

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
INFECCIONES POR BACTERIAS TIPO KPC EN LA UNIDAD DE CUIDADO  
INTENSIVO**

**Johan Fernando Devia Alvira**

Residente de medicina crítica y cuidado intensivo

Universidad del Rosario

**José Alexander Sánchez Muñoz**

Especialista en medicina interna y cuidado intensivo

Hospital Universitario de la Samaritana

**Jorge Armando Carrizosa González**

Médico Universidad del Tolima y Epidemiólogo Universidad del Tolima – Universidad de Antioquia.  
Especialista medicina crítica y cuidado intensivo, Universidad del Rosario

**Universidad Colegio mayor nuestra señora del Rosario  
Facultad de Ciencias de la salud  
Hospital universitario de la Samaritana  
Departamento de Medicina crítica y Cuidado intensivo  
Bogotá D.C 2017**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA SAMARITANA**

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá  
Investigación en Posgrados de Medicina  
Autores:

**JOHAN FERNANDO DEVIA ALVIRA**  
Médico – Universidad Antonio Nariño  
Residente institucional medicina crítica y cuidado intensivo, universidad del rosario.  
Autor principal.  
[mdjohandevia@hotmail.com](mailto:mdjohandevia@hotmail.com)

**TUTOR TEMÁTICO:**  
**DR. JOSE ALEXANDER SANCHEZ MUÑOZ.**  
Médico Cirujano.  
Especialista en Medicina Interna – Universidad javeriana  
Subespecialidad en medicina crítica y cuidado intensivo – Universidad militar nueva granada  
Investigador principal

**ASESOR METODOLÓGICO:**  
**DR. JORGE CARRIZOSA GONZALEZ.**  
Médico Universidad del Tolima y Epidemiólogo Universidad del Tolima – Universidad de Antioquia.  
Especialista en medicina crítica y cuidado intensivo, Universidad del Rosario.  
[magnusdronjak@hotmail.com](mailto:magnusdronjak@hotmail.com)

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**

María Teresa Ospina. Coordinadora cuidado intensivo HUS  
Jairo Amórtegui (Laboratorio clínico)  
Yuri Mendieta (Laboratorio clínico)

## **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**

Al hospital universitario de la samaritana por permitir la realización de este proyecto dentro de sus instalaciones con el fin de fomentar el carácter investigativo

A mis maestros por dedicar cada minuto de su tiempo con agrado y pasión

Al departamento de microbiología del Hospital de la samaritana por su veracidad con la identificación de las muestras e interpretación acertada de las diferentes pruebas microbiológicas

A mis colegas por colaborarme con los aspectos técnicos en la elaboración del proyecto y su ayuda moral durante su realización

## **DEDICATORIA**

**A Dios, por la fortaleza y la fe**

**A mi familia y esposa Stephany por su paciencia y apoyo**

## TABLA DE CONTENIDO

|   |    |
|---|----|
| <b>RESUMEN</b> .....                        | 9  |
| <b>ABSTRACT</b> .....                       | 11 |
| <b>INTRODUCCION</b> .....                   | 13 |
| <b>PROBLEMA DE INVESTIGACION</b> .....      | 14 |
| <b>JUSTIFICACION</b> .....                  | 16 |
| <b>PREGUNTA DE INVESTIGACION</b> .....      | 17 |
| <b>MARCO TEORICO</b> .....                  | 18 |
| <b>OBJETIVOS</b> .....                      | 23 |
| <b>OBJETIVO GENERAL</b> .....               | 23 |
| <b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b> .....          | 23 |
| <b>METODOLOGIA</b> .....                    | 24 |
| <b>Tipo de estudio</b> .....                | 24 |
| <b>Muestra</b> .....                        | 24 |
| <b>Población Objetivo</b> .....             | 25 |
| <b>Población de estudio</b> .....           | 25 |
| <b>Criterios de inclusión</b> .....         | 25 |
| <b>Criterios de exclusión</b> .....         | 25 |
| <b>Descripción de variables</b> .....       | 25 |
| <b>CONSIDERACIONES ETICAS</b> .....         | 30 |
| <b>CRONOGRAMA</b> .....                     | 31 |
| <b>PRESUPUESTO</b> .....                    | 32 |
| <b>RESULTADOS Y ANALISIS</b> .....          | 33 |
| <b>DISCUSIÓN</b> .....                      | 47 |
| <b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> ..... | 51 |

## LISTA DE TABLAS Y GRAFICAS

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1. Clasificacion de Ambler para B-lactamasas .....   | 20 |
| Tabla 2. Variables Operacionales .....   | 26 |
| Tabla 3. Cronograma de Actividades .....   | 31 |
| Tabla 4. Presupuesto del Proyecto.....   | 32 |
| Tabla 5. Caracteristicas demograficas de la poblacion evaluada.....  | 33 |
| Tabla 6. Caracteristicas infecciosas generales de los pacientes que ingresaron a UCI. ....   | 34 |
| Tabla 7. Caracteristicas microbiologicas y de resistencia de las bacterias Gram negativas aisladas. ....   | 37 |
| Tabla 8. Descripcion de las estrategias de tratamiento antibiotico de los pacientes que ingresaron a la UCI. ....  | 39 |
| Tabla 9. Caracterizacion de la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que presentaron infeccion por bacterias Gram-negativas durante su estancia en UCI. ....                                     | 41 |
| Tabla 10. Descripcion de las estrategias antibacterianas usadas en la UCI en pacientes con infecciones por bacterias Gram negativas multiresistentes.....  | 42 |
| Tabla 11. Analisis bivariado de variables asociadas de forma estadisticamente significativas con mortalidad intrahospitalaria. ....  | 44 |
| Tabla 12. Analisis de regresion logistica del modelo de variables asociadas con mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con infecciones por Gram-negativas en la UCI del Hospital Samaritana. .... | 45 |
| Ilustración 1. Test de Hodge con patron en "Hoja de trebol"(17) .....  | 21 |

## **LISTA DE SIGLAS**

**KPC:** Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas

**UCI:** Unidad de cuidado intensivo

**MDR:** Multidrogo resistentes

**BLEE:** Beta-lactamasas de espectro extendido

# **FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIONES POR BACTERIAS TIPO KPC EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO**

## **RESUMEN**

### ***Introducción:***

Las infecciones son uno de los motivos de ingreso más frecuentes a la unidad de cuidado intensivo. A su vez las infecciones asociadas al cuidado de la salud de gérmenes resistentes pueden presentarse dentro del espectro de condiciones adicionales como problema en los pacientes con estancias prolongadas. La identificación de factores de riesgo para su presentación es importante.

### ***Objetivo general:***

Identificar factores asociados a mortalidad en pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo en el Hospital Universitario de la Samaritana y presentaron infecciones por bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas tipo KPC.

### ***Materiales y Métodos:***

Se realizó un tipo de estudio analítico, retrospectivo, de casos y controles entre enero de 2013 y diciembre de 2016, donde analizaron 47 aislamientos de gérmenes productores de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa) extraídos de los reportes de cultivos tipificados consignados en las historias clínicas.

### ***Resultados:***

La edad promedio fue de 58 años y un porcentaje mayor en hombres. 19% de pacientes tenían autoinmunidad y 66% de presentación con choque séptico. 36% de aislamientos en secreción orotraqueal con germen más frecuente *Klebsiella pneumoniae* (72%). La mortalidad por gram negativos es del 45% y los factores de riesgo encontrados fueron aislamiento en LCR OR 18,905 P 0,046 (IC 1,048 – 340,971), bacteriemia asociada al catéter OR 10.1 P 0,021 (IC 1,408 – 72,619) y patrón de resistencia KPC OR 32 P 0,015 (IC 1,975 – 529,480)

**Conclusiones:** Los factores de riesgo más importantes encontrados para tener un aislamiento por KPC son, bacteriemia asociada a catéter y aislamientos en líquido cefalorraquídeo. Faltan estudios para especificar los factores de riesgo más comunes asociados a infecciones por este tipo de carbapenemasas.

**Palabras clave:** KPC, Multidrogo resistente, Klebsiella pneumoniae, carbapenemasas, Unidad de cuidado intensivo

# FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY IN PATIENTS WITH INFECTIONS FOR KPC TYPE BACTERIA IN THE INTENSIVE CARE UNIT

## ABSTRACT

### **Introduction:**

Infections are one of the most frequent reasons for admission to the intensive care unit. In turn, infections associated with the health care of resistant germs can occur within the spectrum of additional conditions as a problem in patients with prolonged stays. The identification of risk factors for its presentation is important

### **Objective:**

To identify factors associated with mortality in patients admitted to the Intensive Care Unit at the University Hospital of La Samaritana and had infections due to Gram-negative bacteria producing KPC-type carbapenemase.

### **Materials and methods:**

A type of retrospective, analytical, case-control study was conducted between January 2013 and December 2016, where 47 isolates of KPC-producing germs (*Klebsiella pneumoniae carbapenemasa*) extracted from the reports of typified cultures consigned in the clinical histories were analyzed

### **Results:**

The average age was 58 years and a higher percentage in men. 19% of patients had autoimmunity and 66% presented with septic shock. 36% of isolates in orotracheal secretion with more frequent germ *Klebsiella pneumoniae* (72%). Gram-negative mortality is 45% and the risk factors found were CSF isolation OR 18.905 P 0.046 (CI 1.048 - 340.971), catheter-associated bacteremia OR 10.1 P 0.021 (IC 1.408 - 72.619) and KPC OR resistance pattern 32 P 0.015 (IC 1,975 - 529,480)

**Conclusions:**

The most important risk factors found to have an isolation by KPC are catheter-associated bacteremia and cerebrospinal fluid isolations. Studies are missing to specify the most common risk factors associated with infections caused by this type of carbapenemase

**Keywords:** KPC, multidrug resistant, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemases, Intensive care unit

## INTRODUCCION

Dentro del marco de las infecciones asociadas al cuidado de la salud la migración poblacional ha logrado que se evidencien diferentes tipos de bacterias en países donde no eran usuales. Ahora la diseminación de ciertas bacterias “especiales” y fuera de lo cotidiano es cada día más frecuente dentro del ámbito hospitalario y más aún en zonas de gran impacto y decisiones cruciales como las unidades de cuidado intensivo. Las bacterias gram negativas son bacterias con porcentajes de virulencia altos además de que en gran medida su presentación se asocia frecuentemente con infecciones asociadas al cuidado de la salud determinando desenlaces de gran impacto en las áreas de salud pública, epidemiología, control de infecciones y morbimortalidad de nuestros pacientes (1).

