiento en muestras fue a su vez en orden de frecuencia respiratorio (BAL, SOT) (29%), hemocultivos (28%) y orina (26%).

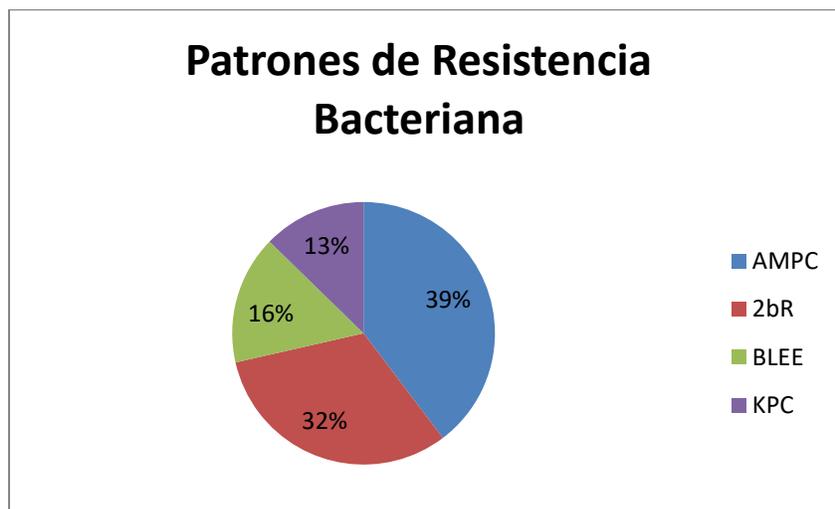
Las bacterias aisladas fueron *E. coli* (40%), *K. pneumoniae* (25%), *Pseudomona aeruginosa* (8%), seguido en frecuencia por otros como *Enterobacter spp*, *Serratia spp*. No se encontraron diferencias en el aislamiento microbiológico, except para *E. coli* en el grupo de gram negativos sensibles (28 Vs 59%,  $p < 0.001$ ) (Figura 1) El perfil de resistencia fue encabezado por AmpC (25%), seguido de BLEE (10%) y KPC carbapenemasa (8%). (Figura 4).

El tratamiento antibiótico en ambos grupos consistió en Piperacilina tazobactam (46%), ampicilina sulbactam (24%) y meropenem (16%). El tratamiento antibiótico empírico fue apropiado en 59% de los pacientes y se hizo descalamamiento antibiótico en el 17% de los casos.

**Figura 3. Aislamiento microbiológico de las infecciones por gérmenes gram negativos**



**Figura 4. Patrones de Resistencia Bacteriana de Infección por Gram Negativos Multirresistentes**



El 44% de los pacientes presentó choque séptico y el 56% sepsis severa, no encontramos diferencias entre los grupos. Las complicaciones más frecuentes fueron delirium (50%), falla renal (30%) y síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) (28%).

En cuanto a los desenlaces no se encontraron diferencias en mortalidad entre los dos grupos. Tampoco se observa diferencia en estancia hospitalaria, tiempo de ventilación mecánica, pero sí en estancia en la UCI que fue mayor en los pacientes con infección por gram negativos resistentes (Tabla 4)

**Tabla 3. Complicaciones Asociadas a la infección por Gram negativos Resistentes**

COMPLICACIONES n (%)	TOTAL POPULATION (N = 230)	RESISTANT GMN (N = 145)	GMN NOT RESISTANT (N = 85)	p
<b>Delirium</b>	116 (50)	72 (50)	44 (52)	0.757
<b>Acute Kidney Injury</b>	69 (30)	47 (32)	22 (26)	0.297
<b>ARDS / ALI</b>	64 (28)	46 (32)	18 (21)	0.085
<b>Heart</b>	56 (24)	36 (25)	20 (24)	0.825
<b>Coagulopathy</b>	49 (21)	34 (23)	15 (18)	0.3
<b>TR</b>	29 (13)	21 (14)	8 (9)	0.263
<b>Hepatic Impairment</b>	28 (12)	22 (15)	6 (7)	0.069
<b>Others</b>	2 (1)	2 (1)	0 (0)	0.136

