



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



**FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION O COLONIZACIÓN POR
KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE A CARBEPENEMICOS EN UN
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL BOGOTÁ 2009-2010**

CLAUDIA JANNETH LINARES MIRANDA

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA
BOGOTA 2011**

**FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION O COLONIZACION POR
KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE A CARBAPENEMICOS EN UN
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL. BOGOTÁ 2009-2010**

**Informe final presentado como requisito para optar al título de especialista
en Epidemiología por:**

CLAUDIA JANNETH LINARES MIRANDA

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA
BOGOTA. 2011**

AUTORES

CLAUDIA JANNETH LINARES MIRANDA

Enfermera, Fundación Universitaria Ciencia de la Salud
Estudiante de la especialización de Epidemiología de la Universidad de Rosario
Universidad CES.
Correo electrónico: cjlinares@husi.org.co

CARLOS HERNANDO GOMEZ QUINTERO

Médico Internista – Infectólogo. Universidad Nacional de Colombia.
Candidato a Magister en Ciencias Médicas con mención en Infección
Intrahospitalaria y Epidemiología Hospitalaria. Universidad de Valparaíso Chile.
Correo electrónico: chgomez@husi.org.co

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD CES

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por permitirnos llegar hasta este momento.....

A nuestras familias por su apoyo moral y paciencia.

A los Docentes Gilma Hernández y Carlos Trillos por compartir su conocimiento.

A nuestros amigos por ayudarnos y apoyarnos sin condiciones.

**“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”**

TABLA DE CONTENIDO

| | Pág. |
|--|------|
| RESUMEN | 12 |
| 1. INTRODUCCION | 13 |
| 2. JUSTIFICACION | 14 |
| 3. PREGUNTA DE INVESTIGACION | 16 |
| 4. MARCO TEORICO | 17 |
| 4.1 Características generales del genero <i>klebsiella</i> | 18 |
| 4.2 <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 18 |
| 4.3 Carbapenémicos | 19 |
| 4.4. Mecanismos de resistencia | 20 |
| 4.5 Carbapememasas KPC | 22 |
| 4.6 Factores de riesgo asociados | 23 |
| 5. PROPOSITO | 27 |
| 6. OBJETIVOS | |
| 6.1 Objetivo General | 28 |
| 6.2 Objetivos Específicos | 28 |
| 7. METODOLOGIA | |
| 7.1 Diseño del Estudio | 29 |
| 7.2 Población | 29 |
| 7.3 Muestra | 29 |
| 7.4 Pareamiento | 31 |
| 7.5 CRITERIOS DE PARTICIPACION | |
| 7.5.1 Criterios de inclusión para los casos | 32 |
| 7.5.2 Criterios de exclusión para los casos | 32 |

TABLA DE CONTENIDO

| | Pág. |
|---|-------------|
| 7.5.3 Criterios de inclusión para los controles | 32 |
| 7.5.4 Criterios de exclusión para los controles | 32 |
| 7.6 VARIABLES | |
| 7.6.1. Variables Independientes | 33 |
| 7.6.2 Variable Dependiente | 39 |
| 7.7 FUENTES DE INFORMACION E INSTRUMENTOS | 39 |
| 7.7.1 Fuentes de información. | 39 |
| 7.7.2 Instrumentos | 39 |
| 7.8 CALIDAD DEL DATO | 40 |
| 7.9 PLAN DE ANALISIS | 41 |
| 7.10 CONSIDERACIONES ETICAS | 42 |
| 8. RESULTADOS | 43 |
| 8.1. Análisis Descriptivo | 44 |
| 8.2. Análisis Univariado | 46 |
| 8.3. Análisis Bivariado | 52 |
| 8.4. Análisis Multivariado | 54 |
| 8.5. Biología Molecular | 56 |
| 9. DISCUSION | 60 |
| 10. CONCLUSIONES | 63 |
| 11. RECOMENDACIONES | 64 |
| 12. BIBLIOGRAFIA | 65 |
| 13. ANEXOS | 69 |

LISTA DE TABLAS

| | Pág. |
|--|-------------|
| Tabla No. 1 Revisión bibliográfica. | 24 |
| Tabla No. 2 Resultados cálculo del tamaño de la muestra. | 30 |
| Tabla No. 3 Variables Independientes . | 33 |
| Tabla No. 4 Variable Dependiente | 38 |
| Tabla No. 5 Control de sesgos. | 40 |
| Tabla No. 6 Plan de análisis. | 41 |
| Tabla No. 7 Análisis Univariado. Variables Dicotómicas. | 46 |
| Tabla No. 8 Análisis Univariado. Variables Numéricas. | 47 |
| Tabla No. 9 Análisis Bivariado. Variables Numéricas. | 51 |
| Tabla No. 10 Análisis Bivariado. Variables Categóricas. | 52 |
| Tabla No. 11 Análisis Multivariado | 54 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | Pág. |
|--|-------------|
| Grafico No.1 Descripción de la Población. | 43 |
| Grafico No. 2 Servicio de hospitalización previo al aislamiento Microbiológico. | 45 |
| Grafico No. 3 Porcentaje de uso de antibiótico previo antes del aislamiento microbiológico. | 48 |
| Grafico No. 4 Promedio días dispositivos médicos. | 49 |
| Grafico No. 5 Tipo de carbapenem utilizado previamente. | 50 |
| Grafico No. 6 Servicio de hospitalización previo al aislamiento Microbiológico. Casos vs. Controles. | 50 |

LISTA DE FIGURAS

| | Pág. |
|---|------|
| Figura No. 1 Principales mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. | 21 |
| Figura No. 2 Clasificación de las carbapememasas. | 22 |
| Figura No. 3 Resultado cálculo del tamaño de la muestra. | 31 |
| Figura No. 4 Gel de PCR realizado Mayo 2009. | 56 |
| Figura No. 5 Gel de PCR realizado Julio 2009. | 57 |
| Figura No. 6 Gel de PCR realizado Septiembre 2009. | 57 |
| Figura No. 7 Gel de PCR realizado Octubre 2009. | 58 |
| Figura No. 8 Dendograma de aislamientos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de KPC3. | 59 |

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de infecciones intrahospitalarias por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, se ha incrementado en la población hospitalizada constituyendo un problema de gran magnitud por su alta morbilidad y mortalidad.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo asociados a infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en pacientes hospitalizados.

Metodología: Estudio de casos y controles pareado por tipo de muestra microbiológica de enero 2009 a Abril 2011. Casos: pacientes con diagnóstico de infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. Controles: pacientes hospitalizados en el mismo periodo de los casos con infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* sensible a carbapenémicos. Muestra 99 pacientes. 33 casos y 66 controles.

Resultados: Se confirmó la presencia de un brote de infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos tipo KPC₃, el análisis bivariado demostró factores de riesgo asociados: El uso previo de antibióticos (p 0.004), particularmente cefepime (p 0.021) y carbapenem (p 0.019) , los días de ventilación mecánica (p 0.003), los días de uso de catéter central (p 0.016), los días de estancia en UCI antes del aislamiento (p 0.003) y el tiempo de estancia hospitalaria total antes del aislamiento (p 0.001), el análisis multivariado se encontró una asociación significativa en el número de días de uso previo de carbapenémicos OR de 2.08 (IC 1.03 – 4.17) (p 0.04) . La mortalidad atribuible fue del 25%.

Conclusión: Los días de uso previo de carbapenémicos se relacionan con la infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

Palabras claves: *Klebsiella pneumoniae*, farmacorresistencia microbiana, factores de resistencia, Estudios de casos y controles, factores de riesgo.

Key Words: *Klebsiella pneumoniae*, drug resistance, microbial resistance factors, case-control studies, risk factors.

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se ha presentado una preocupación mundial debido a la presencia de microorganismos gram negativos multiresistentes. Las infecciones por estos microorganismos son muy prevalentes en pacientes hospitalizados, especialmente en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), las cuales tienen altas tasas de morbimortalidad y en la actualidad la multiresistencia representa un reto terapéutico que deja pocas posibilidades para el tratamiento de estas infecciones.

El sistema de vigilancia de resistencia bacteriana en Unidades de Cuidado Intensivo ha reportado una frecuencia de aislamientos de *enterobacterias* de 30 a 34%, con un significativo cambio en la posición de estos aislamientos en los últimos años comparado con los gérmenes gram positivos¹.

Las bacterias gram negativas utilizan múltiples mecanismos de resistencia en forma simultánea, por lo que se hace cada vez más difícil desarrollar antibióticos que logren llegar al sitio de acción. Ante esta limitación, cada vez es más necesario la prevención de infecciones por bacterias gram negativas.²

Se analizaron algunos datos de los informes del Sistema Nacional Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) desde el año 1986 hasta 2003, encontrando que la incidencia de infecciones por bacilos gram negativos fue del 23.8% en bacteremias, y la resistencia a los antibióticos pasó de menos del 5% al 20% en las unidades de cuidados intensivos.³

La aparición de *enterobacterias* con expresión de mecanismos de resistencia contra carbapenémicos, incremento la frecuencia de *Klebsiella* resistente a los carbapenémicos (KPC), el sistema de vigilancia del NHSN (National Nosocomial Infections Surveillance System) en Norteamérica, por ejemplo documentó un 8% de KPC el año 2007 y para el 2001 apenas se encontró dicho perfil en el 1% de los aislamientos reportados.⁴

La mortalidad de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a gram negativos por ejemplo varía de forma importante dependiendo del agente etiológico desde, 22% para *E. coli* y hasta un 48% en algunas series para *Pseudomonas aeruginosa*, esto último se explica por los factores de virulencia de cada microorganismo y varios trabajos sugieren que el inicio de terapia empírica inadecuada puede ser un factor importante para justificar los desenlaces fatales, en asociación con patrones de multiresistencia.¹

El presente trabajo quiere identificar en un estudio de casos y controles los factores de riesgo para la emergencia de este tipo de microorganismos en un Hospital Universitario, que sirva como herramienta para la construcción de un plan de prevención e intervención de infección por gérmenes multiresistentes.

2. JUSTIFICACION

Los Carbapenémicos han presentado un amplio espectro de actividad y son considerados como agentes de elección para el tratamiento de infecciones producidas por las especies de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

La prevalencia de especies de *Klebsiella* productoras de BLEE ha aumentado en los últimos años, en varias regiones del mundo y en estos casos los carbapenémicos se convierten en una opción terapéutica importante.

El hallazgo de estas carbapenemasas en cepas de *Klebsiella spp.* multiresistentes constituyen una preocupación mundial ya que aunque han sido identificadas en *Klebsiella pneumoniae*, esas mismas enzimas han sido documentadas en diferentes miembros la familia *Enterobacteriaceae*, entre ellos: *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella entérica*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.* , *Serratia marcescens*.⁵

Las enzimas de la *Klebsiella* resistente a los carbapenémicos fueron inicialmente limitadas a casos aislados en Estados Unidos,⁶ sin embargo con el paso del tiempo se han extendido geográficamente a nivel mundial, se han encontrado reportes para el año 2005 de cepas de *E. coli* productoras de KPC-2 en Israel y de *K. pneumoniae* en Francia⁷. Para el año 2007 China⁸ y en el 2008 Grecia.⁹

En Colombia para el año 2007, el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Medicas (CIDEIM) de la ciudad de Cali, recientemente reportó dos cepas de *K. pneumoniae* productoras de KPC-2 en dos centros médicos diferentes de Medellín⁹. De igual manera, reportaron aislamientos de *P. aeruginosa* y *C. freundii* con producción de enzimas KPC en los mismos centros médicos. La identificación en *P. aeruginosa* represento el primer caso reportado de KPC fuera de la familia *Enterobacteriaceae*, pero de forma más reciente también se comprobó su presencia en *Acinetobacter spp.*¹⁰⁻¹¹

En el año 2008, en el estudio de Evaluación Multicèntrica de la actividad antimicrobiana in vitro de tigeciclina, en 13 instituciones de tercer nivel de Colombia realizado por BREBO (Grupo para el control de la resistencia bacteriana en Bogotá), se observo que de 144 aislamientos de *K. pneumoniae* recibidos en el laboratorio, 10 aislamientos (14.4%) eran portadores de KPC. Estos aislamientos provenían de hospitales de 3 ciudades diferentes: Bogotá (3 hospitales) Barranquilla (1 hospital) y Medellín.¹²