La representación de este problema se refleja en el aumento de la estancia hospitalaria, costos, prolongación de exposición a antibióticos además de aumento de riesgo directo o indirecto de mortalidad.

Por ello el conocimiento del comportamiento y factores de riesgo, así como la identificación de poblaciones susceptibles de infecciones por este tipo de cepas mutantes resistentes mejorara el direccionamiento de las terapias antibióticas empíricas para el manejo de los gérmenes multidrogaresistentes es de vital importancia para lograr un impacto en el manejo rutinario de las infecciones que se presentan frecuentemente en las unidades de cuidado intensivo (2).

## PROBLEMA DE INVESTIGACION

Las infecciones son uno de los motivos de ingreso más frecuentes a la unidad de cuidado intensivo. No solo estas constituyen una de las patologías más comunes a tratar, sino que a su vez las infecciones asociadas al cuidado de la salud pueden presentarse dentro del espectro de condiciones adicionales como problema en los pacientes con estancias prolongadas y factores de riesgo para su desarrollo. A su vez en muchos centros como en el Hospital Universitario De Samaritana se desconoce los perfiles de resistencia específicos en la unidad impidiendo un adecuado abordaje objetivo del problema de resistencia los pacientes. El Impacto económico de paso de los gérmenes resistentes es enorme, estimándose en Estados Unidos un costo anual en el tratamiento de este tipo de patógenos de aproximadamente 55 billones de dólares, en algunas cortes incrementando el costo en estancias hospitalarias por 16.450 dólares y adicionan además una estancia de 9,7 días hospitalaria (3)

El problema no solo radica en la aparición de este perfil de bacterias. La gran dificultad es que la resistencia bacteriana es un resultado de la evolución inevitable de los microorganismos implicados debido a que todos ellos desarrollan mutaciones genómicas para abolir los diferentes efectos de los antibióticos disponibles (3). El crecimiento de la incidencia en gérmenes productores de carbapenemasas viene en aumento exponencial en el cual nuestro país no estuvo exento de la llegada de gérmenes y predominantemente, ha sido la presencia de carbapenemasas, del tipo de *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasas (KPC) en donde en Colombia el porcentaje de presentación (25,4 %) casi triplica los porcentajes encontrados en otros países, como Argentina, Brasil, México y Chile (4%, 4,9%, 7% y 8,9 %, respectivamente)(4,5).

Además, hay un aumento en la prevalencia de este tipo de patógenos con diferentes patrones de resistencia, sobre todo multi-drogoresistentes (MDR), que pueden estar condicionados por el mal uso de antibióticos o simplemente los cambios moleculares específicos desarrollados con el tiempo (6). La suma de estos eventos lleva a un aumento en el riesgo de adquirir este tipo de infecciones en los pacientes críticos, condicionando una estancia en UCI más prolongada y mayor morbimortalidad que produce este tipo de patologías. Esto obliga a la necesidad de conocer los perfiles de resistencia de la ecología local, lo cual representa una vital importancia para saber, no solo frente a qué tipo de patrones genómicos de resistencia específicos se encuentra la Unidad De Cuidado Intensivo, sino que ofrece una oportunidad de

mejorar la posibilidad de ofrecer una mejor terapia antibiótica empírica, dirigida y adecuada para estos pacientes, además de prevenir la presión de nuevas cepas con genotipos resistentes por una conducta terapéutica inicial inadecuada (7).

## JUSTIFICACION

La elevada prevalencia de infecciones por gérmenes con altos patrones de resistencia bacteriana está asociada a estancias prolongadas en la Unidad De Cuidado Intensivo, aumento en morbilidad, además de serias complicaciones como las propias de dichas infecciones, a saber, choque séptico y sepsis, infecciones complicadas en sitios de difícil drenaje, disfunción multiorgánica en incluso la muerte. Un inadecuado uso de antibiótico en la presentación aguda de manera empírica puede llevar a complicar más este cuadro no solo por un deficiente control de la infección sino porque lleva a presionar patógenos de la flora usual intrahospitalaria, generando nuevos gérmenes resistentes dirigiendo este problema a un gran círculo vicioso. Para ofrecer una rápida intervención se requiere conocer a fondo el tipo de microorganismos son causales y la resistencia de base que poseen, catalogando así un grupo selecto de patógenos usuales que hace parte de la ecología de la unidad. En Colombia la presencia de carbapenemasas, del tipo de *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasas (KPC) en donde el porcentaje de presentación (25,4 %) casi triplica los porcentajes encontrados en otros países, como Argentina, Brasil, México y Chile (4, 4,9, 7 y 8,9 %, respectivamente) (4,5). El primer reporte de *K. pneumoniae* productor de carbapenemasas en Colombia y Suramérica ocurrió en el año 2005, en dos aislamientos recolectados en dos hospitales diferentes de Medellín (1). Posteriormente, se presentó el primer reporte de un brote causado por esta bacteria en el país, entre 2007 y 2008, también en un hospital de Medellín. Durante este brote se encontraron dos clones principales, el primero portador del *bla* KPC-3 y el segundo portador del *bla* KPC-2 (8)

Por medio del presente trabajo se pretende caracterizar y determinar de una manera más objetiva este tipo de resistencia. El conocimiento de la flora microbiológica local, los perfiles de resistencia y las mejores posibilidades de terapia empírica, podrían conducir a mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes en estado crítico por causa infecciosa, disminución de la morbilidad y mortalidad intrahospitalarias que a su vez permite mejor calidad en y seguridad en el manejo de los pacientes además de crear o configurar un adecuado programa de administración segura de antibióticos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Qué tipo de factores de riesgo asociados a mortalidad tiene los pacientes infectados con gérmenes productores de carbapenemasas tipo KPC existen en la UCI del hospital universitario de la samaritana entre los años 2013 y 2016?

## MARCO TEORICO

Las infecciones nosocomiales son parte inherente de los problemas más frecuentes de los pacientes hospitalizados en nuestro medio. Es de resaltar que la mayoría de las detecciones y presentaciones clínicas de los diferentes espectros de resistencia bacteriana ocurren con mucha más frecuencia en las unidades de cuidado intensivo, en donde la mayoría de los gérmenes aislados o encontrados poseen una amplia gama de mecanismos de resistencia que compiten con los antibióticos usados. Las bacterias gram negativas en especial, presentan un reto en la clínica dado su complejidad y estructura molecular que confiere características específicas que influyen en fisiopatología en su presentación. Poseen características propias a diferencia de los demás gérmenes al poseer una membrana citoplasmática interna recubierta por una capa compleja de peptidoglucano que son cubiertas a su vez por una membrana externa que confiere la capacidad de expresión de porinas importantes en la acción antibiótica (9).

Dichas características permiten que jueguen un rol importante dentro de un espectro fisiopatológico de enfermedades propias de estas especies bacterianas con potenciales virulentos altos capaces de infectar tanto humanos como animales con una frecuente expresión de la enfermedad en pacientes inmunocomprometidos y con dispositivos invasivos de monitoria dentro de las unidades de cuidado intensivo (10). La gran mayoría de las infecciones por estos gérmenes en su mayoría durante la estancia en las unidades de cuidado intensivo incluyen bacteriemias, neumonía, infecciones urinarias, infecciones intrabdominales, asociadas a catéteres centrales e infecciones de sitio quirúrgico. Sin embargo, su importancia radica en la aparición de cepas cuyas características han sido modificadas gracias al advenimiento de diferentes antibióticos y en ocasiones a la errónea elección de estos en el contexto clínico o intrahospitalario.

Muchos de los diferentes mecanismos de resistencia en las bacterias a saber, poseen una alta diversidad. En el caso de los gram negativos la mayoría de los patrones de resistencia se debe en gran parte a los mediados por alteración enzimática. Dentro de este grupo, las  $\beta$ -lactamasas son las enzimas más relacionadas con resistencia a antibióticos en especial a los más utilizados como lo son los  $\beta$ -lactámicos. Esto se lleva a cabo por medio de hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactámicos en la unión amida dividiendo su estructura y consecuentemente su mecanismo de acción natural. En su adquisición, los gram negativos

adquieren estas características por medio de plásmidos, transposones y en menor medida en integrones que dotan por medio de alteración genómica diversas activaciones y generaciones de genes que finalmente reproducen secuencias proteicas específicas.

La diferenciación de cada una de las  $\beta$ -lactamasas dependiendo de su mecanismo de acción y estructura fue descrita por Ambler (11) en donde se dividen en cuatro grupos, de los cuales los grupos A,B,D representa los grupos de carbapenemasas (*Tabla 1*).

Los gérmenes productores de carbapenemasas son un reto en el tratamiento y control debido a su alta resistencia al arsenal antibiótico convencional que se usa de rutina como lo son los carbapenemicos (meropenem, imipenem, ertapenem, doripenem) considerados como un grupo de agentes utilizados como último recurso en infecciones nosocomiales (12).

Dentro de las carbapenemasas, los genes KPC son algunas de las más comunes dentro de las unidades de cuidado intensivo en los aislamientos de infecciones generalmente asociadas al cuidado de la salud.