**Tabla 4. Desenlaces secundarios de los pacientes con infección por gram negativos**

<b>OUTCOMES PRIMARY n (%)</b>	<b>TOTAL POPULATION (N = 230)</b>	<b>RESISTANT GMN (N = 145)</b>	<b>GMN NOT RESISTANT (N = 85)</b>	<b>p</b>
<b>Mechanical ventilation</b>	160 (70)	110 (76)	50 (59)	0.007
<b>Catheter</b>	176 (77)	111 (77)	65 (77)	0.989
<b>Death</b>	68 (30)	45 (31)	23 (27)	0.524
<b>Días de Ventilación Mecánica mediana (RIQ)</b>	3 (1-6)	3 (1-7)	2 (0-6)	0,405
<b>Estancia en UCI mediana (RIQ)</b>	7 (3-14)	9 (4-17)	4 (3-8)	<0,001

El análisis multivariado mostró que la necesidad de ventilación mecánica fue el único factor de riesgo asociado a la presencia de BGN resistentes. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a otros factores de riesgo para BGN resistentes. (Tabla 5)

**Tabla 5. Análisis multivariado para mortalidad por gram negativos resistentes**

<b>VARIABLES MULTIVARIADO</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>
<b>Mayores 65 años</b>	1,441	0,663-3,129	0,356
<b>APACHE II</b>	1,02	,968-1,075	0,468
<b>Hemocultivo +</b>	1,069	,415-2,749	0,89
<b>Infección nosocomial</b>	0,834	,367-1,895	0,665
<b>Ventilación Mecánica</b>	11,201	2,516-49-868	0,002

El análisis multivariado mostró que la necesidad de ventilación mecánica fue el único factor de riesgo asociado a la presencia de BGN resistentes. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a otros factores de riesgo para BGN resistentes.

## 6. Discusión

En la población analizada se encontró una alta proporción de infección por bacilos gram negativos resistentes correspondientes al 63%, datos concordantes con 62% reportado en el estudio EPISEPSIS Colombia y con datos internacionales de la prevalencia de infecciones por gérmenes resistentes en unidad de cuidado intensivo médico publicado en JAMA (20); con un mayor porcentaje en el grupo de infecciones asociadas al cuidado de la salud y nosocomiales (96% vs 42%,  $p < 0.001$ , OR: 2.66 IC: 1.53-4.62), comparado con otros trabajos la diferencia en la mayoría de ellos son las infecciones extrahospitalarias, las que más frecuentemente determinan el ingreso a UCI (21,22,23), sin embargo en el estudio de EPISEPSIS Colombia no hubo diferencia entre las infecciones extrahospitalarias (50.9%) y las nosocomiales (49,03%), probablemente esta diferencia encontrada en nuestro estudio, pueda estar relacionado con el tipo de población evaluada, la cual tiene una alta proporción de trasplante de órgano sólido, enfermedades hematooncológicas, enfermedades respiratorias y hepáticas crónicas.

La diferencia de los pacientes con sepsis y choque séptico en nuestro estudio estuvo condicionada por varios factores, el primero de ellos fue la edad, se encontró que pacientes mayores de 65 años tenían un factor de riesgo independiente de mortalidad (OR:0.4 IC: 0.27-0.81), así lo demuestran un estudio internacional publicado en la revista British Infection Society (24), de igual forma los estudios nacionales han encontrado que el adulto mayor tiene mayor prevalencia de infecciones que llevan a choque séptico y complicaciones, que predispone a mayor morbimortalidad. (25,26), Además el tiempo de estancia hospitalaria fue un factor de riesgo independiente para infección por bacilos gram negativos resistentes vs sensibles (25 vs 15 días ,  $p < 0.001$ ), comparado con el estudio EPISEPSIS el tiempo estimado de estancia hospitalaria fue de 28 días, nuestros datos sugieren que el tiempo promedio de hospitalización en unidad de cuidado intensivo médico fue mayor en infección por bacilos gram negativos resistentes ( 9 vs 4 días  $p < 0.001$ ), un estudio de cohorte en un hospital de tercer nivel en Palermo, Italia se encontró en un seguimiento de 5 años, colonización por bacterias gram negativas resistentes en el 28.8%, gérmenes productores de betalactamasas hasta 11.7%, datos que sugieren un mayor tiempo de estancia hospitalaria es un factor independiente para colonización por gérmenes resistentes. (27) A pesar de estos hallazgos la mayoría de los pacientes que son tratados fuera de la unidad de cuidado intensivo médico tuvo una mortalidad mayor hasta de un 53% lo que fuertemente sugiere que los pacientes con sepsis grave y choque séptico deben ser ingresados a la UCI de forma temprana. (28,29)

Las infecciones por bacilos gram negativos resistentes fue mayor en pacientes médicos 108/230 (74%) en relación con los quirúrgicos 37/230 (26%), las principales comorbilidades registradas en nuestro estudio fue la hipertensión arterial (53%), diabetes mellitus (22%), enfermedad cardíaca (28%), respiratoria (26%), sin embargo ninguno de ellos contribuyó como factor de riesgo significativamente estadístico para mortalidad, en el estudio

EPISEPSIS las comorbilidades más prevalentes fueron Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla cardiaca congestiva y diabetes mellitus tipo 2 concordantes con nuestros hallazgos.