En el año 2009 el Grupo BREBO como parte del programa de apoyo para el estudio microbiológico y molecular de carbapenemasas, recibió 57 aislamientos de *K. pneumoniae* en los cuales se confirmó por técnicas moleculares la presencia de la carbapenemasa KPC específicamente la variante KPC-3¹³

El incremento de costos derivados de la atención de complicaciones infecciosas por gérmenes gram negativos multidrogoresistentes ha sido motivo de creciente preocupación, Evans y cols, demostraron en un estudio tipo cohorte retrospectivo publicado en el año 2007 como la infección por un germen gram negativo con por lo menos resistencia a una familia de medicamentos antibióticos en los primeros días de admisión hospitalaria se convirtió en un factor predictor independiente para el incremento de costos hasta en U\$11,075; IC 95%, U\$3,282–U\$20,099.¹⁴ En una revisión sistemática que incluyó 21 estudios clínicos controlados y un metaanálisis se logró demostrar que la presencia de infección en UCI por gérmenes gram negativos multiresistentes se relaciona con incremento de la estancia hospitalaria (OR, 1.23) y de costos (OR, 1.25) en el análisis multivariado.¹⁵

Algunas series de casos han demostrado un incremento significativo en la mortalidad por infecciones atribuibles *Klebsiella* resistente a carbapenems vs *Klebsiella* no resistente (OR 5,4) y unas diferencias significativas al comparar *Klebsiella* KPC con otros agentes etiológicos de infección en UCI (OR 6,7), la diferencia atribuible como un incremento absoluto del riesgo esta cuantificada hasta en un exceso de mortalidad por esta causa del 20%.¹⁶⁻¹⁷

En la actualidad es difícil determinar los costos directos e indirectos derivados de la infección por *Klebsiella* resistente a carbapenémicos, el sistema de vigilancia INICC (International Nosocomial Infection Control Consortium), en el que se involucran varias instituciones Colombianas de tercer de atención han permitido demostrar incrementos significativos en la mortalidad y estancias asociadas a infección intrahospitalaria. Respectivamente un incremento de mortalidad del 18% (RR 2.05; IC 95% 1.77-2.38; p 0.0000) para infecciones asociadas a dispositivos intravasculares, 27.8%, (RR 2.62; IC 95% 2.33-2.95; p 0.0000) para neumonía asociada al ventilador y 21.3%, (RR 2.24; IC 95% 1.91-2.64; p 0.0000) en relación con infección de vías urinarias en UCI.¹⁸

Debido a la poca información en nuestro país y además al número creciente de aislamientos de este tipo en nuestra institución durante el presente año, existe la necesidad de caracterizar la población de riesgo para poder tomar las medidas de contención apropiadas para evitar la diseminación en el entorno hospitalario, por cuanto son responsables de cuadros clínicos severos que pueden generar morbimortalidad importante y en quienes tenemos hoy en día limitadas herramientas terapéuticas.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores de riesgo para infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos, en un Hospital Universitario de Tercer Nivel en la ciudad de Bogotá, de enero del 2009 a abril del 2010?

4. MARCO TEORICO

Las infecciones adquiridas en el hospital, también conocidas como infecciones intrahospitalarias, han sido reconocidas como un problema de salud pública, al menos por cuatro razones: en primera lugar por el incremento de la morbilidad y la mortalidad que se produce en los pacientes hospitalizados, en segundo lugar; por el incremento de los costos en la atención, los cuales se derivan a su vez de la necesidad de acudir a la utilización de terapéuticas especiales y al incremento en la estancia hospitalaria; en tercer lugar, por el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos, y finalmente porque sus características y su magnitud se constituye en un excelente indicador de calidad de la atención brindada a los pacientes y, por lo tanto, del nivel de gestión asistencial de la Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud.¹⁹

Igualmente, el uso inadecuado de la antimicrobianos así como los avances científicos, particularmente de aquellos altamente invasivos, ya sea para fines diagnóstico o de tratamiento, han hecho que la incidencia y la prevalencia de las infecciones intrahospitalarias hayan alcanzado cifras muy importantes, que hacen de esta condición un riesgo complejo y difícil de administrar.

La resistencia bacteriana se ha convertido también en un problema importante a nivel mundial. Cerca del 50% a 60% de los más de dos millones de infecciones intrahospitalarias que se presentan cada año en los Estados Unidos son causadas por bacterias resistentes. Entre ellas las bacterias gram negativas juegan un papel importante, ya que desarrollan fácilmente resistencia a múltiples antibióticos y son, además, una de las principales causas de infección intrahospitalaria, en la unidades de cuidado intensivos donde se han asociado a una mayor morbimortalidad y días de estancia hospitalaria.¹⁹

El conocimiento de la epidemiología local y de los mecanismos de resistencia de las bacterias frente a los antibióticos comúnmente utilizados, permitirá una formulación racional de los mismos y una menor probabilidad de que la bacteria desarrolle uno o varios mecanismos de resistencia. Las bacterias gram negativas utilizan múltiples mecanismos de manera simultánea por lo que se hace cada vez más difícil desarrollar medicamentos que logren llegar al sitio de acción.²

4.1 Características generales del genero *Klebsiella* spp.

El género *Klebsiella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, se identifican por presentar morfología bacilar, de coloración gram negativa. En su gran mayoría productoras de ureasa, que se caracterizan por la presencia de cápsula y la formación de colonias grandes, pegajosas cuando se siembran en medios sólidos. Algunas cepas presentan fimbrias y además se ha demostrado la producción de bacteriocinas. Se conocen dos especies: *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*. La primera se divide en 3 subespecies: *K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subespecie *ozaenae* y *K. pneumoniae* subespecie *rhinoescleromatis*.²⁰

4.2 *K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae*

La *K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae* y *K. oxytoca* son las más frecuentes y difundidas en la naturaleza (agua, vegetales y alimentos). Se encuentran en las vías respiratorias superiores del 5-10% de personas normales y se aíslan del 20% de esputo y también de heces, por lo que su hallazgo no es por sí solo evidencia de proceso infeccioso. Intervienen en procesos neumónicos que a diferencia de la neumonía neumocócica, se caracterizan por presentar una clara tendencia a la necrosis, con formación de abscesos y elevada mortalidad. . Es una bacteria ambiental que se encuentra en el agua, tierra y en la superficie de algunas plantas Este microorganismo expresa numerosos factores de patogenicidad, incluyendo múltiples adhesinas, polisacáridos capsulares, sideróforos y lipopolisacáridos para la evasión de las células inmunes del huésped. La patogenicidad de la *K. pneumoniae* puede atribuirse a la producción de una toxina termoestable, conocida como enterotoxina. En el laboratorio podemos encontrar las siguientes indicaciones: bacilos gram negativos, aerobios o facultativos, que fermentan glucosa, crecen fácilmente en medios comúnmente usados en microbiología y son Oxidasa negativos.²¹

Las infecciones por *Klebsiella* se encuentran mucho más a menudo ahora que en el pasado. Esto puede deberse, probablemente por la resistencia a los antibióticos. Las especies de *Klebsiella* poseen plásmidos de resistencia (R-plásmidos) que confieren resistencia a antibióticos tales como la ampicilina y carbenicilina. Además, los R-plásmidos pueden transferirse a otras bacterias entéricas no necesariamente de la misma especie.

Este microorganismo recientemente ha surgido como uno de los microorganismos más resistentes en brotes localizados. Los aislamientos de esta especie han sido reportados como resistentes a casi todas las clases de antibióticos mediante progresivas mutaciones en genes cromosomales y por la adquisición de genes a través de plásmidos o integrones.²²

4.3 Los Carbapenémicos

Los betalactámicos fueron de los primeros agentes antimicrobianos disponibles para la terapia de enfermedades infecciosas. Sin embargo con el paso del tiempo aparecieron fenómenos de resistencia en algunos microorganismos.

La necesidad médica por antimicrobianos con actividad de amplio espectro y acción bactericida permitió la aparición de antibióticos con propiedades de menor resistencia y una buena tolerabilidad.²³

Los Carbapenems son casi siempre utilizados en el tratamiento de infecciones por microorganismos multiresistentes, especialmente en cepas productoras de BLESS. Sin embargo, están apareciendo Betalactamasas capaces de hidrolizar los Carbapenems, lo cual crea un dilema terapéutico.

Los Carbapenems son sustancias de estructura betalactámica que se caracterizan por tener condensado con el anillo principal betalactámico otro no saturado de cinco átomos (doble enlace entre 2 y 3) y que en la posición 1 tiene un átomo de carbono

Fueron descubiertos casi simultáneamente por investigadores de Beecham Research y Merck Sharp & Dohme. Los primeros identificaron tres compuestos, MM4550, MM13902 y MM17880, a partir de un cultivo de *Streptomyces olivaceus*; tales compuestos y sus derivados se llaman ácidos olivánicos. Por otro lado, Merck Sharp y Dohme aisló la tienamicina, procedente de *Streptomyces cattleya*.

La tienamicina, a pesar de ser químicamente inestable, presentaba una inusual actividad antibacteriana frente a un amplio espectro de bacterias gram positivas y gram negativas, incluyendo aquellas productoras de Betalactamasas. Con la intención de obtener mayor estabilidad química fueron investigados derivados semisintéticos de la tienamicina y fue el N-formimidoiltienemicina (Imipenem) en el seleccionado para su desarrollo.²⁴

Clasificación de los Carbapenems

Después de los estudios realizados por el laboratorio Merck Sharp & Dohme, recientemente se ha propuesto una nueva clasificación de los Carbapenems, dado que no son compuestos homogéneos, tienen espectro antimicrobiano y características farmacocinéticas diferentes:

Grupo 1: Incluye Carbapenems de amplio espectro, con limitada actividad contra bacilos Gram negativos no fermentadores, que están indicados principalmente en infecciones adquiridas en la comunidad. Ejemplo: Ertapenem.

Grupo 2: Incluye Carbapenems de amplio espectro, activos contra bacilos Gram negativos no fermentadores (*Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp), indicados principalmente en infecciones nosocomiales. Ejemplo: Imipenem/cilastatina y Meropenem.

Grupo 3: Incluye Carbapenems con actividad contra *Staphylococcus* spp resistente a la oxacilina (aún no licenciados).²⁵

4.4 Mecanismos de resistencia en bacilos gram negativos

La resistencia múltiple en gram negativos es producto de una combinación de mecanismos de resistencia, algunos de ellos inherentes a la especie (resistencia intrínseca o natural) y otros adquiridos (resistencia adquirida por elementos móviles como plásmidos y transposones), que finalmente se manifiestan como resistencia a una amplia gama de antibióticos. En términos generales, los principales mecanismos de resistencia a antibióticos en gram negativos son: 1) modificación y desactivación del antibiótico por hidrólisis mediada por enzimas; 2) aumento de la expulsión del antibiótico mediada por la activación de las bombas de flujo, 3) disminución de la permeabilidad del antibiótico a través de la membrana externa debido a la disminución en la expresión de porinas y 4) modificación o mutación del sitio blanco del antibiótico.