La primera descripción realizada de uno de estos gérmenes fue hecha en 1996 en el norte de carolina, USA (13) descripción y aislamiento de las primeras KPC-1 tipo A de la clasificación de Ambler, que posteriormente fueron descritas en ciertas zonas como endémicas o brotes importantes. Solo tres años después de realizan ya varias identificaciones en el reino unido (Escocia) con aislamiento de KPC-3. En nuestro medio considerado en el año 2005 como zona endémica se realiza la primera detección de germen KPC en este caso subtipo 3 y no solo siendo casi el tercer país en documentación de este tipo de patógenos se genera un año después la primera detección de este patrón en *Pseudomonas aeruginosa* encontrándose nexos en el paciente recientemente con viaje a Israel (1,14)

**Tabla 1. Clasificación de Ambler para B-lactamasas Mandell et al. Principios y practica de enfermedades infecciosas (15).**

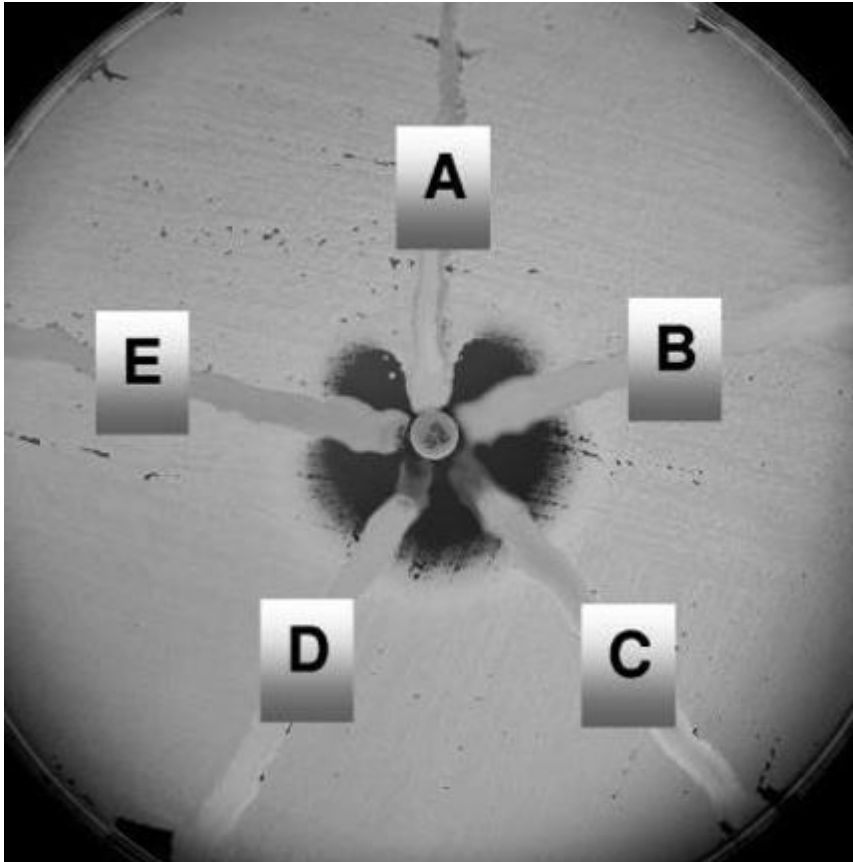
| Class | Active Site                              | Enzyme Type  | Substrates  | Examples   |
|-------|--|--|---|--|
| A     | Serine                                   | <b>Penicillinases</b>  |   |  |
|       |  | Broad-spectrum   | Benzylpenicillin, aminopenicillins, carboxypenicillins, ureidopenicillins, narrow-spectrum cephalosporins         | PC1 in <i>Staphylococcus aureus</i><br>TEM-1, SHV-1 in <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , and other gram-negative bacteria |
|       |  | Extended-spectrum (ESBL)   | Substrates of broad-spectrum plus oxymino-β-lactams (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone) and aztreonam          | In Enterobacteriaceae:<br>TEM-derived, SHV-derived, CTX-M-derived; PER-1, VEB-1, VEB-2, GES-1, GES-2, IBC-2 in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     |
|       | <b>Carbapenemases</b>                    | Substrates of extended-spectrum plus cephamycins and carbapenems | KPC-1, KPC-2, KPC-3 in <i>K. pneumoniae</i> ; NMC/IMI, SME family   |  |
| B     | Metallo-β-lactamasas (Zn <sup>2+</sup> ) | <b>Carbapenemases</b>  | Substrates of extended-spectrum plus cephamycins and carbapenems  | IMP, VIM, GIM, SPM, SIM lineages in <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.   |
| C     | Serine                                   | <b>Cephalosporinases</b>   | Substrates of extended-spectrum plus cephamycins  | AmpC-type enzymes in Enterobacteriaceae, <i>Acinetobacter baumannii</i>  |
| D     | Serine                                   | <b>Oxacillinases</b>   |   |  |
|       |  | Broad-spectrum   | Aminopenicillins, ureidopenicillins, cloxacillin, methicillin, oxacillin, and some narrow-spectrum cephalosporins | OXA-family in <i>P. aeruginosa</i>   |
|       |  | Extended-spectrum  | Substrates of broad-spectrum plus oxymino-β-lactams and monobactam  | OXA-derived in <i>P. aeruginosa</i>  |
|       | <b>Carbapenemases</b>                    | Substrates of extended-spectrum plus cephamycins and carbapenems | OXA-derived in <i>Acinetobacter</i> spp.  |  |

No se había dado recientemente la identificación en Colombia, cuando ya en Argentina se documentaba aparición de primeros gérmenes KPC-2 en 2006 al tiempo que se hacía en Brasil además de subsiguientes apariciones de brotes en microorganismos específicos desde 2007 hasta el 2009 en Grecia, Italia (*K pneumoniae*), Francia (*Enterobacter cloacae*) Irlanda, Portugal y España (*Citrobacter freundii*) (16).

Dentro de los patrones más conocidos (sobre todo en Norteamérica) es la clase vista con presencia de gen blaKPC de la categoría A de Ambler el cual hidroliza en casi su totalidad las cefalosporinas, penicilinas, monobactamicos y carbapenemicos con un mecanismo de trasmisión por plásmidos que hace difícil su control en el ámbito hospitalario (16).

Si bien el contexto de una infección por un germen carbapenemasa es compleja, la identificación y detección de este es indispensable para reconocerlo con un rápido diagnóstico. El método más confiable hasta el momento y de rápido acceso para la identificación de este tipo de microorganismos es en sí, el test de Hodge. Este test es de fácil aplicación y consiste en instaurar un disco de carbapenemico (generalmente meropenem o ertapenem aproximadamente de 10 mcg) en agar de Mueller Hinton con una temperatura ideal que puede oscilar entre 35° c más o menos 2 °c por aproximadamente 16 a 24 horas obteniendo un aislamiento de la enzima y permite el crecimiento de una cepa (*E. coli* ATCC 25922) hacia un disco de carbapenemico que permite su migración. Este tipo de crecimiento hacia el disco de carbapenemico representa la clara producción de carbapenemasa que hidroliza fácilmente el antibiótico dando un efecto de consumo o colonización del propio disco (17). Diferentes cepas pueden llegar a ser

incluidas dentro del agar, las cuales dependiendo de la existencia de la enzima puede llegar a haber más de una cepa que inhiba el carbapenemico produciendo su típico patrón de “hoja de trébol”. (*Figura 1*)



*Grafica 1. Test de Hodge con patrón en "Hoja de trébol"(17)*

La complejidad de las cepas de este tipo de gérmenes obliga no solo a una perfecta detección sino a un manejo interdisciplinario. Dicho esto, dado sus características el manejo antibiótico (uno de los pilares más importantes en el control de la infección) resulta para algunos aun debatible en cuanto a la elección del antibiótico además de su uso como monoterapia o en combinación con otros agentes activos contra estas cepas. Podríamos decir que independiente de esto el arsenal con el que se cuenta es escaso si hablamos en términos de efectividad además de resultados e inferioridad con respecto a otras terapias. Dentro de los más conocidos en su manejo como monoterapia se cuenta con colistina, tigeciclina, fosfomicina y aminoglucosidos (18). Frecuentemente el uso de fosfomicina se ha asociado con pobre respuesta además de aumento de resistencia durante la terapia y los aminoglucósidos no son de uso

frecuente en el manejo dado la gran diversidad de efectos adversos durante su uso además de su poca efectividad dentro del contexto del tipo de infecciones de aparición más común en nuestras unidades. La colistina y la tigeciclina per se, resultan las alternativas más frecuentes en el uso de tratamiento por su disponibilidad y espectro antibiótico sin embargo recientes estudios por diferentes factores que incluyen su mecanismo de acción (tigeciclina) y estudios retrospectivos han demostrado tasas inferiores de mejoría y reducción de mortalidad frente al uso de terapia combinada en estas infecciones (19,20).

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Identificar factores asociados a mortalidad en pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo en el Hospital Universitario de la Samaritana y presentaron infecciones por bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas tipo KPC.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir esquemas de antibiótico empíricos usados para el tratamiento de las infecciones por bacterias con patrón de producción de carbapenemasas dentro de la Unidad De Cuidado Intensivo en el Hospital Universitario de la Samaritana durante el periodo de 2013 y 2016.
- Caracterizar las medidas de soporte vital (vasopresor, inotrópicos, reanimación volumétrica, uso de esteroides, ventilación mecánica, soporte renal, soporte nutricional parenteral) aplicados a los pacientes con infecciones por patógenos multi drogo resistentes en la UCI
- Determinar los gérmenes más prevalentes de infecciones por KPC en la unidad de cuidado intensivo

## METODOLOGIA

### Tipo de estudio

Se realizó un tipo de estudio analítico, retrospectivo, de casos y controles.