Las escalas de severidad de acuerdo a dos sistemas mundialmente aceptados como son el APACHE II (Acute Phisiology And Chronic Health Evaluation) y el SOFA (Sepsis-related Organ Faliure Assesment o Sequential Organ Faliure Assesment) (30,31), se evaluaron al ingreso del estudio en cada paciente, encontrando que los pacientes con infección por bacilos gram negativos sensibles el APACHE II de ingreso era similar a aquellos con infección por germenres resistentes (17 vs 18), de igual forma se registró con la escala de SOFA 0 similitud en la infección por gérmenes sensibles vs resistentes (7 vs 7) SOFA 24 (6 vs 7), sin diferencias en severidad en ninguno de los 2 grupos, datos concordantes con estudios internacionales como el trabajo publicado en la revista de Unidad de Cuidado Intensivo Médico que en un período de 4 años midió de forma prospectiva en 453 pacientes la gravedad de la sepsis utilizando el sistema APACHE II y SOFA, sin embargo no estableció relación sobre la mortalidad o diferencia de acuerdo al tipo de aislamiento (32)

El estudio EPIC II que evaluó a 14.414 pacientes en 1.265 UCI de 75 países, encontró que la infección más frecuente fue la de origen respiratorio en 64%, en Latinoamérica el estudio realizado en Brasil encontró que en 1.383 pacientes desarrollaron sepsis de origen respiratorio (33), datos comparables con nuestro resultados en donde encontramos que el 41% en los 230 pacientes tuvieron infección respiratoria distribuidos en Neumonía 26% y traqueobronquitis en el 15%.

Otros aislamientos de infección fueron, la infección urinaria el cual se aisló bacilos gram negativos sensibles 32% vs resistentes en el 19% e infección abdominal de bacilos gram negativos sensibles 20% vs 18% la infección por bacilos gram negativos sensibles se registró más bacteremia con hemocultivos positivos en 14% de los casos vs infección por gérmenes resistentes en el 8% sin embargo ninguno de los anteriores fue estadísticamente significativo, comparado con el ESTUDIO EPISEPSIS se realizó aislamiento en hemocultivos en 192/236, urocultivo en el 127/536, cultivo de esputo en el 104/536, liquido peritoneal 55/536.

Al analizar el aislamiento microbiológico de los cultivos solicitados, encontramos que Escherichia Coli predominó en el aislamiento hasta en un 40% (más frecuente bacilos gram negativos sensibles en el 59% de los casos ( $p < 0.001$  OR 0.27 IC 0.15-0.48)), seguido de Klebsiella pneumoniae 25%, Pseudomona aeruginosa 8%, al comparar nuestros resultados con el estudio EPISEPSIS Colombia se encontró klebsiella pneumoniae 15.7%, E.Coli en el 9%, comparada con otros estudios Canadienses la Escherichia Coli es el germen más frecuentemente aislado hasta en 80.8% (34) y en otros hasta en el 22.6 % (35) Además la infección por E. Coli y Klebsiella pneumoniae se ha correlacionado con sepsis severa y choque séptico (36)

El tratamiento antibiótico empírico más utilizado en nuestro estudio fue Piperacilina Tazobactam (46%), seguido de Ampicilina Sulbactam (24%) y Meropenem (16%), el antibiótico fue apropiado para cubrimiento de infección por bacilos gram negativos resistentes en el 59% de los casos y en la infección por bacilos gram negativos sensibles en el 60% (OR: 0.94 IC0.54-1.63), se hizo desescalamiento antibiótico en el 17% de los casos, en concordancia con prácticas internacionales de manejo en paciente de unidad de cuidado intensivo médico (37) El tratamiento antibiótico apropiado empírico fue iniciado en más de la mitad de los casos, como es esperado en aquellos pacientes con aislamiento de BGN resistentes fue más frecuente la terapia antibiótica inapropiada. El patrón de resistencia en la región (México, Argentina, Brasil y Chile) es variable, dependiendo incluso del centro hospitalario.