Usualmente, la resistencia a los carbapenémicos en bacterias gram negativas ocurre por la combinación de dos o más mecanismos de resistencia y rara vez por la acción de un mecanismo único.²⁶

- **Modificación y desactivación del antibiótico por hidrólisis mediada por enzimas:** las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad. Las β -lactamasas son las más prevalentes. Son proteínas capaces de hidrolizar el anillo β -lactámico que poseen los antibióticos de esta familia. De igual forma, las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos son capaces de modificar estos antibióticos mediante reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación.²⁷
- **Aumento de la expulsión del antibiótico mediada por la activación de bombas de flujo:** Las bombas de flujo son estructuras proteicas capaces de expulsar del citoplasma y del periplasma bacteriano compuestos tóxicos para la bacteria, como los antibióticos. La expresión de estas bombas puede ser permanente (expresión constitutiva) o intermitente (expresión que puede inducirse)²⁸. Hasta el momento En *Enterobacteriaceae* no se ha reportado la participación de bombas de flujo en el desarrollo de resistencia a los carbapenem.
- **Disminución de la permeabilidad del antibiótico a través de la membrana externa:** Las porinas son canales proteicos de la membrana externa de las bacterias Gram negativas que participan en el transporte de moléculas hidrofílicas desde el medio externo al espacio periplasmático. Los carbapenem llegan al espacio periplasmático pasando a través de porinas. Los genes que codifican las porinas pueden sufrir mutaciones y producir proteínas alteradas no funcionales o pueden disminuir su expresión.²⁹

- Modificación del sitio blanco:** El sitio blanco de los carbapenem, y de todos los betalactámicos, son las proteínas unidoras de penicilinas (PUP), macromoléculas que hacen parte de la membrana citoplasmática y participan en la síntesis de la pared bacteriana. Estas proteínas pueden sufrir modificaciones moleculares que disminuyen su afinidad por los betalactámicos, pero que no afectan su actividad funcional. Aunque la producción de proteínas unidoras de penicilinas con baja afinidad por los betalactámicos no es un mecanismo de resistencia común entre los gram negativos, el número de reportes se ha incrementado en los últimos años. ²⁶

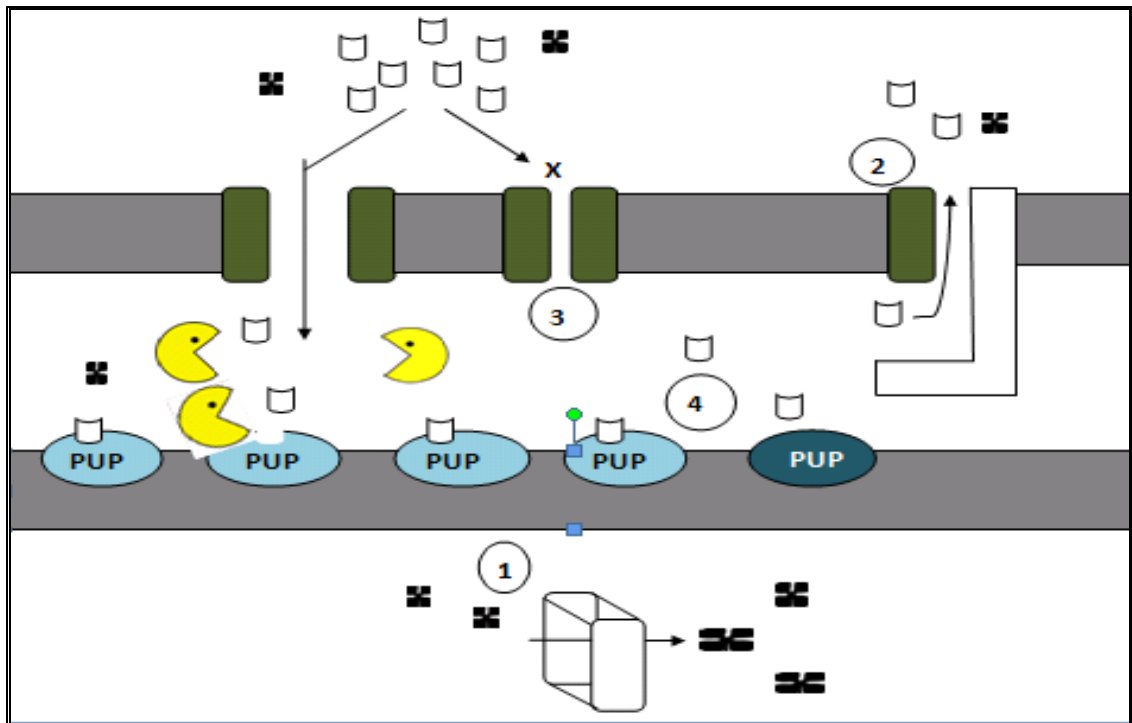


Figura No. 1 Tomado y modificado de Tafur JD, Torres JA, Villegas MV ³⁰
 Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos. 1. Enzimas modificadoras. 2. Bombas de expulsión. 3. Cierre de porinas. 4. Proteínas unidoras de penicilinas. Proteínas de Unión a Penicilina (PUP)

4.5 Carbapememasas KPC

Las carbapememasas representan la familia más versátil de betalactamasas, estas enzimas tienen la habilidad de hidrolizar carbapenémicos y betactámicos de uso clínico. De acuerdo al mecanismo hidrolítico de su sitio activo, las carbapememasas se clasifican en dos grandes grupos: el primero son las carbapememasas que poseen serina; en este grupo encontramos las carbapememasas clases A y D; y en el segundo son las carbapememasas tipo metalobetalactamasas (MBL) las cuales necesitan átomos de zinc, como metal cofactor para su actividad enzimática, también son conocidas como carbapememasas clase B.

En la actualidad, las enzimas KPC son las carbapememasas de clase A más frecuentemente reportadas a nivel mundial. Aunque estas enzimas KPC se han detectado principalmente en *Klebsiella pneumoniae* también se pueden encontrar en los diferentes géneros de la familia *enterobacteriaceae* y en *Pseudomonas aeruginosa*.

La rápida diseminación de la enzima KPC, puede atribuirse a la propagación de aislamientos portadores de esta enzima y/o a la presencia del gen *bla*_{KPC} en elementos móviles como plásmidos y transposones, lo cual podría facilitar la transferencia de este gen a nivel intraespecie e interespecie^{31,32} además se ha reportado que estos plásmidos pueden a su vez transportar otros mecanismos de resistencia como genes que codifican betalactamasas de espectro extendido y determinantes de resistencia a aminoglucósidos y/o quinolonas.

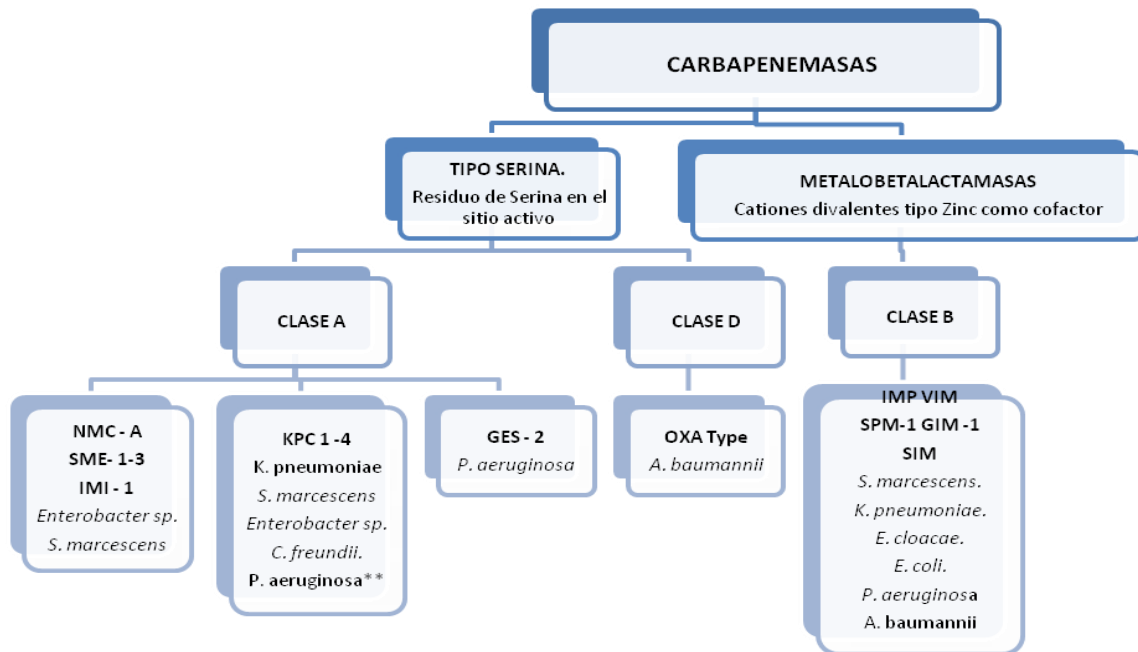


Figura No. 2. Tomado y modificado de Tafur JD, Torres JA, Villegas MV.³⁰

Clasificación de las carbapememasas.

** KPC-2 recientemente descrita en *P. aeruginosa*

4.6 Factores de riesgo asociados

Los factores de riesgo más relevantes identificados como predictores de colonización o infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos son el status funcional del individuo al momento del diagnóstico, su antecedente cercano de estancia en UCI y la historia de exposición a antibióticos de amplio espectro en particular quinolonas y cefalosporinas de tercera generación.^{33,34,35,36,37} Las medidas de intervención más importantes que han demostrado el control de brotes por este tipo de infecciones son: óptima adherencia en lavado de manos, medidas de aislamiento de los pacientes, control de uso de antimicrobianos en particular en UCI, y por último algunos la vigilancia con hisopados y cultivos rectales para identificar oportunamente a los pacientes colonizados y poder tomar las medidas de control de forma eficiente.²

En las siguientes tablas se muestran la magnitud de asociación encontradas en los diferentes estudios.

Tabla No. 1: Revisión bibliográfica de los artículos para la discusión

| ESTUDIO (AUTOR) | DISEÑO | TAMAÑO DE LA MUESTRA | RESULTADOS | OBSERVACIONES |
|--|--|---|--|---|
| Schwaber M, y cols. 2008 ³³ | Estudio de casos y controles. Se evaluó mortalidad en 3 grupos : 1. Pacientes con Aislamiento de <i>Klebsiella</i> con resistencia a carbapenémicos 2. Pacientes con aislamiento de <i>Klebsiella spp</i> sin resistencia a carbapenémicos 3. Controles sin aislamiento de <i>Enterobacterias</i> que no correspondían a <i>Klebsiella spp</i> . | Grupo 1: 48 pacientes Grupo 2: 56 pacientes. Grupo 3: 59 pacientes. | Pobre status funcional (charlston índice > 3):OR 15,4, Estancia en UCI: OR 17,4, Uso previo de antimicrobianos: OR 4,4 Uso previo de fluoroquinolonas: OR 7,2. | El aislamiento de <i>Klebsiella spp</i> KPC es predictor de mortalidad OR, 3.9; IC 95% 1.1 a 13.6; $P=0.03$ al comparar con el grupo de aislamiento con <i>Klebsiella spp</i> no resistente a carbapenems y OR, 5.0; IC 95% 1.7 - 14.8; $P=0.004$ cuando se compara con el grupo control. Mortalidad: Grupo 1: 21 pacientes (40%) Grupo 2: 7 pacientes (12.5%) Grupo 3: 1 paciente (2%) |
| Hussein K y cols 2009 ³⁴ | Estudio de casos y controles | 88 casos 373 controles 1:4 | 1.Uso previo de fluoroquinolonas OR 1.87 IC 95% 1.07–3.26; $P=.026$ 2.Uso previo de quinolonas OR, 1.83 IC 95% 1.02–3.2, $P=.042$ 3.Admision a UCI OR, 4.27 IC 95% 2.49–7.31; $P=.001$ 4.Exposicion a > de 1 antibiótico antes del aislamiento de <i>Klebsiella spp</i> resistente a carbapenémicos OR, 3.93 IC 95% 1.15–13.47; $P=0.029$) | 90% tenían presente <i>blaKPC-2</i> por lo que se propuso un mecanismo de transmisión cruzada. Solo sensibilidad a Colistina (R 4,5%), Gentamicina (R 7%) y Tigeciclina. (R 15%) |

| ESTUDIO (AUTOR) | DISEÑO | TAMAÑO DE LA MUESTRA | RESULTADOS | OBSERVACIONES |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------|--|---|
| Patel G y cols. 2008 ³⁵ | Estudio de casos y controles | 99 Casos 99 Controles | TAMO reciente OR: 3.71 p < 0.008 Ventilación mecánica OR: 2.44 p < 0,04 Estancia prolongada OR: 1.05 p < 0,01 Exposición previa a carbapenémicos OR: 14.97 p < 0,01 Exposición previa a cefalosporinas OR: 2.65 p < 0,01 | El momento de administrarse los antimicrobianos que poseían sensibilidad in vitro en contra de las especies de <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos no se correlacionó con disminución de la mortalidad por este tipo de infecciones. |
| Falagas M y cols. 2007 ³⁶ | Estudio de casos y controles | 53 casos 53 controles | Análisis Bivariado: Uso previo de: Penicilinas antipseudomonas (P= 0.004) Carbapenémicos (P= 0.01) Quinolonas (P < 0.001) Glicopeptidos (P < 0.001) Admisión a UCI (P= 0.002), Traqueotomía (P= 0.02) EPOC (P= 0.04) Cirugía con elemento protésico (P = 0.04) Ventilación mecánica (P = 0.02) Análisis multivariado: Uso previo de quinolonas (OR) 4.54 IC 95% 1.78–11.54, P = 0.001 Exposición a penicilinas antipseudomona (OR 2.57, 95% IC 1.00–6.71, P = 0.04) | Población de pacientes hospitalizados en UCI Mortalidad casos: 30,1% Mortalidad controles: 33.9% |

| ESTUDIO (AUTOR) | DISEÑO | TAMAÑO DE LA MUESTRA | RESULTADOS | OBSERVACIONES |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|--|--|
| Gasik L y cols. 2009 ³⁷ | Estudio de Casos y controles | 56 Casos 863 Controles | Análisis multivariado Enfermedad severa OR 4,31 IC 95% 2,25–8.25] Uso previo de fluoroquinolonas OR 3.39 IC 95% 1.5–7.66]. Uso previo de cefalosporinas de 3 y 4 generación OR 2.55 IC 95% 1.18–5.52. | Existió una menor probabilidad de aislar <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos en sangre que en otras muestras microbiológicas OR 0.33 IC 95% 0.12–0.86]. El aislamiento de <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos se correlaciono de forma significativa con una mayor mortalidad OR 3.60 IC 95% 1.87– 6.91 |

5. PROPÓSITO

El propósito esperado con el siguiente estudio es generar conocimiento al respecto de los factores de riesgo para desarrollar infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en pacientes hospitalizados en una Institución Universitaria de tercer nivel de atención.