### Muestra

Historias clínicas de todos los pacientes que ingresaron a la unidad en el Hospital Universitario de Samaritana con cultivos positivos para bacterias gram negativas con patrón de resistencia productoras de carbapenemasas dentro del periodo comprendido entre 2013 y 2016. Se realizó un cálculo de la muestra basado en el estudio de Zarkotou (21) donde se encontró una mortalidad de 52% e identificaron una asociación estadísticamente significativa entre mortalidad y uso de antibióticos de 0,05. En el programa EPIDAT 4.0 se realizó el cálculo basado en contraste de hipótesis para estudios de casos y controles con grupos independientes con una potencia del 80% y nivel de confianza del 95% con lo cual se identificó un tamaño de muestra de 30 pacientes.

| Potencia (%) | Tamaño de la muestra* |           |       |
|--------------|-----------------------|-----------|-------|
|              | Casos                 | Controles | Total |
| 80,0         | 15                    | 15        | 30    |

**Grafica 2. Tamaño muestral**

## **Población Objetivo**

Pacientes con sepsis hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos en el hospital de la samaritana entre enero de 2013 y diciembre de 2016.

## **Población de estudio**

Pacientes con cultivos positivos, hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo del hospital universitario de la samaritana, entre enero de 2013 y diciembre de 2016.

## **Criterios de inclusión**

Pacientes con cultivos positivos de cualquier origen con bacterias gram negativas con perfil de resistencia productora de carbapenemasa específicamente del subtipo KPC

## **Criterios de exclusión**

- Cultivos positivos de pacientes menores de 18 años.
- Cultivos reportados como flora mixta normal.
- Cultivos positivos para gérmenes Gram positivos

## **Descripción de variables**

Las variables recolectadas en el estudio fueron: Genero, edad, diagnostico principal, comorbilidades, infección activa, sepsis, tipo de sepsis, fuente, presencia de bacteriemia, dispositivos, bacteriemia asociada a catéter, fecha de registro de cultivo, APACHE II, germen aislado, evento, antibiótico previo, adquisición de la infección, antibiótico empírico, monoterapia, inapropiado, cambio de antibiótico con cultivo, administración, antibiótico empírico tipo, antibiótico dirigido, BLEE, KPC, ácido borónico, AMPc, estancia en UCI, estancia total, muerte en UCI, muerte en hospitalización y días de ventilación mecánica.

**Tabla 2. Variables Operacionales**

| <b>VARIABLE</b>                        | <b>OPERACIONALIZACION</b>   |
|--|---|
| Genero                                 | Hombres (1) Mujeres (2)   |
| Edad                                   | Edad del paciente medido en años desde 18 hasta 99  |
| Diagnostico principal                  | Nombre del diagnóstico principal que lleva al paciente a ingresar a la UCI  |
| Comorbilidades                         | DMT1; (1) DMT2(2); EPOC(3); ICC(4); IAM(5); infección(6); quemado (7); sepsis (8); poli transfusión(9); shock hemorrágico (10); hemorragia de vías digestivas (11); cáncer(12); HTA(13); ira(14); IRC(15); cx tórax(16); cx neurocirugía(17); cx abdomen(18); cx pelvis(19); cx ortopedia(20) |
| Infección                              | Si: diagnóstico de infección.<br>No: Sin diagnóstico de infección   |
| Sepsis                                 | Si: 1 Diagnóstico de sepsis No: 2 Sin diagnóstico de sepsis   |
| Tipo de sepsis                         | Sin sepsis (0), sepsis (1), sepsis severa (2), choque séptico (3).  |
| Fuente nosocomial (A) vs comunidad (B) | Sangre (1), orina (2), secreción traqueal (3), líquido cefalorraquídeo (4), líquido peritoneal (5), líquido pleural (6), líquido biliar (7), heces (8), dispositivo endovascular (9), otros (10)  |
| Bacteriemia                            | Si: con bacteriemia No: sin bacteriemia   |
| Dispositivo                            | Catéter venoso central (1), catéter de hemodiálisis (2), catéter de diálisis peritoneal (3), catéter intraventricular (4), catéter vesical (5)  |
| Bacteriemia asociada al catéter        | Si: Bacteriemia asociada a catéter. No: sin bacteriemia asociada a catéter  |

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Fecha reporte de cultivo   | Registro de la fecha y la hora en la que se comunicó el reporte del cultivo al intensivista  |
| APACHE II                  | Valor registrado del APACHE II al ingreso a la UCI   |
| Aislamiento microbiológico | Nombre del microorganismo aislado en el cultivo reportado  |
| Evento                     | Hospitalización (1), cirugía (2), estancia en UCI (3), dispositivos invasivos (4), cuidados crónicos (5), hogar geriátrico (6)   |
| Antibiótico previo         | Si: uso de antibióticos previo. No: sin antibioticoterapia previa  |
| Adquisición                | Comunidad (1), nosocomial (2), otra institución (3).   |
| Empírico                   | Si: uso de antibióticos previo al cultivo.<br>No: Sin antibióticos previos.  |
| Monoterapia                | Monoterapia (1). Terapia combinada (2).  |
| Inapropiado                | Si: terapia inapropiada No: terapia apropiada.   |
| Cambio                     | Si: se cambió el antibiótico con el reporte del cultivo. No: se continuó la misma terapia  |
| Administración             | Tiempo medido en minutos   |
| Antibiótico empírico       | Cefazolina (1), Ampicilina/sulbactam (2), Ceftriaxona (3), Quinolonas (4), Ertapenem (5), Meropenem (6), Doripenem (7), Piperacilina tazobactam (8), Vancomicina (9), Linezolid (10), Claritromicina (11), Tigeciclina (12), Gentamicina (13), Amikacina (14), Cefepime (15), Metronidazol (16), Daptomicina (17), Clindamicina (18) Polimixina B (19), Colistina (20), Rifampicina (21), Oxacilina (22), Aztreonam (23), TMP - SMX (24) |
| Antibiótico dirigido       |  |
| BLEE                       | Si: BLEE positivo. No: BLEE negativo.  |
| KPC                        | Si: KPC positivo No: KPC negativo  |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| HODGE                        | Si: test de Hodge positivo. No:<br>Test de Hodge negativo                                      |
| EDTA                         | Si: EDTA positivo. No: EDTA negativo   |
| Ácido borónico               | Si: Acido borónico positivo. No:<br>ácido borónico negativo                                    |
| AMPC                         | Si: Ampc positivo. No: Ampc negativo   |
| Estancia en UCI              | Número de días en que el paciente estuvo hospitalizado en la unidad de cuidado intensivo       |
| Estancia total               | Número total de días en que el paciente estuvo hospitalizado desde su ingreso a la institución |
| Muerte en UCI                | Si: 2 paciente fallece en UCI.<br>No: 1 Paciente no fallece en UCI                             |
| Muerte en hospitalización    | Si: paciente fallece en HOSPI<br>No: Paciente no fallece en HOSPI                              |
| Días de Ventilación mecánica | Número total de días en los que el paciente requirió asistencia ventilatoria invasiva          |

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo inicialmente, para caracterizar la población en estudio y el perfil de resistencia del Hospital Universitario de la Samaritana. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia absoluta y relativa, las variables cuantitativas se expresaron con medidas de tendencia central (media), y de dispersión (desviación estándar). Posteriormente se realizó un análisis bivariado por medio de correlación de Pearson para identificar las variables con asociación estadísticamente significativa a dos colas, asintótica, para un valor de  $p$  menor a 0,05. Con las variables identificadas con asociación significativa estadísticamente con mortalidad -la cual es la variable desenlace principal del estudio- se realizó un modelo de regresión logística binaria, *Wald* hacia adelante, para descartar variables de confusión e interacción y establecer el modelo explicativo de mortalidad en pacientes con infecciones por bacterias Gram-negativas hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo.

## **Sesgos y errores**

Sesgo de información: todos los datos de las variables fueron recolectadas por residentes de medicina crítica y cuidado intensivo e internos rotantes con entrenamiento en la recolección

Sesgo de medición: las variables nominales, fueron categorizadas previamente al inicio de la recolección, con una definición previa conocida, la cual fue seguida durante el ingreso de las mismas a la base de datos.

Sesgo de muestreo: para la recolección de la muestra se tomará sistemáticamente la información de todas las variables para cada uno de los sujetos en estudio en estricto orden de aparición en la base de datos.

Sesgo de análisis: previo al procesamiento de la información, se verifico dos veces la no existencia de datos duplicados, así como la correcta codificación de las variables con base en una plantilla inicial corroborada con la historia clínica de cada sujeto de estudio.

Sesgo de interpretación: se diseñó con anterioridad un plan de análisis estadístico, en el que se establecieron los procedimientos a seguir de acuerdo al objetivo general y específicos.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

El riesgo ético de esta propuesta de investigación según la resolución 8430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud, artículo 11, literal A, se corresponde con una investigación sin riesgo, pues según la metodología descrita y el plan de desarrollo de la misma, que incluye un modelo de investigación documental retrospectivo en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se establece también la seguridad que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad según el artículo 15, literal H

No hay requerimiento de consentimiento informado

Se realizo reunión el 15 de diciembre de 2016 en el comité de ética del hospital de la Samaritana (CEIHUS) donde se otorga aprobación del proyecto con ajustes solicitados. Se adjunta documento de aprobación en anexo 1.