El 44% de los pacientes presentó choque séptico y el 56% sepsis severa, no encontramos diferencias entre los grupos. Las complicaciones más frecuentes fueron delirium (50%), falla renal (30%) y síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) (28%), comparado con otros estudios internacionales como el estudio de la unidad de cuidado intensivo médico de Singapur en el que se analizaron a 1.373 pacientes se encontró que las complicaciones más frecuentes fueron lesión renal (OR 2.9, 95% CI 1.5-5.4) y enfermedad hepática (OR: 3.8, 95% CI 1.7-8.8). (38)

## 7. Conclusiones

En conclusión, el análisis multivariado mostró que la necesidad de ventilación mecánica fue el único factor de riesgo asociado a la presencia de BGN resistentes. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a otros factores de riesgo para BGN resistentes.

A pesar de no encontrar diferencia en mortalidad, hubo diferencias en desenlaces significativos secundarios, incluyendo mayor estancia hospitalaria, en cuidado intensivo y mayor tiempo de ventilación mecánica para los pacientes con infección por BGN resistente, como reflejo de mayor prevalencia de terapia antibiótica inapropiada, resolución más lenta de sepsis y requerimiento de tratamiento antibiótico más prolongado.

Este estudio, aunque no encontró diferencias significativas en mortalidad, como desenlace primario en comparación con otros estudios internacionales, las diferencias encontradas en desenlaces secundarios resaltan la importancia de una adecuada selección antibiótica para prevenir complicaciones y prevenir mayor resistencia bacteriana.

## 8. Bibliografía

1. Echeverry-Toro L, Rueda Z, et al. Klebsiella pneumoniae multiresistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario de Colombia. Rev Chil Infect. 2012; 29(2):175-182
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report dsfO-A, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Am J Infect Control 1996;24:380–8.
3. Routsy C, Pratikaki M, Platsouka E. Risk factor for carbapenem resistant gram negative bacteremia in intensive care unit patients. Intensive Care Med (2013) 39:1253-1261
4. Correa L, Martino M, Siqueira I. A hospital based matched case control study to identify clinical outcome and clinical factors associated with carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae infection. BMC Infectious Diseases. 2013, 13:80
5. Villa M, Cortes J, Leal A. Resistance to antibiotics in Pseudomonas Aeruginosa in Colombian Hospitals. Rev Chil Infect. 2013; 30 (6): 605-610.
6. Pitout JD, Thomson KS, Hanson ND, Ehrhardt AF, Moland ES, Sanders CC. Beta-Lactamases responsible for resistance to expanded-spectrum cephalosporins in Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, and Proteus mirabilis isolates recovered in South Africa. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1350–4
7. Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum beta-lactamases in Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother 1998;42:128–31.
8. Coudron PE, Moland ES, Sanders CC. Occurrence and detection of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae at a veterans medical center: seek and you may find. J Clin Microbiol 1997;35:2593–7.
9. Jacoby GA. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-beta-lactams. Infect Dis Clin North Am 1997;11:875–87.
10. 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 Med 2002;28:1718–23
11. Coudron PE, Moland ES, Thomson KS. Occurrence and detection of AmpC beta-lactamases among Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Proteus mirabilis isolates at a veterans medical center. J Clin Microbiol 2000;38:1791–6.
12. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. 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;23:779–84
13. Lee H, Chen C, Wu S. Risk factors and outcome analysis of Acinetobacter baumannii complex bacteremia in critical patients. Crit Care Med. 2014 May;42(5):1081-8
14. Zheng Y, Wan Y, Zhou L. Risk factors and mortality of patients with nosocomial carbapenem resistance Acinetobacter baumannii pneumoniae. American Journal of infection control. 2013; e59-e63

15. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, et al. Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-281
16. Tumbarello M, De Pascale G, Antonelli M, et al. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumoniae in intensive care unit patients. *Intensive care Med*. 2013; 39:682-692
17. Dellinger R, Levy M, Rhodes A. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637
18. Morel J, Casotto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. *Crit Care*. 2010. R:225
19. Vazquez Guillamet C, Shorr A, Scott M, et al. Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*. 2014. Ahead of print.
20. Echeverry-Toro L, Rueda Z, et al. *Klebsiella pneumoniae* multiresistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario de Colombia. *Rev Chil Infect*. 2012; 29(2):175-182
21. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report dsfO-A, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1996;24:380–8.
22. Routsy C, Pratikaki M, Platsouka E. Risk factor for carbapenem resistant gram negative bacteremia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* (2013) 39:1253-1261
23. Correa L, Martino M, Siqueira I. A hospital based matched case control study to identify clinical outcome and clinical factors associated with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infectious Diseases*. 2013, 13:80
24. Villa M, Cortes J, Leal A. Resistance to antibiotics in *Pseudomonas Aeruginosa* in Colombian Hospitals. *Rev Chil Infect*. 2013; 30 (6): 605-610.
25. Pitout JD, Thomson KS, Hanson ND, Ehrhardt AF, Moland ES, Sanders CC. Beta-Lactamases responsible for resistance to expanded-spectrum cephalosporins in *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Proteus mirabilis* isolates recovered in South Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1350–4
26. Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:128–31.
27. Coudron PE, Moland ES, Sanders CC. Occurrence and detection of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae at a veterans medical center: seek and you may find. *J Clin Microbiol* 1997;35:2593–7.
28. Jacoby GA. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:875–87.
29. 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 Med* 2002;28:1718–23
30. Coudron PE, Moland ES, Thomson KS. Occurrence and detection of AmpC beta-lactamases among *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* isolates at a veterans medical center. *J Clin Microbiol* 2000;38:1791–6.
31. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. 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;23:779–84

32. Lee H, Chen C, Wu S. Risk factors and outcome analysis of *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia in critical patients. *Crit Care Med*. 2014 May;42(5):1081-8
33. Zheng Y, Wan Y, Zhou L. Risk factors and mortality of patients with nosocomial carbapenem resistance *Acinetobacter baumannii* pneumoniae. *American Journal of Infection Control*. 2013; e59-e63
34. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, et al. Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-281
35. Tumbarello M, De Pascale G, Antonelli M, et al. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumoniae in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2013; 39:682-692
36. Dellinger R, Levy M, Rhodes A. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637
37. Morel J, Casotto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. *Crit Care*. 2010. R:225
38. Vazquez Guillamet C, Shorr A, Scott M, et al. Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*. 2014. Ahead of print.
39. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323—9.
40. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol Infect*. 2009;137:1333—41.
41. Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med*. 2007;35:2538—46.
42. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicevic Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in Medical Intensive Care Unit in University Hospital: Impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J*. 2006;47:385—97.
43. Al-Hasan MN1, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Bacteremia complicating gram-negative urinary tract infections: a population-based study. *J Infect*. 2010 Apr;60(4):278-85.
44. Zapata L, Jaimes F, Garcés J, Leal H, Yepes MM, Cuervo J, et al. Descripción de una cohorte de pacientes con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en dos hospitales de tercer nivel. *Iatreia* 2001;14:26-34 42.
45. Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramírez JH, Ramírez F, Estrada JC, et al. Factores pronósticos en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Desarrollo de un índice de severidad. *Acta Medica Colombiana* 2001;26:149-157.
46. Giuffrè M1, Geraci DM, Bonura C, Saporito L, The Increasing Challenge of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results of a 5-Year Active Surveillance Program in a Neonatal Intensive Care Unit. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(10):e3016.
47. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Penuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35:1284-9.
48. Goldhill DR, Sumner A. Outcome of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Crit Care Med*. 1998;26:1337-45.

49. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 Oct;13(10):818-29
50. Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710.
51. Damas P1, Layios N, Seidel L, Nys M, Melin P, Ledoux D. Severity of ICU-acquired pneumonia according to infectious microorganisms. *Intensive Care Med.* 2011 Jul;37(7):1128-35.
52. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care.* 2004;8:R251—60.
53. Zalacain M1, Biedenbach DJ2, Badal RE. Pathogen Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Among Enterobacteriaceae Causing Hospital-Associated Intra-abdominal Infections in Adults in the United States (2012-2013). *Clin Ther.* 2016 May 24. pii: S0149-2918(16)30269-7.
54. Adam HJ1, DeCorby M, Rennie R, Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanel GG. Prevalence of antimicrobial resistant pathogens from blood cultures from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Mar;69(3):307-13.
55. Huang CT1, Tsai YJ, Tsai PR, Yu CJ, Ko WJ. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Surgical Intensive Care Units in Northern Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(47):e2136.
56. MacVane SH1. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. *J Intensive Care Med.* 2016 Jan 15.
57. Vasudevan A1, Mukhopadhyay A, Goh EY, Li J, Tambyah PA. Risk factors for infection/colonization caused by resistant Gram negative bacilli in critically ill patients (an observational study of 1633 critically ill patients) *Prev Med.* 2013;57 Suppl:S70-3. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.12.003.