Con este conocimiento lograr la reducción de costos en la implementación de medidas control de Infecciones asociadas al cuidado de la Salud, por este microorganismo.

Las recomendaciones derivadas de éste estudio servirán para el desarrollo de guías y protocolos Institucionales en el control de infecciones adquiridas en el hospital, al igual que servirán como guía basada en la evidencia para el entrenamiento del personal asistencial y los estudiantes de pregrado y posgrado que se desempeñan en los servicios hospitalarios.

Con los resultados obtenidos se pretende generar acciones preventivas y correctivas por parte de los Comités de Infecciones de las Instituciones a las que pueda llegar esta información.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

1. Identificar los factores de riesgo para infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a Carbapenémicos en los pacientes de un Hospital Universitario de tercer nivel en Bogotá.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características de la población que presentan infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a Carbapenémicos.
2. Cuantificar la mortalidad atribuible de la población que presenta por infección o colonización relacionada con *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.
3. Determinar la asociación entre el servicio de proveniencia en la institución con la infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a Carbapenémicos.
4. Determinar la asociación entre el uso de dispositivos invasivos con la infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a Carbapenémicos.
5. Establecer asociación entre el índice de comorbilidad con la infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a Carbapenémicos.
6. Identificar por medio de biología molecular si las cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos corresponden a un mismo clon.

7. METODOLOGIA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de casos y controles pareado por el tipo de muestra microbiológica, a partir de datos obtenidos de los registros de aislamientos microbiológicos de pacientes hospitalizados durante enero del año 2009 a abril del 2010, en un Hospital Universitario de tercer nivel en Bogotá.

Fue definido como caso los pacientes hospitalizados a quienes se les aisló en cualquier tipo de muestra microbiológica *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos, después del ingreso, según los criterios vigentes de definición de infección asociada al cuidado de la salud de los CDC³⁸ y como controles a los pacientes hospitalizados a quienes se les aisló en cualquier tipo de muestra microbiológica *K. pneumoniae* no resistente a los carbapenémicos durante su estancia hospitalaria y fueron escogidos aleatoriamente con el programa SAS versión 9.1.3

Se revisó la historia clínica electrónica de cada individuo que ingresó al estudio. Los datos fueron recolectados con un formulario prediseñado, donde se buscaba consignar todas las variables de interés para el estudio, basado en la bibliografía disponible a la fecha. (Anexo 1).

7.2 POBLACION

Los individuos eran pacientes hospitalizados en una Institución de máximo nivel de atención (tercer nivel) en la ciudad de Bogotá. Esta Institución atiende pacientes del Régimen Contributivo en un mayor porcentaje y Régimen Subsidiado, en este último encontramos los pacientes Vinculados (Fondo Financiero Distrital) y Subsidiado (Convinda, Capresosa entre otras), además de los pacientes de Medicina Prepagada y Particulares.

No se tuvo en cuenta el estrato socioeconómico, ni el régimen de seguridad social de los pacientes.

Todos los casos y controles fueron identificados retrospectivamente a través de los reportes de laboratorio de los cultivos microbiológicos.

7.3 MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomo como referencia el estudio de Schwaber Mitchell y colaboradores³³ por ser el más parecido al nuestro estudio, la referencia fue el grupo número 1 donde se comparó pacientes con *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos contra pacientes con *Klebsiella pneumoniae* sensibles se encontró un OR de 9.6 para estancia en unidad de cuidados Intensivos, se tomo este factor de riesgo reportado en la literatura y teniendo en cuenta que el 30% de nuestros pacientes estuvieron en este servicio del hospital.

El cálculo del tamaño de la muestra se hizo en el programa Pass versión 2008 ³⁹, para un estudio de casos y controles pareados según el tipo de la muestra microbiológica con razón de asignación de 2 controles por 1 caso y una exposición de 30%.

Se requiere una muestra de 30 casos y 60 controles, para obtener un poder de 80% para detectar un OR de 9.0 usando una prueba Chi cuadrado con 5% de nivel de significancia.

Tabla No. 2. Resultados cálculo del tamaño de la muestra.

| Resultados Numéricos | | | | | | | |
|----------------------|-----------|------------------------|------|---------------------------------|---------------------------------|---------|---------|
| Poder | Casos (N) | Controles por caso (M) | OR | Probabilidad de exposición (PO) | Correlación de exposición (Phi) | Alfa | Beta |
| 0,81156 | | 1 | 9,00 | 0,05000 | 0,20000 | 0,05000 | 0,18844 |
| 0,80439 | 30 | 2 | 9,00 | 0,05000 | 0,20000 | 0,05000 | 0,19561 |
| 0,80979 | 25 | 3 | 9,00 | 0,05000 | 0,20000 | 0,05000 | 0,19021 |
| 0,80632 | 22 | 4 | 9,00 | 0,05000 | 0,20000 | 0,05000 | 0,19368 |

P: Poder estadístico

N: Tamaño de la muestra.

M: Número de controles para cada caso.

OR: Razón probabilidad de los sujetos expuestos al factor de riesgo.

PO: Probabilidad de exposición entre los controles

Phi: Correlación de la exposición entre los individuos emparejados.

α = Probabilidad de encontrar asociación con la exposición cuando en realidad no la hay. Rechazar la hipótesis nula

β = Probabilidad de no encontrar asociación con la exposición cuando en realidad si la hay. Aceptar la hipótesis nula.

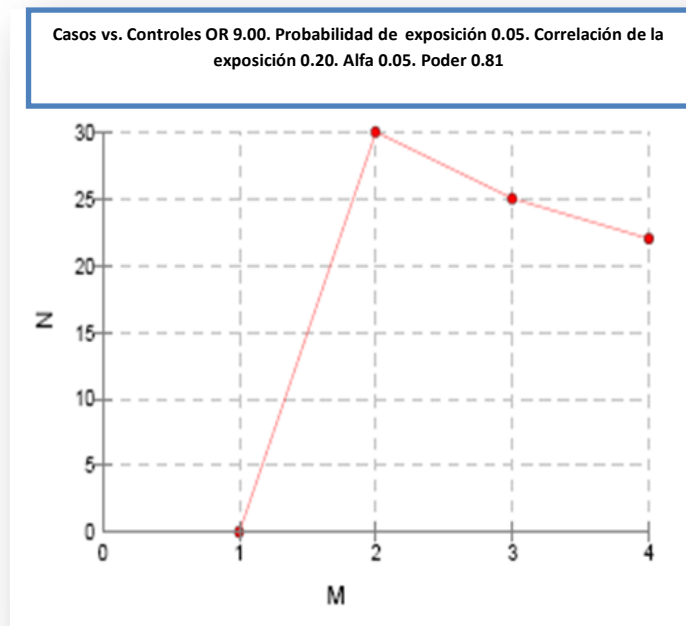


Figura No. 3. Resultados cálculo del tamaño de la muestra

Con una razón de 2:1 (controles: casos): **66 controles: 33 casos.**

7.4 PAREAMIENTO

El proceso de pareamiento se realizó a través de una macro programa en el programa SAS versión 9.1.3⁴⁰, asignado 2 controles por caso. La estructura de la macro de SAS contempla los siguientes pasos:

1. Identificar y construir todas las posibles parejas de casos y controles, el criterio de pareamiento fue el tipo de muestra microbiológica.
2. Contar el número de parejas posibles para cada uno de los casos, con el objetivo de identificar los casos con menores probabilidades de pareja.
3. Realiza el pareamiento del caso con el menor número de parejas posibles (más difícil) y guardar el resultado en un archivo diferente.
4. Eliminar de la base los casos y las parejas de controles ya asignados.
5. Repetir el proceso iterativo de los pasos 1 a 4 hasta completar todos los casos.

7.5 CRITERIOS DE PARTICIPACION

7.5.1 Criterios de inclusión para los casos:

- Pacientes mayores de 18 años
- Hospitalizados durante el 1 de enero del año 2009 al 30 de abril del 2010.
- Aislamiento microbiológico en cualquier tipo de muestra con reporte de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (que incluyen ertapenem, imipenem, meropenem y doripenem si se encuentra disponible), con test de Hodge modificado positivo.
- Se tomó un aislamiento microbiológico por paciente.

7.5.2 Criterios de exclusión para los casos:

- Pacientes con estancias hospitalarias menores a 3 días al momento del aislamiento microbiológico.
- Infecciones extrahospitalarias.

7.5.3 Criterios de inclusión para los controles:

- Pacientes mayores de 18 años
- Hospitalizados durante el 1 de enero del año 2009 al 30 de abril del 2010.
- Aislamiento microbiológico en cualquier tipo de muestra con reporte de *Klebsiella pneumoniae* sensible a carbapenémicos (que incluyen ertapenem, imipenem, meropenem y doripenem si se encuentra disponible).
- Se tomó un aislamiento microbiológico por paciente

7.5.4 Criterios de exclusión para los controles:

- Pacientes con estancias hospitalarias menores a 3 días al momento del aislamiento microbiológico.
- Infecciones extrahospitalarias.