## CRONOGRAMA

*Tabla 3. Cronograma de Actividades*

| <b>CRONOGRAMA</b>                  |                    |                  |                          |
|------------------------------------|--------------------|------------------|--------------------------|
| <b>ACTIVIDAD</b>                   | <b>MES INICIAL</b> | <b>MES FINAL</b> | <b>DURACION EN MESES</b> |
| Marco conceptual                   | Agosto 2014        | Diciembre 2014   | 6 meses                  |
| Diseño de formatos                 | Enero 2015         | Mayo 2015        | 5 meses                  |
| Recolección de información         | Enero 2017         | Marzo 2017       | 2 meses                  |
| Procesamiento de información       | Abril 2017         | Julio 2017       | 4 meses                  |
| Análisis y discusión de resultados | Julio 2017         | Octubre 2017     | 4 meses                  |
| Redacción de informe final         | Octubre 2017       | Marzo 2018       | 6 meses                  |
| Divulgación                        | Marzo 2018         | Mayo 2018        | 3 meses                  |
| <b>Total</b>                       |                    |                  | <b>30 meses</b>          |

## PRESUPUESTO

*Tabla 4. Presupuesto del Proyecto*

| <b>PRESUPUESTO ESTIMADO</b> |  |              |                     |
|-----------------------------|--|--------------|---------------------|
| <b>ITEM</b>                 | <b>Dedicación tiempo<br/>(horas/mes)</b> | <b>Costo</b> | <b>Financiación</b> |
| <b>Talento humano</b>       | HUS<br>(COINVESTIGADORES) 90<br>HORAS    | 3,500.000    | Recursos propios    |
| <b>Materiales</b>           | Productos de oficina                     | 294.000      |                     |
| <b>Equipos</b>              | Computador -impresora                    | 4'350.000    |                     |
| <b>Servicios</b>            |  |              |                     |
| <b>Divulgación</b>          |  |              |                     |
| <b>Total</b>                | 90 horas                                 | 8'144.000    |                     |

## RESULTADOS Y ANALISIS

*Tabla 5. Características demográficas de la población evaluada*

| Variable                        |                              | Frecuencia | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------------------------------|------------------------------|------------|-------------------|----------------------|
| Año del aislamiento             | 2013                         | 7          | 14,9              | 14,9                 |
|                                 | 2014                         | 12         | 25,5              | 40,4                 |
|                                 | 2015                         | 17         | 36,2              | 76,6                 |
|                                 | 2016                         | 11         | 23,4              | 100,0                |
|                                 | Total                        | 47         | 100,0             |                      |
| Genero del paciente             | Masculino                    | 29         | 61,7              | 61,7                 |
|                                 | Femenino                     | 18         | 38,3              | 100,0                |
|                                 | Total                        | 47         | 100,0             |                      |
| Diagnóstico de ingreso a la UCI | Neumonía                     | 7          | 14,9              | 14,9                 |
|                                 | Infección de vías urinarias  | 2          | 4,3               | 19,1                 |
|                                 | Infección de tejidos blandos | 7          | 14,9              | 34,0                 |
|                                 | Trauma                       | 8          | 17,0              | 51,1                 |
|                                 | Infección Intra abdominal    | 6          | 12,8              | 63,8                 |
|                                 | Enfermedad autoinmune        | 9          | 19,1              | 83,0                 |
|                                 | Otros                        | 8          | 17,0              | 100,0                |
|                                 | Total                        | 47         | 100,0             |                      |

|   |       |    |       |       |
|---|-------|----|-------|-------|
| Antecedente de diabetes mellitus tipo 2 | No    | 39 | 83,0  | 83,0  |
|   | Si    | 8  | 17,0  | 100,0 |
|   | Total | 47 | 100,0 |       |
| Poli transfusión                        | No    | 35 | 74,5  | 74,5  |
|   | Si    | 12 | 25,5  | 100,0 |
|   | Total | 47 | 100,0 | 0     |

Se evidencia que la mayoría de los pacientes con infección por Gram-negativos resistentes fueron de sexo masculino, se presentó un aumento notable en el número de casos entre los años 2014 y 2015, particularmente en este último, con disminución de casos en 2016 el diagnóstico principal de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos de los pacientes con infección fueron las enfermedades autoinmunes con una proporción de 19,1%, seguido por el trauma (17%), neumonía e infecciones de tejidos blandos con casi 15% cada una, e infecciones intra abdominales (12,8%). El 4,3% se correlaciono con infección de vías urinarias, solo el 17% de los pacientes con infección tenía diabetes mellitus tipo 2 y el 25,5% recibió poli transfusión. El promedio de edad fue de 58 años (DE  $\pm$ 22).

**Tabla 6. Características infecciosas generales de los pacientes que ingresaron a UCI.**

| Variable                 |            | Frecuencia | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Diagnóstico de infección | No         | 4          | 8,5               | 8,5                  |
|                          | Si         | 43         | 91,5              | 100,0                |
|                          | Total      | 47         | 100,0             |                      |
| Diagnóstico de sepsis    | No         | 9          | 19,1              | 19,1                 |
|                          | Si         | 38         | 80,9              | 100,0                |
|                          | Total      | 47         | 100,0             |                      |
| Tipo de sepsis           | Sin sepsis | 3          | 6,4               | 6,4                  |

|  |                |    |       |       |
|--|----------------|----|-------|-------|
|  | Sepsis         | 6  | 12,8  | 19,1  |
|  | Sepsis severa  | 7  | 14,9  | 34,0  |
|  | Choque séptico | 31 | 66,0  | 100,0 |
|  | Total          | 47 | 100,0 |       |
| Bacteriemia                            | No             | 32 | 68,1  | 68,1  |
|  | Si             | 15 | 31,9  | 100,0 |
|  | Total          | 47 | 100,0 |       |
| Aislamiento en orina                   | No             | 35 | 74,5  | 74,5  |
|  | Si             | 12 | 25,5  | 100,0 |
|  | Total          | 47 | 100,0 |       |
| Aislamiento en secreción orotraqueal   | No             | 30 | 63,8  | 63,8  |
|  | Si             | 17 | 36,2  | 100,0 |
|  | Total          | 47 | 100,0 |       |
| Bacteriemia asociada a catéter         | No             | 38 | 80,9  | 80,9  |
|  | Si             | 9  | 19,1  | 100,0 |
|  | Total          | 47 | 100,0 |       |
| Aislamiento en líquido cefalorraquídeo | No             | 44 | 93,6  | 93,6  |
|  | Si             | 3  | 6,4   | 100,0 |
|  | Total          | 47 | 100,0 |       |
| Aislamiento en líquido peritoneal      | No             | 39 | 83,0  | 83,0  |
|  | Si             | 8  | 17,0  | 100,0 |
|  | Total          | 47 | 100,0 |       |
| Uso catéter central                    | Si             | 47 | 100,0 | 100,0 |

|  |       |    |       |       |
|--|-------|----|-------|-------|
| Uso sonda vesical                        | No    | 2  | 4,3   | 4,3   |
|  | Si    | 45 | 95,7  | 100,0 |
|  | Total | 47 | 100,0 |       |
| Uso de catéter de hemodiálisis           | No    | 30 | 63,8  | 63,8  |
|  | Si    | 17 | 36,2  | 100,0 |
|  | Total | 47 | 100,0 |       |
| Uso de catéter de derivación ventricular | No    | 44 | 93,6  | 93,6  |
|  | Si    | 3  | 6,4   | 100,0 |
|  | Total | 47 | 100,0 |       |

El diagnóstico de patología infecciosa se registró en el 91,5% de los pacientes evaluados, correspondiéndose el 81% del total con sepsis; de estos, el choque séptico fue la presentación más frecuente (66%), y la sepsis severa casi en 15% referenciando compromiso multi orgánico. En fuentes de asilamiento, se evidenció que el 32% de los pacientes presentó bacteriemia, el 25,5% tuvo aislamientos en orina, el 36% en secreción orotraqueal, 17% en líquido peritoneal y 6% en líquido cefalorraquídeo. El uso de dispositivos invasivos fue común en esta población, el 100% tuvo catéter venoso central, de estos el 19% presentó bacteriemia asociada al catéter, 96% tuvo sonda vesical, 36% catéter de hemodiálisis y 6% catéter de derivación ventricular, llamativamente la misma proporción de aislamientos evidenciada de patógenos en líquido cefalorraquídeo.

**Tabla 7. Características microbiológicas y de resistencia de las bacterias Gram negativas aisladas.**

| Variable   |                         | Frecuencia | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--|-------------------------|------------|-------------------|----------------------|
| Germen aislado   | Klebsiella pneumoniae   | 34         | 72,3              | 72,3                 |
|  | Pseudomonas aeruginosa  | 4          | 8,5               | 80,9                 |
|  | Acinetobacter baumannii | 5          | 10,6              | 91,5                 |
|  | Citrobacter Freundii    | 1          | 2,1               | 93,6                 |
|  | Aeromonas hydrophila    | 2          | 4,3               | 97,9                 |
|  | Burkholderia cepacia    | 1          | 2,1               | 100,0                |
|  | Total                   | 47         | 100,0             |                      |
| Presencia de Betalactamasas de espectro extendido BLEE | No                      | 30         | 63,8              | 63,8                 |
|  | Si                      | 17         | 36,2              | 100,0                |
|  | Total                   | 47         | 100,0             |                      |
| Presencia de resistencia a carbapenémicos tipo KPC     | No                      | 3          | 6,4               | 6,4                  |
|  | Si                      | 44         | 93,6              | 100,0                |
|  | Total                   | 47         | 100,0             |                      |
| Test de Hodge positivo                                 | No                      | 3          | 6,4               | 6,4                  |
|  | Si                      | 44         | 93,6              | 100,0                |
|  | Total                   | 47         | 100,0             |                      |

|                         |       |    |       |       |
|-------------------------|-------|----|-------|-------|
| Test EDTA positivo      | No    | 23 | 57,5  | 57,5  |
|                         | Si    | 17 | 42,5  | 100,0 |
|                         | Total | 40 | 100,0 |       |
| Perdidos                | 9     | 7  |       |       |
| Total                   |       | 47 |       |       |
| Ácido borónico positivo | No    | 24 | 60,0  | 60,0  |
|                         | Si    | 16 | 40,0  | 100,0 |
|                         | Total | 40 | 100,0 |       |
| Perdidos                | 9     | 7  |       |       |
| Total                   |       | 47 |       |       |

La bacteria Gram negativa más frecuentemente aislada fue *Klebsiella pneumoniae* (72,3%), seguido de *Acinetbacter baumannii* (10,6%), y *Pseudomonas aeruginosa* (8,5%), solo en un 4,3% se encontró *Aeromonas hydrophila* y *Citrobacter freundii* junto con *Burkholderia cepacia* compartieron cada uno un 2,1%. El perfil de resistencia más frecuente fue el patrón de resistencia a carbapenémicos (KPC) que se identificó en el 93,6% de los casos, y el patrón BLEE (Betalactamasas de Espectro Extendido) en 36%; de los aislamientos KPC, se realizaron pruebas confirmatorias con test de Hodge al total de la muestra con estas características, mientras que el test con EDTA se realizó en el 42,5% y la prueba con ácido borónico al 40%.