## 9. Anexos

**Anexo 1. Tabla de operacionalización de variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza y nivel de medición</b>	<b>Unidad de medida</b>
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa nominal	Femenino=0 Masculino=1
Edad	Edad del paciente	Cuantitativa razón	Años cumplidos
Dx	Diagnóstico de ingreso a UCI	Cualitativa nominal	Nombre Dx principal
Dx de infección	Origen de la infección	Cualitativa nominal	Neumonía, IVU, bacteremia, abdominal, traqueobronquitis, meningitis, PTB
APACHE II	Puntaje de APACHE de ingreso a UCI	Cuantitativa razón	valor numérico
SOFA	Puntaje SOFA al ingreso a UCI	Cuantitativa Razón	valor numérico
Comorbilidades	Antecedentes patológicos	Cualitativa nominal	Enfermedad renal crónica, cardiaca, HTA, respiratoria, neurológica, cirrosis, trasplante, uso de inmunosupresores, enfermedad reumatológica, VIH, Diabetes mellitus, oncológico
Procedencia del paciente	Sitio de estancia antes de ingreso a UCI	Cualitativa nominal	Hospitalizado, casa, unidad de cuidado crónico

Tiempo de hospitalización	Días desde el ingreso a la institución (si estaba hospitalizado)	Cuantitativa discreta	días
Condición asociada al cuidado de la salud	Paciente con factores de riesgo para infección asociada al cuidado de la salud	Cualitativa nominal	Hemodiálisis, quimioterapia, hospitalización en casa
Antibiótico Empírico	Antibiótico previo a aislamiento en cultivo	Cualitativa nominal	Nombre
Germen aislado	Crecimiento significativo en cultivo de cualquier muestra	Cualitativa nominal	Nombre
Resistencia in vitro	Perfil de resistencia in vitro a antimicrobianos	Cualitativa nominal	BLEE, AmpC, KPC
Terapia ajustada	Cambio de antibiótico según reporte de cultivos	Cualitativa nominal	Nombre
Muestra	Tipo de muestra donde se registró crecimiento	Cualitativa nominal	Hemocultivo, LCR, peritoneal, pleural, muestra quirúrgica, SOT, BAL, esputo, punta de catéter
Terapia empírica apropiada	Germen susceptible a antibiótico empírico	Cualitativa nominal	1: si 2: no
Ventilación mecánica	Requerimiento de soporte ventilatorio por cualquier causa	Cualitativa nominal	1: si 2: no
Tiempo de ventilación mecánica	Días en ventilación mecánica	Cuantitativa discreta	días
Requerimiento de terapia de reemplazo renal	Terapia de reemplazo renal en UCI	Cualitativa nominal	1: si 2: no
Delirium	Presencia de Delirium medido con escala CAM – ICU	Cualitativa nominal	1: si 2: no

Días estancia UCI	Número de días de estancia en UCI	Cuantitativa razón	días cumplidos
Muerte	Paciente fallece en UCI	Cualitativa nominal	No2; Si=1
Causa de la muerte	Causa de muerte	Cualitativa nominal	Falla respiratoria Choque Complicación cardiovascular/ otra

## Anexo 2: Definiciones operativas

Enterobacterias multiresistentes:	Resistencia a por lo menos un agente en tres o más categorías de antimicrobianos (1)
Pseudomonas multiresistente	Resistencia a por lo menos un agente en tres o más categorías de antibióticos antipseudomónicos (1)
Tratamiento empírico:	Antibiótico o combinación de antibióticos usados antes de contar con la susceptibilidad in vitro del aislamiento (2)
Tratamiento empírico inadecuado:	Tratamiento que no incluye ningún agente con actividad in vitro contra el patógeno aislado (2)
Tratamiento antibiótico apropiado:	Antibiótico con actividad in vitro contra el patógeno aislado (2)
Tratamiento ajustado:	Cambio del tratamiento antibiótico basado en la susceptibilidad in vitro del patógeno aislado (2)
Sepsis:	Presencia (probable o documentada) de infección junto con respuesta inflamatoria sistémica (3)
Sepsis severa:	Presencia de sepsis más disfunción inducida por la sepsis de algún órgano o hipoperfusión tisular (lactato elevado, oliguria) (3)
Choque séptico	hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de una adecuada resucitación con fluidos (3)
Uso de antibiótico previo:	Administración de antibiótico por más de 48 horas dentro de los 90 días previos (4)
Desescalamiento antibiótico:	Reducción del espectro antibiótico con respecto al tratamiento empírico una vez se tiene la susceptibilidad in vitro del microorganismo. Incluye la suspensión del tratamiento (4)
Escalamiento antibiótico:	Adición de un nuevo antimicrobiano o cambio a un antibiótico de mayor espectro de acuerdo con la susceptibilidad in vitro del aislamiento (4)