7.6. VARIABLES

7.6.1. Variables Independientes:

Tabla No.3. Variables Independientes

| VARIABLE | DEFINICION | NATURALEZA | NIVEL DE MEDICION | CATEGORIZACION |
|--|--|--------------|-------------------|-----------------------------|
| Edad | Tiempo de vida de cada sujeto de estudio en años | Cuantitativa | Razón | No. de años del paciente |
| Género | Condición de hombre o mujer del paciente | Cualitativa | Nominal | 1. Masculino 0. Femenino |
| Índice de Charlston ^{41,42} | Cuestionario que mide el grado de comorbilidad de un individuo expresado en predicción de supervivencia a 10 años. | Cualitativa | Ordinal | 1. > 3 0. < = 3 |
| USO DE ANTIMICROBIANOS | | | | |
| Uso previo de antibiótico intrahospitalario | Utilización de antimicrobiano por cualquier indicación durante estancia previa | Cualitativa | Nominal | 1. Si 0. No. |
| Tiempo de uso de antibiótico previo al aislamiento | Número de días de uso de tratamiento antimicrobiano durante el total de su estancia hospitalaria previa al reporte del aislamiento | Cuantitativa | Razón | Número de días |

| VARIABLE | DEFINICION | NATURALEZA | NIVEL DE MEDICION | CATEGORIZACION |
|--|--|--------------|-------------------|----------------|
| Uso previo de quinolonas | Utilización previa de quinolonas durante su estancia previa hospitalaria | Cualitativa | Nominal | 1. Si 0. No |
| Tiempo de uso de quinolonas previo al aislamiento | Número de días de uso de quinolonas previo al reporte del aislamiento | Cuantitativa | Razón | Número de días |
| Uso de cefalosporinas de 3 generación. | Utilización previa de Cefalosporinas 3 generación durante su estancia hospitalaria. | Cualitativa | Nominal | 1. Si 0. No |
| Tiempo de uso de cefalosporinas de 3. generación previo al aislamiento | Número de días de uso de cefalosporinas de 3. generación previo al reporte del aislamiento | Cuantitativa | Razón | Número de días |
| Uso de cefepime | Utilización previa de Cefepime durante su estancia hospitalaria | Cualitativa | Nominal | 1. Si 0. No |
| Tiempo de uso de cefepime previo al aislamiento | Número de días de uso de cefepime previo al reporte del aislamiento | Cuantitativa | Razón | Número de días |

| VARIABLE | DEFINICION | NATURALEZA | NIVEL DE MEDICION | CATEGORIZACION |
|--|--|--------------|-------------------|--------------------------|
| Uso de Piperacilina/tazobactam | Utilización previa de Piperacilina/tazobactam durante su estancia hospitalaria | Cualitativa | Nominal | 1. Si 0. No |
| Tiempo de uso de Piperacilina/tazobactam previo al aislamiento | Número de días de uso de Piperacilina/tazobactam previo al reporte del aislamiento | Cuantitativa | Razón | Número de días |
| Uso previo de carbapenémicos | Utilización previa de carbapenémicos durante su estancia hospitalaria | Cualitativa | Nominal | 1.Si 0. No |
| Tiempo de uso de carbapenémicos previo al aislamiento | Número de días de uso de carbapenémicos previo al reporte del aislamiento | Cuantitativa | Razón | Número de días |
| Tipo de carbapenémico utilizado | Nombre del carbapenémico utilizado previo al reporte del aislamiento | Cualitativa | Nominal | Nombre del carbapenémico |
| DISPOSITIVOS MEDICOS | | | | |
| Uso de ventilación mecánica | Uso de ventilación mecánica durante la hospitalización | Cualitativa | Nominal | 1. Si 0. No |

| VARIABLE | DEFINICION | NATURALEZA | NIVEL DE MEDICION | CATEGORIZACION |
|---|--|--------------|-------------------|---|
| Duración de la ventilación mecánica | Días de ventilación mecánica | Cuantitativa | Razón | Número de días de ventilación mecánica |
| Uso de catéter central | Uso de catéter central durante la hospitalización | Cualitativa | Nominal | 1. Si 0. No |
| Duración del catéter central | Días del catéter central | Cuantitativa | Razón | Número de días del catéter central |
| Uso de nutrición parenteral | Uso de nutrición parenteral durante la hospitalización | Cualitativa | Nominal | 1. Si 0. No |
| ESTANCIA EN LOS SERVICIOS | | | | |
| Estancia en la UCI | Registro del paso del paciente por la UCI | Cualitativa | Nominal | 1. Si 0. No |
| Tiempo de estancia en UCI | Número de días de hospitalización en UCI antes del reporte del aislamiento | Cuantitativa | Razón | Número de días de hospitalización en UCI. |
| Tiempo de estancia total de hospitalización | Número total de días de estancia hospitalaria en servicios UCI y No UCI. | Cuantitativa | Razón | Número de días |

| VARIABLE | DEFINICION | NATURALEZA | NIVEL DE MEDICION | CATEGORIZACION |
|-------------------------------------|---|-------------|-------------------|---|
| Servicio de hospitalización previo | Nombre del servicio tratante previo al reporte del aislamiento (72 horas antes) | Cualitativa | Nominal | 1. VE 2 piso. 2. Salud Mental. 3. Ginecología y Obstetricia 4. VE 3 piso. 5. Cuarto piso 6. Neurociencias 7. Quinto piso. 8. UCI 9. Noveno norte 10. Noveno sur 11. Urgencias |
| Paciente remitido | Registro de la remisión el paciente | Cualitativa | Nominal | 1. Si 0. No |
| Sitio de remisión | Nombre de la Institución que remite al paciente | Cualitativa | Nominal | Nombre de la Institución. |
| Fecha de remisión | Fecha de reporte remisión del paciente | Fecha | | Día/ mes / año |
| AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO | | | | |
| Tipo de muestra microbiológica | Nombre de la muestra microbiológica. | Cualitativa | Nominal | 1. Sangre 2. Orina 3. SHQ 4. LB 5. Secreciones 6. Sangre y PC 7. AT 8. LP 9. PC 10. Secreción traqueal |

| VARIABLE | DEFINICION | NATURALEZA | NIVEL DE MEDICION | CATEGORIZACION |
|-----------------------------------|---|-------------|-------------------|----------------------|
| Biotipo | Categoría de aislamiento según características fenotípicas microbiológicas, que es interpretado por base de datos de sistema semiautomatizado de interpretación microbiológica (MicroScan) | Cualitativa | Nominal | Código |
| Fecha de aislamiento | Fecha de reporte de aislamiento por el laboratorio | Fecha | | Día/ mes / año |
| DESCENLACE | | | | |
| Condición final | Estado final del paciente cuando egresa de la Institución | Cualitativa | Nominal | 1. Vivo 2. Muerto |
| Mortalidad atribuible a infección | Concepto por parte del grupo de infectología con relación a la mortalidad atribuible a IIH | Cualitativa | Nominal | 1. Si 2. No. |

7.6.2 Variable Dependiente:

Tabla No. 4 Variable Dependiente

| VARIABLE | DEFINICION | NATUTALEZA | NIVEL DE MEDICION | CATEGORIZACION |
|----------------------------|--|--------------|-------------------|--------------------------------|
| Interpretación de cultivos | La categoría del tipo de aislamiento como explicación del cuadro clínico | Cuantitativa | Nominal | 1.Colonización 2. Infección |

7.7. FUENTES DE INFORMACION Y TECNICAS DE RECOLECCION

7.7.1 Fuentes de Información Secundarias

La historia clínica de la Institución se encuentra en sistema electrónico, con una versión 1.0 en general, sin embargo este sistema es modular y cada uno tiene una versión diferente. Este conformado por tres capas: 1: capa del usuario, en la cual cada trabajador de la salud se conecta para iniciar su sesión. 2: capa de aplicación, que son los servidores para acceder al aplicativo, todo el sistema operativo se encuentra en Windows 2003. 3: capa de la base de datos, toda la información se almacena en una base de datos centralizada y ella controla la integridad del dato.

Las fuentes de información fueron las historias clínicas y registros de laboratorio, de los pacientes que ingresan a los diferentes servicios de hospitalización.

7.7.2 Instrumentos

El instrumento de recolección de los datos fue diseñado por el grupo de investigadores, que incluyó la identificación del paciente, el uso y los días de antibióticos previos, utilización de dispositivos médicos, días de estancia hospitalaria, tipo de aislamiento microbiológico, condición final del paciente y análisis de mortalidad. Anexo 1

La recolección de datos se realizó en forma manual, se ingresó en una base de datos en Excel versión 2007, posterior a esto para el presente trabajo se realizó el análisis en el programa estadístico ESTATA versión 11.

7.8 CALIDAD DEL DATO Y CONTROL DE SEGOS

Para controlar los posibles sesgos que puedan surgir durante el desarrollo de este estudio se consideran las siguientes estrategias:

Tabla No. 5. Control de sesgos.

| SESGO | ESTRATEGIA |
|------------------------------------|---|
| <p>Sesgo de selección</p> | <p>Estudio de casos y controles basados en los casos, se realizó selección de los controles en el mismo hospital y periodo de tiempo en el cual se tomaron los casos, considerando que ambos grupos (casos y controles) tienen la misma probabilidad de ser expuestos a los factores de riesgo. Correcta definición y aplicación de los criterios de inclusión. Correcta definición y aplicación de los criterios de exclusión</p> |
| <p>Sesgo de Información</p> | <p>Para la clasificación de los pacientes como caso, se usó el estándar de oro disponible para la identificación microbiológica fenotípica de <i>klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos, como lo es el test de Hodge modificado.</p> <p>El formato de recolección de la información fue elaborado por los investigadores, teniendo en cuenta los factores de riesgo más importantes revisados en la literatura. Se realizó doble verificación de la información incluida en la base de datos en Excel versión 2007.</p> <p>El diligenciamiento del formato de recolección y el ingreso de la información a la base de datos fue realizado por los Investigadores.</p> |

7.9 TECNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LOS DATOS

Una vez obtenidos los datos se digitaron en una hoja de cálculo tipo Excel, versión 2007, posteriormente se realizó un análisis en el software STATA Intercooled versión 11.0 para Windows ⁴³. De acuerdo a los objetivos planteados se realizó el siguiente plan de análisis

Tabla No. 6: Plan de análisis estadístico

| OBJETIVO | PLAN DE ANALISIS |
|--|--|
| Describir las características de la población que presenta infección por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a Carbapenémicos | Se realizó análisis descriptivo que se reportó con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y para las variables cuantitativas se reportó las medidas de tendencia central y de dispersión. |
| Cuantificar la mortalidad atribuible por infección relacionada con <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos. | Se realizó análisis descriptivo que se reportó con frecuencias y porcentajes por ser una variable cualitativas. |
| Determinar la asociación entre el servicio de proveniencia en la institución con la infección o colonización por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a Carbapenémicos. | Se realizó con los modelos de regresión logística condicional, donde se reportaron los Odds ratio, valores de p e intervalos de confianza. |
| Determinar la asociación entre el uso de dispositivos invasivos con la infección o colonización por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a Carbapenémicos. | Se realizó con los modelos de regresión logística condicional, donde se reportaron los Odds ratio, valores de p e intervalos de confianza. |
| Establecer asociación entre el índice de comorbilidad con la infección o colonización por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a Carbapenémicos. | Se realizó con los modelos de regresión logística condicional, donde se reportaron los Odds ratio, valores de p e intervalos de confianza. |
| Identificar los factores de riesgo para infección o colonización por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a Carbapenémicos en los pacientes del Hospital Universitario San Ignacio. | Se hizo un análisis bivariado en el cual se calculó el OR crudo y los valores de significancia por medio del procedimiento clogit del software STATA Intercooled para Windows. El secuencial se empleó como variable de agrupamiento para identificar el caso junto con sus respectivos controles en el modelo. Las variables con valores de significancia (≤ 0.05) en el análisis de OR crudos fueron incluidas en un modelo multivariado. |

7.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según la resolución 8430 de Octubre 4 de 1993, artículo 11 del ministerio de Salud ⁴⁴ esta es una investigación sin riesgo porque no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de la información obtenida de los individuos objeto de estudio.

“Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los 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” ⁴⁴

El acceso a la información de las historias clínicas y el protocolo en su integridad fue aprobado por el Comité de Investigaciones y de Ética del Hospital Universitario San Ignacio, en la sesión ordinaria del 11 de febrero del 2010 (Acta No. 02-2010).

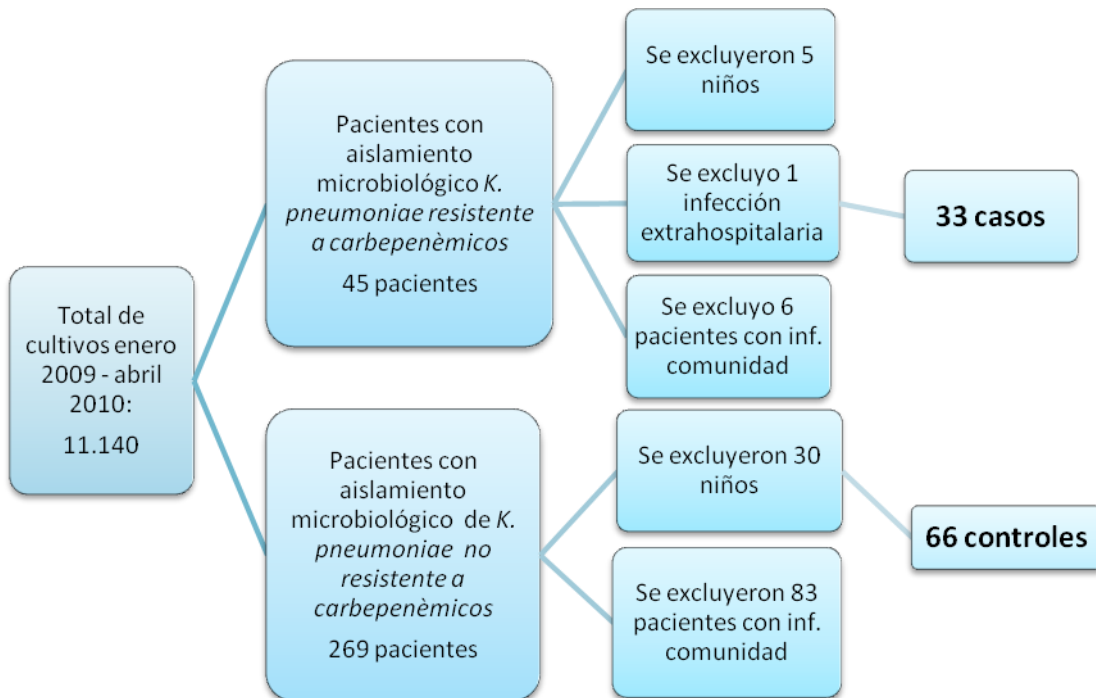
En todo el desarrollo del estudio, se garantizó la privacidad de los sujetos implicados en esta investigación, Los resultados de esta investigación serán presentados como datos globales, y nunca como datos individuales. Se publicarán en revistas de índole académicas y científicas, garantizando siempre la privacidad y la reserva sumarial en todos los casos.