**Tabla 8. Descripción de las estrategias de tratamiento antibiótico de los pacientes que ingresaron a la UCI.**

| Variable  |                               | Frecuencia | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---|-------------------------------|------------|-------------------|----------------------|
| Uso de antibiótico previo                                   | Si                            | 47         | 100,0             | 100,0                |
|   | No                            | 0          | 0,0               | 0,0                  |
| Fuente probable de la infección                             | Comunidad                     | 1          | 2,1               | 2,1                  |
|   | Nosocomial                    | 43         | 91,5              | 93,6                 |
|   | Otra institución              | 3          | 6,4               | 100,0                |
|   | Total                         | 47         | 100,0             |                      |
| Uso de antibiótico empírico antes del resultado de cultivos | Si                            | 47         | 100,0             | 100,0                |
|   | No                            | 0          | 0,0               | 0,0                  |
| Uso de monoterapia o terapia combinada                      | Monoterapia                   | 3          | 6,4               | 6,4                  |
|   | Terapia combinada             | 34         | 72,3              | 78,7                 |
|   | Fallece antes del aislamiento | 10         | 21,3              | 100,0                |
|   | Total                         | 47         | 100,0             |                      |
| Terapia empírica apropiada                                  | Apropiada                     | 35         | 74,5              | 74,5                 |
|   | Inapropiada                   | 2          | 4,3               | 78,7                 |
|   | No aplica                     | 10         | 21,3              | 100,0                |
|   | Total                         | 47         | 100,0             |                      |

|   |                              |    |       |       |
|---|------------------------------|----|-------|-------|
| Cambio de estrategia antibiótica con reporte de cultivo | Se continuó la misma terapia | 2  | 4,3   | 4,3   |
|   | Se cambió el antibiótico     | 34 | 72,3  | 76,6  |
|   | Falle antes del aislamiento  | 11 | 23,4  | 100,0 |
|   | Total                        | 47 | 100,0 |       |

El 100% de los pacientes tenía registro en la historia clínica de uso previo de antibióticos. Del total, el 91,5% de las infecciones fueron consideradas nosocomiales y solo el 2% se consideró infección adquirida en la comunidad; a su vez, el 100% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico antes de que se recibiera el reporte de los cultivos y la estrategia más frecuentemente aplicada fue la terapia combinada (dos o más antibióticos) en el 72,3%, la monoterapia fue aplicada al 6,4% y el 21% falleció antes de que se recibiera el resultado de los cultivos. Se evaluó si la terapia empírica aplicada era apropiada una vez se conocieron los resultados de los cultivos, y la estrategia se consideró inapropiada solo en 4,3% y 74,5% fue considerada apropiada. Sin embargo, la antibioticoterapia se cambió en el 72,3% de los casos una vez se conoció el resultado de los cultivos, 23% falleció antes del aislamiento y curiosamente el 4,3% también se continuo la misma terapia cifra similar a el porcentaje de terapia inapropiada.

**Tabla 9. Caracterización de la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que presentaron infección por bacterias Gram-negativas durante su estancia en UCI.**

| Variable                            |       | Frecuencia | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-------------------------------------|-------|------------|-------------------|----------------------|
| Paciente fallece en UCI             | No    | 26         | 55,3              | 55,3                 |
|                                     | Si    | 21         | 44,7              | 100,0                |
|                                     | Total | 47         | 100,0             |                      |
| Paciente fallece en hospitalización | No    | 38         | 80,9              | 80,9                 |
|                                     | Si    | 9          | 19,1              | 100,0                |
|                                     | Total | 47         | 100,0             |                      |
| Total, de pacientes fallecidos      | No    | 17         | 36,2              | 36,2                 |
|                                     | Si    | 30         | 63,8              | 100,0                |
|                                     | Total | 47         | 100,0             |                      |

Se evidencia que la mortalidad de los pacientes en la unidad de cuidado intensivo que presentan infección por bacilos Gram-negativos es de 45%, de los sobrevivientes el 19% fallece en hospitalización y el 81% no falleció en salas de hospitalización, y el total de pacientes que fallece en el Hospital de la Samaritana al presentar esta condición es del 64%. Solo el 36% no falleció.

**Tabla 10. Descripción de las estrategias antibacterianas usadas en la UCI en pacientes con infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes.**

| Variable                              |  | Frecuencia | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------------------------------------|--|------------|-------------------|----------------------|
| Antibiótico empírico inicial          | Cefazolina                             | 5          | 10,6              | 10,6                 |
|                                       | Ampicilina Sulbactam                   | 5          | 10,6              | 21,3                 |
|                                       | Piperacilina Tazobactam                | 5          | 10,6              | 31,9                 |
|                                       | Piperacilina tazobactam y metronidazol | 3          | 6,4               | 38,3                 |
|                                       | Piperacilin a tazobactam y vancomicina | 8          | 17,0              | 55,3                 |
|                                       | Doripenem y metronidazol               | 1          | 2,1               | 57,4                 |
|                                       | Otros                                  | 20         | 42,6              | 100,0                |
|                                       | Total                                  | 47         | 100,0             |                      |
| Primer cambio empírico de antibiótico | Meropenem y vancomicina                | 8          | 17,0              | 17,0                 |
|                                       | Sin cambio empírico                    | 13         | 27,7              | 44,7                 |
|                                       | Piperacilina y vancomicina             | 4          | 8,5               | 53,2                 |
|                                       | Meropenem                              | 1          | 2,1               | 55,3                 |
|                                       | Meropenem, vancomicina y polimixina B  | 1          | 2,1               | 57,4                 |

|  |                                       |    |       |       |
|--|---------------------------------------|----|-------|-------|
|  | Meropenem y linezolid                 | 2  | 4,3   | 61,7  |
|  | Otros                                 | 18 | 38,3  | 100,0 |
|  | Total                                 | 47 | 100,0 |       |
| Segundo cambio de antibiótico empírico | Sin cambio empírico                   | 25 | 53,2  | 53,2  |
|  | Meropenem y vancomicina               | 4  | 8,5   | 61,7  |
|  | Piperacilina tazobactam y vancomicina | 1  | 2,1   | 63,8  |
|  | Meropenem y linezolid                 | 2  | 4,3   | 68,1  |
|  | Meropenem                             | 7  | 14,9  | 83,0  |
|  | Otros                                 | 8  | 17,0  | 100,0 |
|  | Total                                 | 47 | 100,0 |       |

Las estrategias de manejo antibiótico de los pacientes con sospecha de infección que estuvieron hospitalizados en la UCI del Hospital de la Samaritana son muy diversas. La antibioticoterapia empírica inicial más frecuente identificada fue la combinación de vancomicina y piperacilina tazobactam (17%), sin embargo otras terapias variadas de diversos esquemas antibióticos fueron del 42%, seguido por monoterapia con Cefazolina, ampicilina sulbactam y piperacilina tazobactam usados en 10,6% cada uno, otras combinaciones fueron mucho menos frecuentes como piperacilina tazobactam mas metronidazol en 6,4% y Doripenem más metronidazol en 2.1%. Una vez se recibió el reporte de cultivos, se realizaron cambios a la estrategia antibiótica, la modificación más frecuente fue meropenem y vancomicina en 17%, piperacilina tazobactam más vancomicina en 8,5%, en el 27,7% no se realizó cambio al esquema empírico, y en el 38% de los casos las combinaciones fueron diversas. La combinación de meropenem mas vancomicina con polimixina B fue del 2,1% al igual que la monoterapia con meropenem y solo el 4,3% se apreció combinación de meropenem mas linezolid.

En el 15% de los casos se realizó un segundo ajuste a la estrategia antibiótica dejando solo meropenem como manejo, 17% fueron esquemas diversos de antibiótico y 53% no se realizó cambio en la terapia de primer cambio empírico. Solo el 8,5% se utilizó como segundo cambio meropenem más vancomicina, 4,3% meropenem más linezolid y solo el 2,1% piperacilina tazobactam más vancomicina.

**Tabla 11. Análisis bivariado de variables asociadas de forma estadísticamente significativas con mortalidad intrahospitalaria.**

|  |                        |        |
|--|------------------------|--------|
| Bacteriemia asociada a catéter                     | Correlación de Pearson | ,313*  |
|  | Sig. (bilateral)       | ,032   |
|  | N                      | 47     |
| Aislamiento en líquido cefalorraquídeo             | Correlación de Pearson | ,315*  |
|  | Sig. (bilateral)       | ,031   |
|  | N                      | 47     |
| Uso de catéter de derivación ventricular           | Correlación de Pearson | ,315*  |
|  | Sig. (bilateral)       | ,031   |
|  | N                      | 47     |
| Presencia de resistencia a carbapenémicos tipo KPC | Correlación de Pearson | -,315* |
|  | Sig. (bilateral)       | ,031   |
|  | N                      | 47     |

|                        |                        |        |
|------------------------|------------------------|--------|
| Test de Hodge positivo | Correlación de Pearson | -,315* |
|                        | Sig. (bilateral)       | ,031   |
|                        | N                      | 47     |

Se encontraron 5 variables asociadas con mortalidad intrahospitalaria: bacteriemia asociada al catéter, aislamiento el líquido cefalorraquídeo, uso de catéter de derivación ventricular, presencia de bacterias KPC, y test de Hodge positivo, con una *P* de 0,03 en todos los casos, mediante correlación de Pearson con análisis asintótico de dos colas. Variables asociadas clásicamente con mortalidad como el score APACHE II, se encontró una distribución cuasi-homogénea entre los diferentes niveles de APACHE II sin asociación estadísticamente significativa; se realizó un análisis exploratorio adicional dicotomizando el nivel de APACHE II a 12 puntos o más con lo cual tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa (OR 1,94 IC 95% 0,58 -6,5 p 0,278).