### Anexo 3: Formato de Recolección

#### DATOS DEMOGRAFICOS

Formato No	<input type="text"/>	HC	<input type="text"/>
Edad	<input type="text"/>	Género	F <input type="text"/> M <input type="text"/>
Fecha ingreso FCI	<input type="text"/>	Fecha ingreso UCIM	<input type="text"/>
Fecha egreso FCI	<input type="text"/>	Fecha egreso UCIM	<input type="text"/>

**Procedente de** Pis  Urgenc  Otro

**Diagnóstico ingreso UCIM**

Médico  Quirúrgico

#### Diagnóstico de Infección

Neumonía	<input type="text"/>	Cateter	<input type="text"/>
IVU	<input type="text"/>	P / TB / H	<input type="text"/>
Abdominal	<input type="text"/>	Colangitis	<input type="text"/>
Traqueobronquitis	<input type="text"/>	Colitis	<input type="text"/>
Peritonitis 1	<input type="text"/>	Otro	<input type="text"/>

#### Estado sistémico de la infección

Sepsis  Sepsis severa  Choque

#### Origen infección

Comunidad  Nosocomial  ACS

NAV

#### Severidad

APACHE  SOFA - 0  SOFA-24

#### COMORBILIDAD

HTA	<input type="text"/>	Inmunosupresión (VIH)	<input type="text"/>
Cardiovascular	<input type="text"/>	Respiratoria	<input type="text"/>
Diabetes M	<input type="text"/>	Renal	<input type="text"/>
Hepática	<input type="text"/>	Neurológica	<input type="text"/>

Oncológica	<input type="checkbox"/>	Autoinmune	<input type="checkbox"/>
Trasplante	<input type="checkbox"/>	Ningun	<input type="checkbox"/>

**FACTORES DE RIESGO**

Tto a/b 90 días previos	<input type="checkbox"/>	Tto domiciliario IV	<input type="checkbox"/>
Hx por 2 días 90 días previos	<input type="checkbox"/>	Hemodiálisis	<input type="checkbox"/>
Residencia en cuidado crónico	<input type="checkbox"/>	Tto domiciliario heridas	<input type="checkbox"/>
Terapia inmunosupresora	<input type="checkbox"/>	Cáncer activo	<input type="checkbox"/>
Contacto persona infectada	<input type="checkbox"/>	Ningun	<input type="checkbox"/>

**MICROBIOLOGIA**

**Muestra**

Respiratoria SOT	<input type="checkbox"/>	Respiratoria BAL	<input type="checkbox"/>
Orina	<input type="checkbox"/>	Liq.Peritoneal	<input type="checkbox"/>
Sec/Tejido	<input type="checkbox"/>	LCR	<input type="checkbox"/>
Otro	<input type="checkbox"/>	L.Pleur	<input type="checkbox"/>

**Germen**

E. coli	<input type="checkbox"/>	Citrobacter	<input type="checkbox"/>
K. pneumoniae	<input type="checkbox"/>	Morganella	<input type="checkbox"/>
Pseudomona	<input type="checkbox"/>	Enterobacter	<input type="checkbox"/>
Proteus	<input type="checkbox"/>	Serratia	<input type="checkbox"/>
Acinetobacter	<input type="checkbox"/>	Neumococo	<input type="checkbox"/>
Haemophilus	<input type="checkbox"/>	S. aeru	<input type="checkbox"/>
Estafilococo coag-	<input type="checkbox"/>	Salmonella	<input type="checkbox"/>
Otros gram positivo	<input type="checkbox"/>	Otro gram negativo	<input type="checkbox"/>
Cuál	<input type="checkbox"/>	Cultivo negativo	<input type="checkbox"/>