8. RESULTADOS

Desde el 1 enero del 2009 al 30 abril del 2010, se encontraron 45 pacientes con aislamientos microbiológicos de *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos, de los cuales 33 cumplían con los criterios de inclusión al estudio y se excluyeron 12 pacientes.

En los controles se encontraron 269 pacientes con aislamiento microbiológico de *K. pneumoniae* sensibles a los carbapenémicos, de los cuales 156 cumplían con los criterios de inclusión.

Al realizar el pareamiento por tipo de muestra microbiológica fueron seleccionados 66 controles, con una relación 1:2, para un total de 99 pacientes.



Grafica No. 1. Descripción de la población.

8.1. Análisis Descriptivo - Grupo Completo n=99

El promedio de edad de los todos los pacientes fue de 54,2 años con DS 18,5, con predominio del sexo masculino 54,5% vs el sexo femenino 45,5 %.

El promedio de uso previo de antibióticos antes de la identificación de *Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenémicos* fue de 11,7 días con DS 16,7.

La duración previa de uso de carbapenémicos promedio fue de 2,8 días DS 7,61, seguido por uso de Piperacilina tazobactam 2,1 días DS 6,72, Uso previo de cefepime 1,31 días DS 3,6, cefalosporinas de tercera generación 0,58 días DS 2,6, y uso de quinolonas 0,15 días DS 0.8.

El tipo de carbapenémico utilizado más frecuentemente fue Meropenem 18 (90%) seguido por Imipenem 2 (10%).

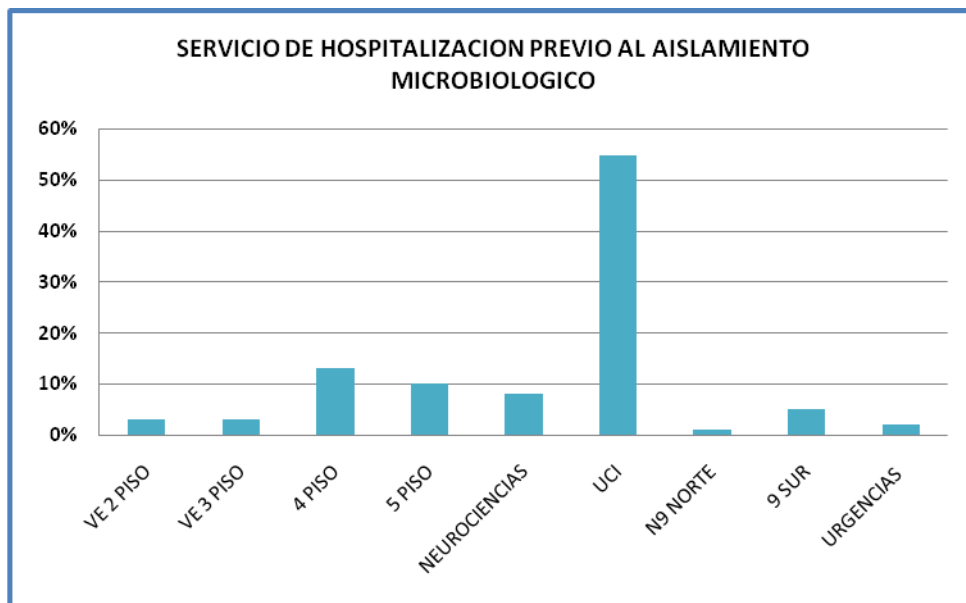
La duración de uso de dispositivos invasivos fue respectivamente : Uso de catéter central 20,7 días DS 19,3 , ventilación mecánica promedio en los pacientes fue de 7,4 días DS 10, 16 pacientes recibieron nutrición parenteral.

El 69% de los pacientes estuvieron en la Unidad de Cuidados Intensivos, el tiempo total de estancia en UCI fue en promedio 15,8 días DS 17,8, con un periodo promedio de hospitalización en UCI antes del aislamiento de 20,2 días DS 19,3.

El 17% de los pacientes fueron remitidos. Se documentó infección en 75 de 99 pacientes (76%) y colonización en 24 (24%) esta clasificación se realizó a través de la interpretación hecha en la historia clínica por la interconsulta formal por el servicio de infectología de la Institución consignada, y cuando no se disponía de esta se realizó un análisis de la historia clínica por el grupo investigador

La mortalidad cruda fue del 60% de los pacientes estudiados sin embargo solo se catalogó como mortalidad atribuible a infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos al 25%.

En cuanto al servicio de hospitalización previo al aislamiento microbiológico se encontró que el 54.5% de los pacientes estuvieron en la Unidad de Cuidados Intensivos, seguido del cuarto piso (especialidades quirúrgicas) con 13.1% y 10.1%, el quinto piso (medicina interna).



Grafica No. 2. Servicio de hospitalización previo al aislamiento microbiológico

8.2. Análisis Univariado

Las características clínicas y demográficas de los pacientes del estudio se resumen en la siguiente tabla número 7 y 8, grupo de casos frente a sus controles:

Tabla No. 7. Análisis Univariado - Variables dicotómicas

| VARIABLES | | CASO | CONTROL | <i>p</i> |
|--|--------------|-------------|-------------|----------|
| | | n: 33 | n: 66 | |
| Género | Femenino | 12 (33,36%) | 33 (50%) | 0,199 |
| | Masculino | 21 (63,64%) | 33 (50%) | |
| Índice Charlston | >3 | 13 (39,39%) | 27 (40,91%) | 0,885 |
| | < =3 | 20 (60,61%) | 39 (59,09%) | |
| Uso previo de antibióticos | SI | 28 (84,85%) | 42 (63,64) | 0,029 |
| | NO | 5 (15,15%) | 24 (36,36) | |
| Tipo de Carbapenem | Imipenem | 0 | 2 (50%) | 0,032* |
| | Meropenem | 16 (100%) | 2 (50%) | |
| Uso de ventilación mecánica | SI | 25 (75,76%) | 33 (50%) | 0,014 |
| | NO | 8 (24,24%) | 33 (50%) | |
| Uso de catéter central | SI | 51 (87,88%) | 29 (77,27%) | 0,207 |
| | NO | 4 (12,12%) | 15 (22,73%) | |
| Uso de nutrición Parenteral | SI | 7 (21,21) | 9 (13,64%) | 0,334 |
| | NO | 26 (78,79%) | 57 (86,36%) | |
| Estancia en UCI | SI | 28(84,8%) | 40(60.6%) | 0,02 |
| | NO | 5(39,4%) | 26(66,7%) | |
| Remitido | SI | 5 (15,15%) | 12 (18,18%) | 0,706 |
| | NO | 28 (84,85%) | 54 (81,82%) | |
| Interpretación de cultivos | Infección | 26 (78,79%) | 49 (74,24%) | 0,619 |
| | Colonización | 7 (21,21%) | 17 (25,76%) | |
| Condición final de Paciente | Vivo | 17 (51,52%) | 42 (63,64%) | 0,247 |
| | Muerto | 16 (48,48%) | 24 (36,36%) | |
| Mortalidad atribuible a Infección | SI | 5 (20,25%) | 5 (20,83%) | 0,456 |
| | NO | 11 (68,75%) | 19 (79,17%) | |

Tabla No. 8. Análisis Univariado - Variables numéricas

| VARIABLES | | CASO | CONTROL | P |
|--|-----------------|--------------|--------------|--------|
| | | n: 33 | n: 66 | |
| Edad (años) | Media (D.E) | 54,1 (17,47) | 60,6 (17,08) | 0,088 |
| | Mediana (25,75) | 56(37-69) | 64(52-72) | |
| Días de uso previo de antibióticos | Media (D.E) | 20,5 (23,88) | 7,2 (9,06) | 0,0001 |
| | Mediana (25,75) | 12(8-25) | 6(0-10) | |
| Días de uso previo de quinolonas | Media (D.E) | 0,244 (1,0) | 0,106 (0,63) | 0,4115 |
| | Mediana (25,75) | 0(0-0) | 0(0-0) | |
| Días de uso previo de Cefalosporinas de 3 generación | Media (D.E) | 1,45 (4,06) | 0,15 (1,23) | 0,0181 |
| | Mediana (25,75) | 0(0-0) | 0(0-0) | |
| Días de uso previo de cefepime | Media (D.E) | 2,72 (5,13) | 0,60 (2,16) | 0,0047 |
| | Mediana (25,75) | 0(0-4) | 0(0-0) | |
| Días de uso previo de Piperacilina tazobactam | Media (D.E) | 3,84 (10,2) | 1,22 (3,71) | 0,0672 |
| | Mediana (25,75) | 0(0-4) | 0(0-0) | |
| Días de uso previo de carbapenémicos | Media (D.E) | 8,06 (11,64) | 0,30 (1,25) | 0,000 |
| | Mediana (25,75) | 0(0-12) | 0(0-0) | |
| Tiempo total de estancia en UCI (días) | Media (D.E) | 23,42 (24,0) | 12,06 (12,2) | 0,0024 |
| | Mediana (25,75) | 20(9-29) | 9,5(1-19) | |
| Tiempo de hospitalización en UCI antes del aislamiento (días) | Media (D.E) | 17,66 (21,3) | 6,10 (7,01) | 0,0001 |
| | Mediana (25,75) | 12(7-20) | 5(0-9) | |
| Tiempo de hospitalización previo al aislamiento (días) | Media (D.E) | 33,27 (26,5) | 13,66 (9,29) | 0,0000 |
| | Mediana (25,75) | 26(13-41) | 11(7-18) | |

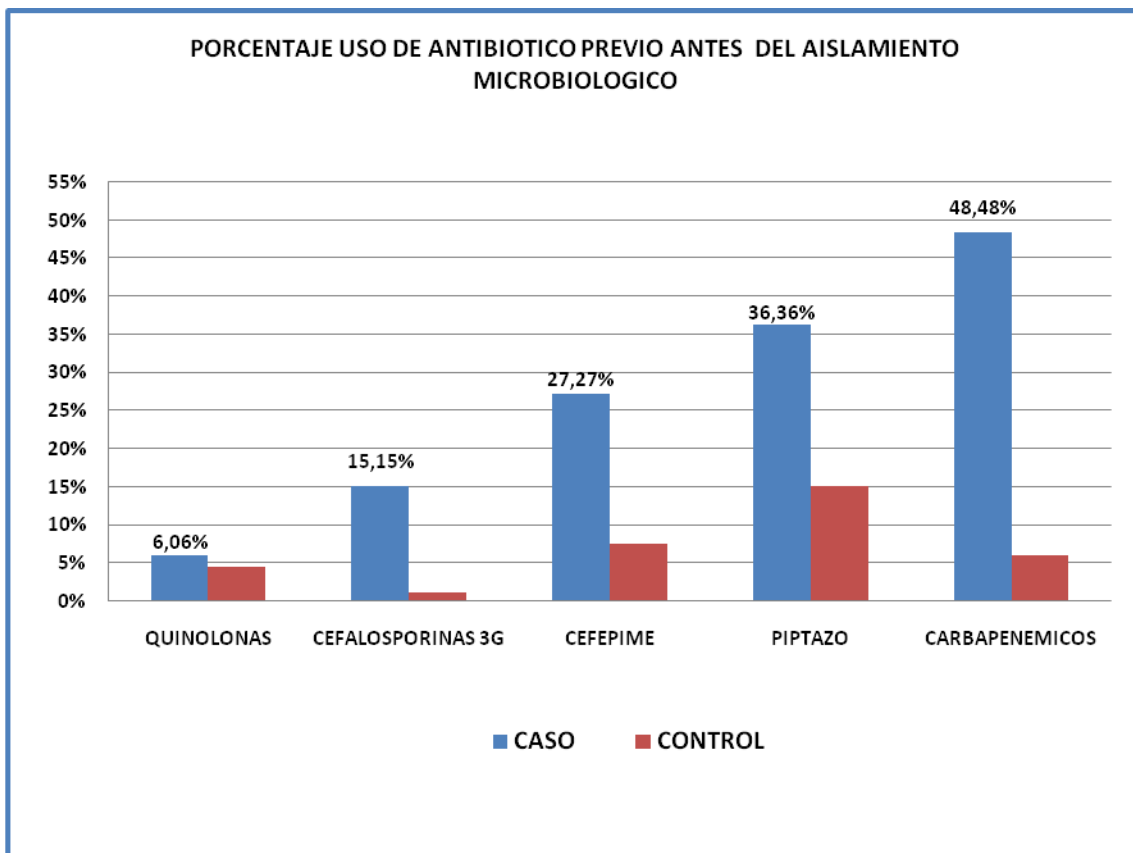
D.E: Desviación estándar.