**Tabla 12. Análisis de regresión logística del modelo de variables asociadas con mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con infecciones por Gram-negativas en la UCI del Hospital Samaritana.**

| Variable                       | B     | Error estándar | Wald  | gl | Valor de <i>P</i> | OR     | Intervalo de confianza 95% |          |
|--------------------------------|-------|----------------|-------|----|-------------------|--------|----------------------------|----------|
|                                |       |                |       |    |                   |        | Inferior                   | Superior |
| Bacteriemia asociada a catéter | 2,314 | 1,006          | 5,290 | 1  | ,021              | 10,112 | 1,408                      | 72,619   |
| Aislamiento en LCR             | 2,939 | 1,476          | 3,967 | 1  | ,046              | 18,905 | 1,048                      | 340,971  |
| Patrón de resistencia KPC      | 3,476 | 1,426          | 5,940 | 1  | ,015              | 32,339 | 1,975                      | 529,480  |

|           |            |      |        |   |      |      |  |  |
|-----------|------------|------|--------|---|------|------|--|--|
| Constante | -<br>2,783 | ,731 | 14,491 | 1 | ,000 | ,062 |  |  |
|-----------|------------|------|--------|---|------|------|--|--|

Se identificó un modelo con tres variables asociadas de forma estadísticamente significativa con mortalidad intrahospitalaria: la bacteriemia asociada a catéter (OR 10), aislamiento en líquido cefalorraquídeo (OR 18) e infección por bacterias con patrón de resistencia KPC, como se enunciaba en el análisis bivariado, a pesar de intervalos de confianza muy amplios, es evidente el aumento en el riesgo de morir en caso de presentar infecciones por este tipo de patógenos, en especial si el patrón de resistencia es KPC (OR 32).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se apreció que en el total de la muestra de la población predominancia en el sexo masculino (61%) en relación con el femenino (38%), sin existir una asociación directa que incida como un factor de riesgo relacionado a un género determinado; solo algunos estudios han encontrado relevancia con la asociación de género en este tipo de infecciones, sin encontrar resultados prometedores para considerar esta variable como determinante de riesgo. Gasink y colaboradores (22) encontraron una asociación no estadísticamente significativa con respecto a la población femenina con un OR de 1,44 (IC 95% 0,8 – 2,56) sin embargo, Tumbarello y colaboradores lo encontraron en contraparte en la población masculina con un OR de 1,1 (IC 95% 0,92 – 1,35) (23). Esta variable es simultáneamente analizada con la edad de presentación en el inicio de la infección. El presente estudio arroja un rango de edad promedio de 58 años, evidenciándose que al igual que en el género, los estudios de presentación de mortalidad como en el de Zarkotou y colaboradores presentan una asociación no determinante (OR de 1,2 IC 95% 1.02 – 1,44) (21) al igual, que la investigación de Papadimitriou-Olivgeris en donde tampoco se demuestra una asociación significativa para la presentación de este tipo de gérmenes (sobrevivientes 50.5 años Vs no sobrevivientes 65,2 años) (24).

Las comorbilidades no tuvieron relevancia dentro del espectro de presentación de las infecciones, aunque se apreció un porcentaje considerable de enfermedades autoinmunes durante la estancia en UCI a pesar de la muestra de pacientes recolectada. El hecho de no encontrar correlación en la presentación de infecciones por este tipo de gérmenes con esta población en especial dentro de los resultados obtenidos no debe restar importancia al hallazgo, dado que en algunos trabajos como los de Camargo y colaboradores (25) se ha apreciado incidencias hasta del 37,5% de infecciones en enfermedades autoinmunes durante la estancia en unidades de cuidado intensivo. Se resalta también la presentación de trauma en donde las cortes analizadas como las de Falcone y colaboradores, y del mismo Papadimitriou-Olivgeris no poseen (26)(27).

Uno de los focos más prevalentes del presente estudio fue la bacteriemia en un 32% siendo superado por el aislamiento en secreción orotraqueal en un 36%. Este hallazgo se encontró también en trabajos de Fraenkel-Wandel en donde 68 pacientes tuvieron aislamiento de blaKPC asociado a bacteriemia en donde además se resalta la mortalidad asociada a este tipo de aislamiento (65% KPC vs 40% BLEE) (28).

Olivgeris y Bartzabali también encontraron, de 2012 a 2015, un número de 139 aislamientos de bacteriemia mostrando la frecuencia de este foco, además de su alta prevalencia en el sitio de estudio (29).

Además, se documentó que de este tercio de bacteriemias la mitad de estas fueron asociadas a dispositivos intravasculares hecho esperado en el escenario de cuidado crítico donde el uso de dispositivos invasivos descrito fue de la totalidad de los pacientes. Este resultado se asocia a lo encontrado por da Silva donde se apreció el uso de dispositivos (catéter venoso central) como factor para producción de KPC (OR 15.48 IC 95% 3.83–62.56) (30) esto sumado a los resultados por Papadimitriou donde se esquematiza la relación del uso de estos dispositivos incluso con puntos de corte definidos en tiempo de estancia en UCI (>3 días de hospitalización en UCI) para el desarrollo de colonización por este tipo de microorganismos (26).

En cuanto a la presentación de gérmenes, la prevalencia que se encontró fue de *Klebsiella pneumoniae* en un 72,3%, como el más frecuente en aislamiento microbiológico. Fue similar a los encontrados en cortes mundiales como los efectuados en registros de Yoon y Zhang en donde se encontraron porcentajes de 43,2% y 73,9% respectivamente (31,32). Fue llamativo el inicio de aislamientos de gérmenes del género no fermentadores - no enterobacterias como fueron *Pseudomonas Aeruginosa* en 8,5% y *Acinetobacter Baumannii* en 10,6%. Solo en los trabajos griegos como el realizado en el hospital de Patras de 2012 a 2015, dado su alta incidencia de microorganismos productores de carbapenemasas y de estos específicamente los generadores de KPC, también se vieron porcentajes considerables de estas cepas apreciándose 18% y 11,5% para *Acinetobacter Baumannii* y *Pseudomonas Aeruginosa* respectivamente (29). En ciertos grupos esto sugeriría la necesidad de una mejor identificación y rastreo dado el gran problema que generan estos patógenos dado su generación de resistencia cromosómica intrínseca adicional que poseen.

A pesar de los resultados no se encontraron terapias definidas combinadas de antibióticos para el manejo de este tipo de infecciones, pero se encontró uso de estrategias empíricas en el 100% de los pacientes con aislamientos por KPC. Esto obligaría en el campo a replantear el uso adecuado de antibióticos previo al ingreso de la UCI debido a los datos encontrados por Tumbarello y Basseti donde se aprecia el uso de más de tres antibióticos diferentes se asocia como factor independiente de colonización (OR, 3.2; 95% CI, 2.35 a 4.30;  $P < 0.001$ ) y para infección (OR, 5.85; 95% CI, 4.04 a 8.50;  $P < 0.001$ ) (23). Las estrategias combinadas fueron variadas en donde no se encontró una tendencia homogénea en algún uso específico

de terapia. A pesar de que se consideró en un porcentaje adecuada la terapia con cambios en un porcentaje relativamente moderado no se logró definir un esquema terapéutico concreto de tratamiento protocolizado.

Para algunos, esto podría sugerir una recomendación de intervención directa para un “stewardship” de antibióticos que en futuros abordajes mejore la calidad de intervención durante la presentación de infecciones activas (33), por lo que se requiere de nuevos abordajes para la instauración de estrategias puntuales y dirigidas.

Se destacó dentro del espectro de presentación de las infecciones el debut de la infección con choque séptico (Antes de la tercera definición de sepsis de 2016) en un porcentaje elevado del 66% en donde a pesar de que no se logró correlacionar este hallazgo en términos estadísticos de probabilidad otras cortes apoyan el hecho de que la relación de este tipo de presentación es un factor determinante de mortalidad (34). Estudios como el realizado por León et al en hospitales colombianos demuestran el espectro y desenlace de presentación de la sepsis, denotando un HR = 2,13; 95% CI = 1,13-4,03 y HR = 3,00; 95% CI = 1,5-5,98 para sepsis severa y choque séptico respectivamente (35). En comparación con la mortalidad tomada por el conceso de la campaña de sobrevivencia a la sepsis de 2012 es más elevada la tasa de mortalidad del presente estudio en comparación a las otorgadas por esta publicación (43% vs 32%) (36).

Los hallazgos en el análisis bivariado del presente estudio destacan la asociación de bacteriemia con desenlaces de mortalidad que se encontró en trabajos como la corte de Tumbarello de 2015, sin embargo, a pesar de la diferencia en la población analizada es claro que la posibilidad de muerte en los datos analizados es mayor en el presente estudio (OR 10,112. p 0,021 IC 1,408 – 72,619) comparado con las del autor mencionado anteriormente (OR 2.09 IC 1.34–3.29) (23). Como dato adicional se encontró en el presente estudios dentro de la regresión logística un factor de riesgo adicional que dentro de las investigaciones analizadas no se encontró el cual fue el aislamiento en líquido cefalorraquídeo. La correlación con catéter de derivación ventrículo-peritoneal fue del 100%. El número de pacientes fue limitado sin embargo la posibilidad de muerte (OR 18,905 P 0,046) con la presentación de neuroinfección es elevado.