**Resistencia**

BLEE	<input type="checkbox"/>	AmpC	<input type="checkbox"/>
KPC	<input type="checkbox"/>	SAMR	<input type="checkbox"/>
Alto techo	<input type="checkbox"/>	Otro	<input type="checkbox"/>

**Hemocultivo positivo**

SI	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No se toma	<input type="checkbox"/>
----	-----------------------------	-------------------------------------	--------------------------

**Antibiótico empírico**

Si	<input type="checkbox"/> Cuál	<input type="text"/>
No	<input type="checkbox"/>	

Terapia combinada	<input type="checkbox"/>	Cuál	<input type="text"/>		
Apropiado	<input type="checkbox"/>				
Cambió	<input type="checkbox"/>	Por qué?	<b>Descala</b>	<b>Escala</b>	<b>Suspende</b>
To ajustado	<input type="checkbox"/>	Días A/B	<input type="text"/>		

**COMPLICACIONES**

SDRA	<input type="checkbox"/>	Coagulopatía	<input type="checkbox"/>
IRA	<input type="checkbox"/>	TRR	<input type="checkbox"/>
Falla cardíaca	<input type="checkbox"/>	Delirio	<input type="checkbox"/>
Falla hepática	<input type="checkbox"/>	Otra	<input type="checkbox"/>
Ninguna	<input type="checkbox"/>		

**DESENLACES**

IOT	<input type="checkbox"/>	Catéter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Días de ventilación mecánica			<input type="text"/>	
Estancia UCI (días)			<input type="text"/>	
Estancia Hospitalaria (días)			<input type="text"/>	
Mortalidad (28 días)		SI	<input type="checkbox"/>	NO
Causa de muerte		<input type="text"/>		<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/>		

## Anexo 5: Carta Aprobación Comité Ética Médica Fundación Neumológica Colombiana



Bogotá D.C., 07 de noviembre de 2014

Doctor:  
**EDER CACÉRES**  
Investigador Principal  
Fundación Neumológica Colombiana

**Referencia:** *"Mortalidad en Infección por bacilos Gram negativos multiresistentes"*.

Estimado Eder:

El Comité de Ética en Investigación de la Fundación Neumológica Colombiana, según consta en el acta No. 205 del 07 de Noviembre del 2014, ha revisado la información enviada por usted en comunicación del 12 de septiembre de 2014.

Los documentos que se evaluaron fueron los siguientes:

- Protocolo de estudio versión 001 con fecha del Septiembre 1 de 2014.

Todos los miembros asistentes al Comité revisaron el documento enviado, considerándose desde el punto de vista ético estudio aprobado para ser desarrollado en la Fundación Neumológica Colombiana,

Participaron en la revisión: Dra. María del Socorro Medina, Dr. Carlos Aguirre (Miembro suplente), Sra. María Teresa Peresson, Ft. Vilma Gómez y Ft. Claudia Duarte. El doctor Fabio Varón no participó en la discusión de este, por ser co-investigador del estudio.

El Comité Garantiza que se rige por las normas regulatorias locales exigidas para esta circunstancia: Resoluciones 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, y 2378 del 25 de junio de 2008 del Ministerio de Protección Social (se adoptan guías BPC) y la Declaración de Helsinki (64ª Asamblea General Octubre 2013).

Atentamente,

  
**DRA. MARIA DEL SOCORRO MEDINA PALOMINO**  
Presidente Comité de Ética en Investigación  
Fundación Neumológica Colombiana

c.c. Departamento de Investigación Fundación Neumológica Colombiana

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA COLOMBIANA  
CARRERA 13 B No. 161 – 85 BOGOTÁ, TEL. 7428900 EXT 2240. FAX: 7428904  
MIEMBROS ACTIVOS: Dra. María del Socorro Medina Palomino (Presidente CEI-FNC), Dr. Rodolfo Dennis Varón (miembro externo FNC), Miembros Internos FNC: Dr. Alejandro Casas Herrera, Dra. Jenny Junedo Hernández, Dr. Fabio Varón Vega, Ft. Vilma Gómez Prada; Sra. María Teresa Peresson (Representante de la comunidad), Asesor externo Dr. Eduardo Borda Camacho (U. de La Sabana), Asesores Internos Dr. Darío Maldonado Gómez (FNC), Sra. Patricia Parada Tovar (FNC), Ft. Claudia Milena Duarte (Secretaría CEI-FNC).  
NUMERO DE MIEMBROS PARA QUORUM: 5