25: Percentil 25

75: Percentil 75

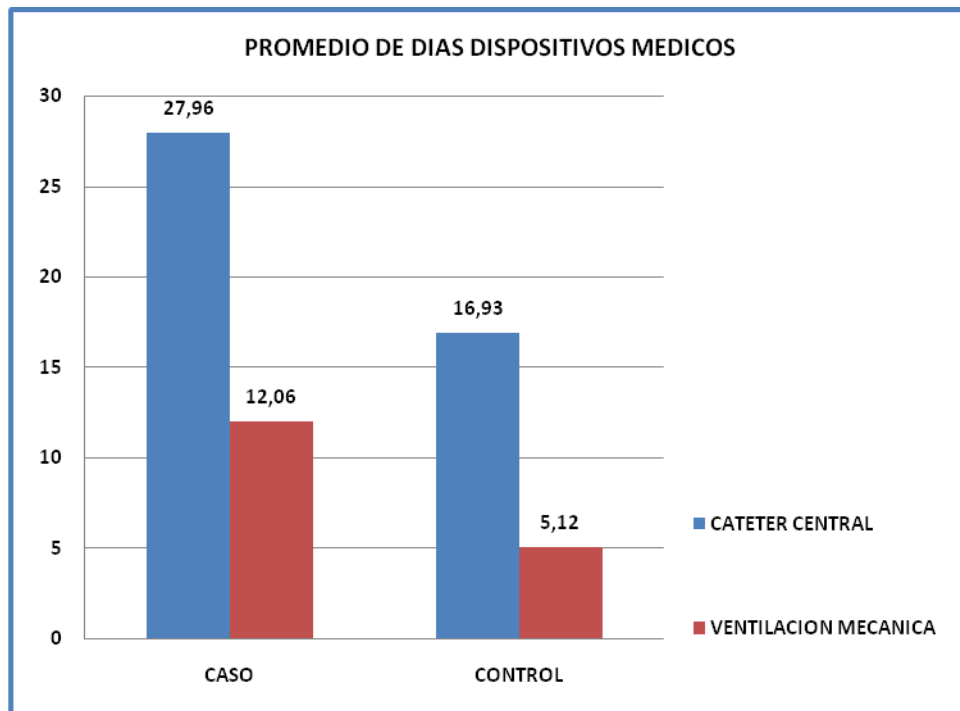
* Valor de p obtenido por la prueba exacta de Fisher: Uso previo de cefalosporinas de tercera generación y el tipo de carbapenem

En la gráfica número 3, se observa que los casos tuvieron un mayor porcentaje de uso de los cinco grupos de antibióticos evaluados; para quinolonas 6.1%, cefalosporinas de tercera generación 15.1%, cefepime 27.2%, piperacilina tazobactam 36.3% y los carbapenémicos 48.4%, comparado con los controles.



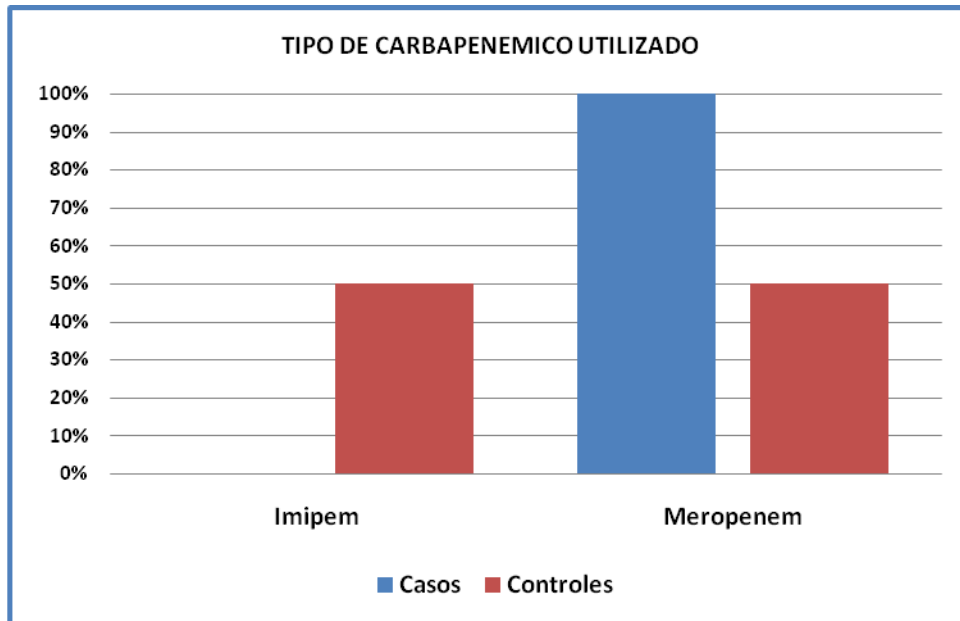
Grafica No. 3. Porcentaje de uso de antibiótico previo antes del aislamiento microbiológico – Casos Vs. Controles

En los dispositivos médicos utilizados para el manejo de los pacientes encontramos que el promedio de días de la ventilación mecánica fue de 12.06 días comparado a los controles de 5.12 días, al igual que el promedio de días de uso de los catéteres venosos centrales 27.96 días para los casos y 16.93 días para los controles.



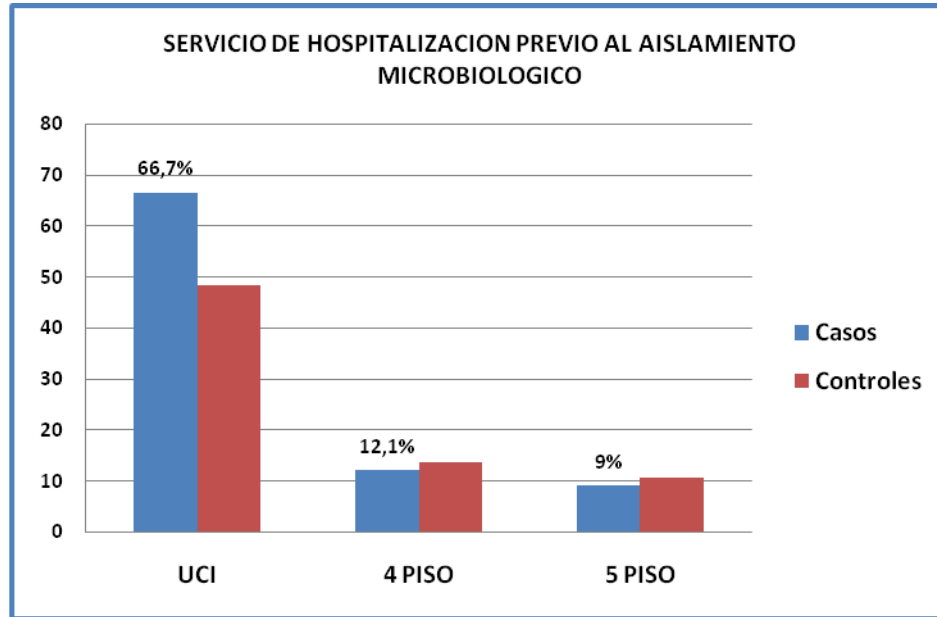
Grafica No. 4 Promedio de días dispositivos médicos – Casos Vs. Controles

En los pacientes a los cuales se les administro un carbapenémico previo al aislamiento microbiológico, se encontró que del total de los casos 16 pacientes recibieron Meropenem y del total de los controles 2 pacientes recibieron Imipenem y 2 pacientes Meropenem.



Grafica No. 5. Tipo de carbapenem utilizado previamente. Casos Vs. Controles

En la gráfica No. 6, se observó cómo el 66.7% de los casos, el servicio previo de hospitalización es la Unidad de cuidados intensivos y el 48% los controles. El cuarto piso (especialidades quirúrgicos) es mayor el número de controles al igual que en el quinto piso (medicina interna) 13.8% y 10.8% respectivamente.



Grafica No. 6 Servicio de hospitalización previo al aislamiento microbiológico. Casos Vs. Controles

8.3 Análisis Bivariado

Tabla No. 9 Análisis Bivariado - Variables Numéricas

| VARIABLE | ODDS RADIO (OR) crudo | ERROR STANDARD | IC 95% | p |
|---|-----------------------|----------------|----------------|-------|
| Edad (años) | 0.981 | 0,011 | 0,958 a 1,004 | 0.109 |
| Uso previo de AB (días) | 1.083 | 0,029 | 1,026 a 1,143 | 0.004 |
| Uso previo de quinolonas (días) | 1.225 | 0,31 | 0,737 a 2,036 | 0.433 |
| Uso previo de cefalosporinas 3ª generación (días) | NE | NE | NE | NE |
| Uso previo de cefepime (días) | 1.157 | 0,73 | 1,022 a 1,310 | 0.021 |
| Uso previo de Piperacilina tazobactam (días) | 1.065 | 0,47 | 0,976 a 1,161 | 0.152 |
| Uso previo de carbapenems (días) | 1.58 | 0,3 | 1,076 a 2,319 | 0.019 |
| Uso previo de ventilación mecánica (días) | 1.073 | 0,26 | 1,023 a 1,126 | 0.003 |
| Uso previo de catéter central (días) | 1.031 | 0,13 | 1,005 a 1,057 | 0.016 |
| Tiempo total de estancia en UCI (días) | 1.036 | 0.14 | 1,007 a 1,065 | 0.013 |
| Tiempo en UCI antes del aislamiento (días) | 1.097 | 0,34 | 1,0318 a 1,168 | 0.003 |
| Estancia total previa al aislamiento (días) | 1.076 | 0,24 | 1,028 a 1,125 | 0.001 |

NE: No estimable

Tabla No. 10 Análisis Bivariado - Variables Dicotómicas

| VARIABLE | ODDS RADIO (OR) crudo | ERROR STANDARD | IC 95% | p |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------|----------|
| Género (M vs F) | 2 | 0,98 | 0,75-5,2 | 0,16 |
| Estancia en UCI | 4.152 | 2.42 | 1.322 – 13.041 | 0.015 |
| Índice de Charlston | 0.948 | 0.09 | 0.787 - 1.143 | 0.582 |
| Uso previo de antibióticos | 3,291 | 1,89 | 1,062 -10,09 | 0,039 |
| Uso de quinolonas | 1.333 | 1,21 | 0,222 -7,979 | 0,753 |
| Uso de Cefalosporinas de 3 generación | NE | NE | NE | NE |
| Uso de cefepime | 3,6 | 2.00 | 1,206 -10,741 | 0,022 |
| Uso de Piperacilina tazobactam | 2,683 | 1,24 | 1,083 -6.648 | 0,033 |
| Uso de carbapenem | 18,52 | 19,49 | 3,75-116.46 | 0,001 |
| Uso de Ventilación mecánica (si/no) | 3,752 | 1,99 | 1,322 -10,647 | 0,013 |
| Uso de Catéter venoso central (si/no) | 2,152 | 1,31 | 0,650 -7,124 | 0,209 |
| Uso de Nutrición parenteral (si/no) | 1.75 | 1.00 | 0,565 -5.418 | 0.332 |
| Remitido (si/no) | 0,802 | 0,46 | 0,256 -2,509 | 0.706 |
| Colonización vs infección | 0,656 | 0,43 | 0,179 - 2,4 | 0,525 |
| Condición final del paciente | 1,69 | 0.76 | 0,70-4,1 | 0.24 |
| Mortalidad atribuible | 2,194 | 1.49 | 0.57 5- 8.36 | 0.24 |

NE: No estimable

8.4 Análisis Multivariado

De acuerdo a los resultados obtenidos de los OR crudos en el análisis de tablas de 2x2, las variables con un valor $p < 0.05$ fueron incluidas en el análisis multivariado.