Las limitaciones encontradas dentro del estudio a pesar del análisis de datos fueron de una manera gruesa el tamaño de la muestra reducido, el discernimiento de las terapias combinadas antibióticas y su efectividad además de no encontrar asociaciones con la ventilación mecánica, scores de mortalidad como los que ya se han reseñado en estudios adicionales como APACHE II (29)(32)(23). Dentro de las otras limitaciones encontradas se encuentran los sesgos de información en la historia clínica dado el diligenciamiento de ciertas variables como los cálculos de APACHE II en los que no se encontró asociación directa y diversos cambios de esquemas antibióticos.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Se obtuvo concordancia con el porcentaje de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* como el germen principal productor de carbapenemasas del tipo KPC como las observadas en cohortes mundiales.
- La bacteriemia se asoció a un factor de riesgo fuerte para mortalidad mucho más cuando es por gérmenes productores de carbapenemasas del tipo KPC.
- Se encontró un factor adicional de riesgo para mortalidad a diferencia de otros trabajos el cual resulta de la neuroinfección por KPC.
- No se encontraron asociaciones de esquemas antibióticos definidos empíricos o ajustados combinados para el tratamiento de estos gérmenes a pesar de la tasa de éxito. El hospital la Samaritana necesita protocolos definidos para instaurar estrategias fijas o puntuales que puedan categorizarse en un futuro como parte de uso racional de antibióticos.
- A pesar de los análisis no se encontró asociación con puntuaciones de APACHE II, uso de vasopresores o ventilación mecánica con la infección por KPC en desenlaces como mortalidad. El debut de choque séptico es frecuente en el análisis de presentación de infecciones por carbapenemasas tipo KPC.
- Se necesitan métodos efectivos y posterior socialización de uso racional de antibióticos como terapia empírica y dirigida para este tipo de infecciones con el fin de obtener un éxito terapéutico más frecuente.
- Se necesitan más estudios para diferenciar los factores de riesgo asociados a mortalidad puntuales con el fin de definir scores predictores de infecciones activas y con ello una guía de manejo empírico dirigido.

## BIBLIOGRAFIA

1. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class a carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Aug 1;50(8):2880–2.
2. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos GL, Dimopoulos G, et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017 Feb;133–44.
3. Watkins RR, Bonomo RA. Overview: Global and Local Impact of Antibiotic Resistance. Vol. 30, *Infectious Disease Clinics of North America*. 2016. p. 313–22.
4. Ocampo A, Vargas C, Sierra P, Biomédica AC-, 2015 undefined. Caracterización molecular de un brote de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un hospital de alto nivel de complejidad de Medellín. [redalyc.org](http://redalyc.org);
5. Fernández-Canigia L, Dowzicky MJ. Susceptibility of important Gram-negative pathogens to tigecycline and other antibiotics in Latin America between 2004 and 2010. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2012 Oct 22;11(1):29.
6. Park R, O'Brien TF, Huang SS, Baker MA, Yokoe DS, Kulldorff M, et al. Statistical detection of geographic clusters of resistant *Escherichia coli* in a regional network with WHONET and SaTScan. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 Nov 6;14(11):1097–107.
7. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med*. 2012 Jun;27(2):128–42.
8. Lopez JA, Correa A, Navon-Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceño DF, et al. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jan;17(1):52–6.
9. Costerton JW. The structure and function of the cell envelope of gram-negative bacteria. *Rev Can Biol*. 1970 Sep;29(3):299–316.
10. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 27;165(12):1430–5.
11. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980 May 16;289(1036):321–31.
12. Rodloff AC, Goldstein EJC, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Sep 6;58(5):916–29.
13. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella*

- pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Apr 1;45(4):1151–61.
14. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP, et al. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Apr 1;51(4):1553–5.
  15. Heitman M.D., Ph.D. *J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Mycopathologia. 2000;149(1):47–8.
  16. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013 Sep;13(9):785–96.
  17. Mathers AJ, Carroll J, Sifri CD, Hazen KC. Modified Hodge test versus indirect carbapenemase test: prospective evaluation of a phenotypic assay for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2013 Apr 1;51(4):1291–3.
  18. Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, Biddle J, Jensen B, McDougal LK, et al. Evaluation of Methods To Identify the *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2007 Aug 1;45(8):2723–5.
  19. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Jun;65(6):1119–25.
  20. Rapp RP, Urban C. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases in Enterobacteriaceae: history, evolution, and microbiology concerns. *Pharmacotherapy.* 2012 May;32(5):399–407.
  21. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Dec;17(12):1798–803.
  22. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Dec 2;30(12):1180–5.
  23. Tumbarello M, Treccarichi EM, Tumietto F, Del Bono V, De Rosa FG, Bassetti M, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Jun;58(6):3514–20.
  24. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli ES, et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis.* 2014 Sep 14;46(9):642–8.
  25. Camargo JF, Tobón GJ, Fonseca N, Diaz JL, Uribe M, Molina F, et al. Autoimmune rheumatic diseases in the intensive care unit: experience from a tertiary referral hospital and review of the literature. *Lupus.* 2005 Apr 2;14(4):315–20.

26. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Oct;77(2):169–73.
27. Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia G, Ceccarelli G, Giordano A, et al. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22(5):444–50.
28. Fraenkel-Wandel Y, Raveh-Brawer D, Wiener-Well Y, Yinnon AM, Assous M V. Mortality due to *bla*<sub>KPC</sub> *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Apr;71(4):1083–7.
29. Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C, Zotou A, Spyropoulou A, Koutsileou K, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Jul 19;36(7):1125–31.
30. da Silva KE, Maciel WG, Sacchi FPC, Carvalhaes CG, Rodrigues-Costa F, da Silva ACR, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: watch out for surgery. *J Med Microbiol*. 2016 Jun 1;65(6):547–53.
31. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Feb 4;62(2):e01882-17.
32. Yoon E-J, Kim JO, Kim D, Lee H, Yang JW, Lee KJ, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Producers in South Korea between 2013 and 2015. *Front Microbiol*. 2018 Jan 25;9:56.
33. De Waele JJ, Akova M, Antonelli M, Canton R, Carlet J, De Backer D, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. *Intensive Care Med*. 2018 Feb;44(2):189–96.
34. Tumbarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul;70(7):2133–43.
35. León AL, Hoyos NA, Barrera LI, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, et al. Clinical course of sepsis, severe sepsis, and septic shock in a cohort of infected patients from ten Colombian hospitals. *BMC Infect Dis*. 2013 Jul 24;13(1):345.
36. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012 Dec;12(12):919–24.

## ANEXOS

### Anexo 1. Documento de aprobación comité de ética hospital la Samaritana



#### CARTA COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEIUS)

Hospital Universitario de La Samaritana E.S.E.

05IC10-V1

#### Miembros:

**María del Pilar  
García**  
Presidenta CEIUS  
Bioética

Bogotá D.C., 15 de Diciembre de 2016

**Alfredo Pinzón**  
Representante G.I.  
RICAPTA

Respetados

**Luis Javier Martínez**  
Representante  
G.I. GIMC  
HUS

**Dr. ALEXANDER SÁNCHEZ, Dr. JOHAN FERNANDO DEVIA  
A., Dr. JAIRO AMÓRTEGUI, Dra. YURI MENDIETA, Dr.  
JORGE ARMANDO CARRIZOSA. Grupo de Investigación  
Medicina crítica y cuidados intensivos ECCRII. Grupo de  
Investigación TRIBECA.**

**Liliana Torres**  
Representante  
G.I. OrtopHUS

Cordial saludo,

**Maritza Quijano**  
Representante  
G.I. Rehabilitación  
HUS

En reunión del 15 de Diciembre del año 2016 ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario de La Samaritana, según Acta de Reunión No. 13 llevada a cabo a las 10:00a.m., en el salón Omis del HUS, se presentó el protocolo:

**Jairo Amórtégui**  
Representante  
G.I. TRIBECA

**"PERFILES DE RESISTENCIA DE LAS BACTERIAS CON  
PRODUCCIÓN DE CARBAPENEMASAS TIPO KPC EN LA UNIDAD  
DE CUIDADO INTENSIVO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE  
LA SAMARITANA".**

**Aura Enith  
Abucande**  
Representante Grupo  
Fervencia

**Carlos Manuel  
Zapata**  
Representante Grupo  
CIRHUS

Luego del análisis, consulta y discusión de los aspectos científicos, metodológicos y éticos del protocolo por parte de los miembros del comité, se decidió aprobar el proyecto de investigación con ajustes menores de forma con las siguientes correcciones:

**Jairo A. Pérez C.**  
Presidente CEIUS  
Representante G.I.  
MANDRÁGORA

**Julián B. Martínez**  
Representante  
GASTROSUR HUS

**Jairo Enrique Castro**  
Representante  
G.I. EYSA

- Por la trascendencia de este protocolo, como manejo empírico en varios servicios debe ser conocido por el líder de infectología del Hospital Universitario de La Samaritana. Para ello se debe gestionar una carta que avale dicho conocimiento.

- Se sugiere al término del protocolo divulgar ante las entidades departamentales distritales de salud pública y el Grupo para el control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá GREBO.

**CARTA COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEIHUS)**

**Hospital Universitario de La Samaritana E.S.E.**

**05IC10-V1**

Para finalizar, se debe entregar al Centro de Investigación el protocolo con los ajustes a más tardar 7 días hábiles posteriores a la recepción de este comunicado, junto con el acta de inicio firmada por los investigadores. Lo anterior es solicitado para dar inicio formal al proyecto de investigación.

Atentamente,



**LIC. MARIA DEL PILAR GARZÓN**

Presidenta

Comité de Ética en Investigación (CIHUS)