Se ajustó una ecuación de regresión logística condicional múltiple con las variables que resultaron estadísticamente asociadas en el análisis bivariado, conjuntamente con los términos de interacción clínicamente relevantes. Para evaluar interacción se utilizó prueba de razón de verosimilitud, primero ajustando el modelo con los términos de interacción (modelo completo) y luego el modelo sin dichos términos (modelo reducido). Como segundo paso, se procedió a evaluar posibles variables de confusión, incluyendo y removiendo cada uno de las variables del modelo y evaluando cambios importantes en la magnitud de los OR.

En el análisis múltiple se incluyeron las variables:

Días previos de antibiótico, uso de piperacilina tazobactam, días de uso cefepime, días de uso de carbapenem, días de uso de catéter central, uso de ventilación mecánica, estancia total en días previo al momento del aislamiento microbiológico, tiempo total de estancia en días en uci, tiempo en uci antes del aislamiento microbiológico, días de uso de carbapenémicos, mortalidad atribuible, condición final del paciente, todas identificadas en el análisis bivariado y los términos de interacción (i1)=días previos de uso de antibióticos y días de uso de cefepime y (i2)= días previos de uso de antibióticos y días de uso de carbapenémicos.

La evaluación de interacción realizada con la prueba de razón de verosimilitud ($\chi^2=4.40$, p valor = 0.11) indica que los dos términos de interacción incluidos no realizan un aporte estadísticamente significativo y por ende pueden ser removidos del modelo final. Como estrategia para el control de posibles factores de confusión en el modelo, se adoptó el dejar el modelo completo como el mejor, puesto que controla por todos los posibles términos.

Como resultado se obtiene que el único factor que se asocia con el desenlace es el número de días de uso de carbapenémicos, mostrando que una diferencia de un día de administración produce un OR de 2.08 (IC 1.03 – 4.17), controlando por las demás variables incluidas en el modelo

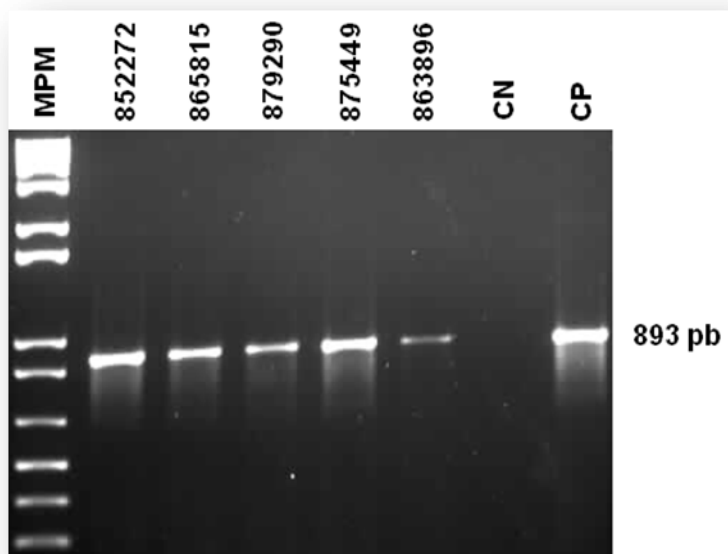
Tabla No. 11 Análisis Multivariado

| VARIABLES | OR | ERROR ESTANDAR | Z | P> z | IC 95% | |
|--|-----------|-----------------------|----------|-----------------|---------------|--------|
| Días de antibiótico previo | 0,895 | 0,979 | -1,01 | 0,312 | 0,722 | 1,109 |
| Uso de Piperacilina tazobactam | 4,803 | 5,211 | 1,45 | 0,148 | 0,572 | 40,277 |
| Días de uso de Cefepime | 1,311 | 0,353 | 1,03 | 0,301 | 0,78 | 2,231 |
| Días de uso previo de carbapenémicos | 2,077 | 0,7006 | 2,05 | 0,04 | 1,033 | 4,178 |
| Días de catéter central | 0,977 | 0,049 | -0,45 | 0,654 | 0,885 | 1,078 |
| Uso de ventilación mecánica | 5,825 | 7,699 | 1,33 | 0,182 | 0,436 | 77,7 |
| Estancia total previa al aislamiento | 1,021 | 0,0416 | 0,53 | 0,598 | 0,943 | 1,106 |
| Tiempo total de estancia en UCI | 0,92 | 0,0788 | -0,97 | 0,333 | 0,777 | 1,088 |
| Tiempo de hospitalización en UCI antes del aislamiento | 1,151 | 0,145 | 1,11 | 0,266 | 0,898 | 1,475 |
| Mortalidad atribuible a Infección | 0,115 | 0,238 | -1,04 | 0,298 | 0,001 | 6,728 |
| Condición final de Paciente | 0,323 | 0,31 | -1,18 | 0,239 | 0,494 | 2,116 |

8.5. Biología Molecular

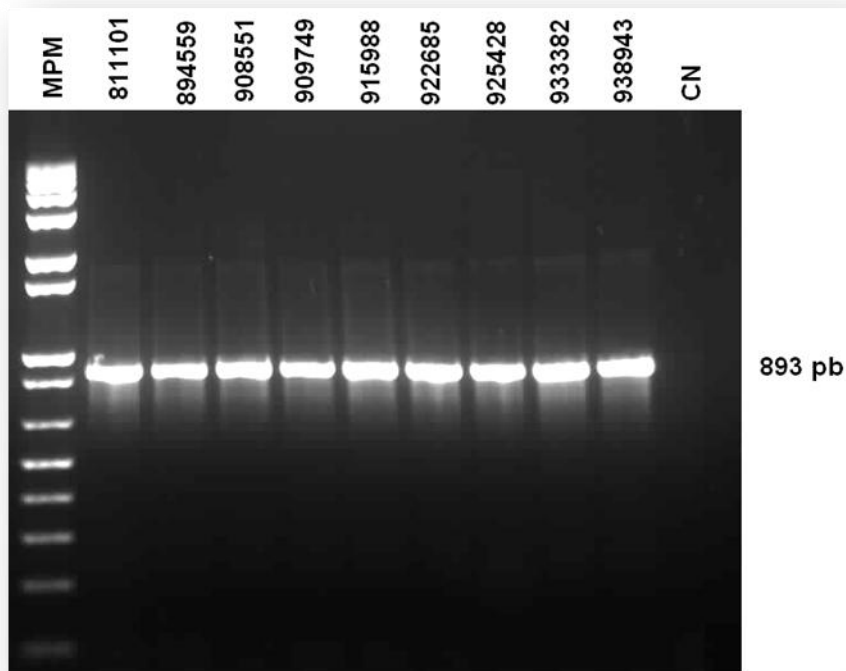
En la investigación se considero la realización de estudios de biología molecular que demostraron clonalidad correspondiente a KPC 3. Utilizando la enzima de restricción BstN1 para definir la variante, y para la tipificación se identifico con la técnica de electroforesis en gel de campo pulsado siguiendo el protocolo establecido por Matushek MG y cols ⁴⁵

Todos los aislamientos fueron positivos para la amplificación con los iniciadores para detectar el gen *blaKPC*, tal como se observa en las siguientes fotografías:



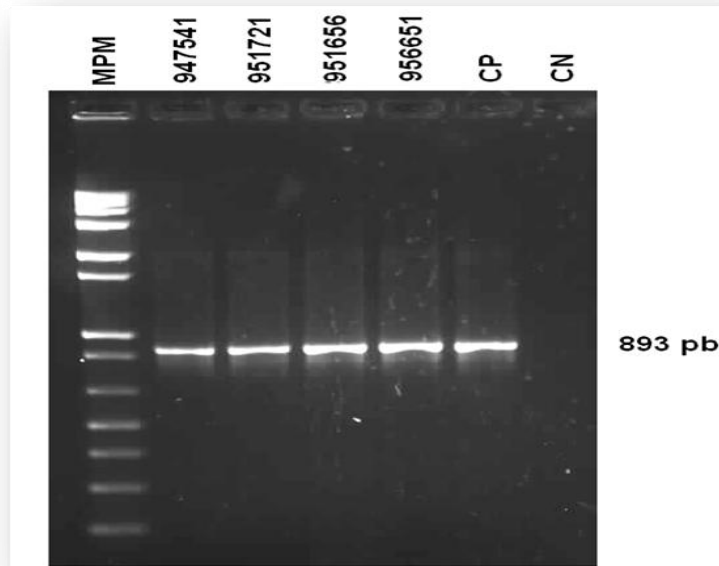
MPM: Marcador de peso molecular. **CN:** Control negativo. **CP:** Control positivo

Figura No. 4. Gel de PCR para gen *blaKPC* realizado en mayo de 2009



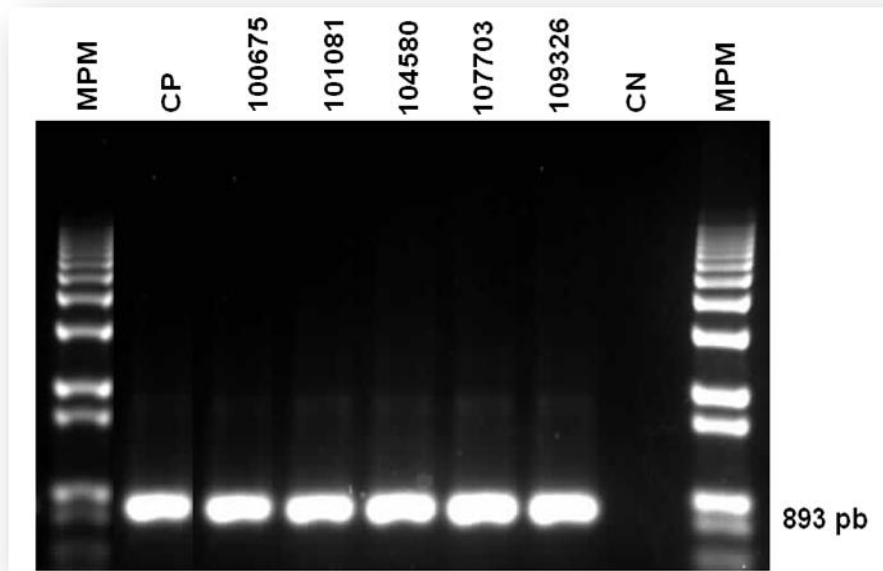
MPM: Marcador de peso molecular. **CN:** Control negativo. **CP:** Control positivo

Figura No. 5. Gel de PCR para gen *blaKPC* realizado en julio de 2009



MPM: Marcador de peso molecular. **CN:** Control negativo. **CP:** Control positivo

Figura N. 6 Gel de PCR para gen *blaKPC* realizado en septiembre de 2009



MPM: Marcador de peso molecular. **CN:** Control negativo. **CP:** Control positivo

Figura No. 7 Gel de PCR para gen *blaKPC* realizado en octubre de 2009

En el análisis del dendrograma se observa que los aislamientos de esta institución presentan más de 84% de similitud, agrupándose en un solo pulsotipo conformado por 10 subtipos (1.1 a 1.10). El subtipo 1.4 es el más grande y está conformado por once aislamientos (56% de los aislamientos analizados), de acuerdo a lo descrito por Endimiani los aislamientos de todos los subtipos se consideran clonalmente relacionados.

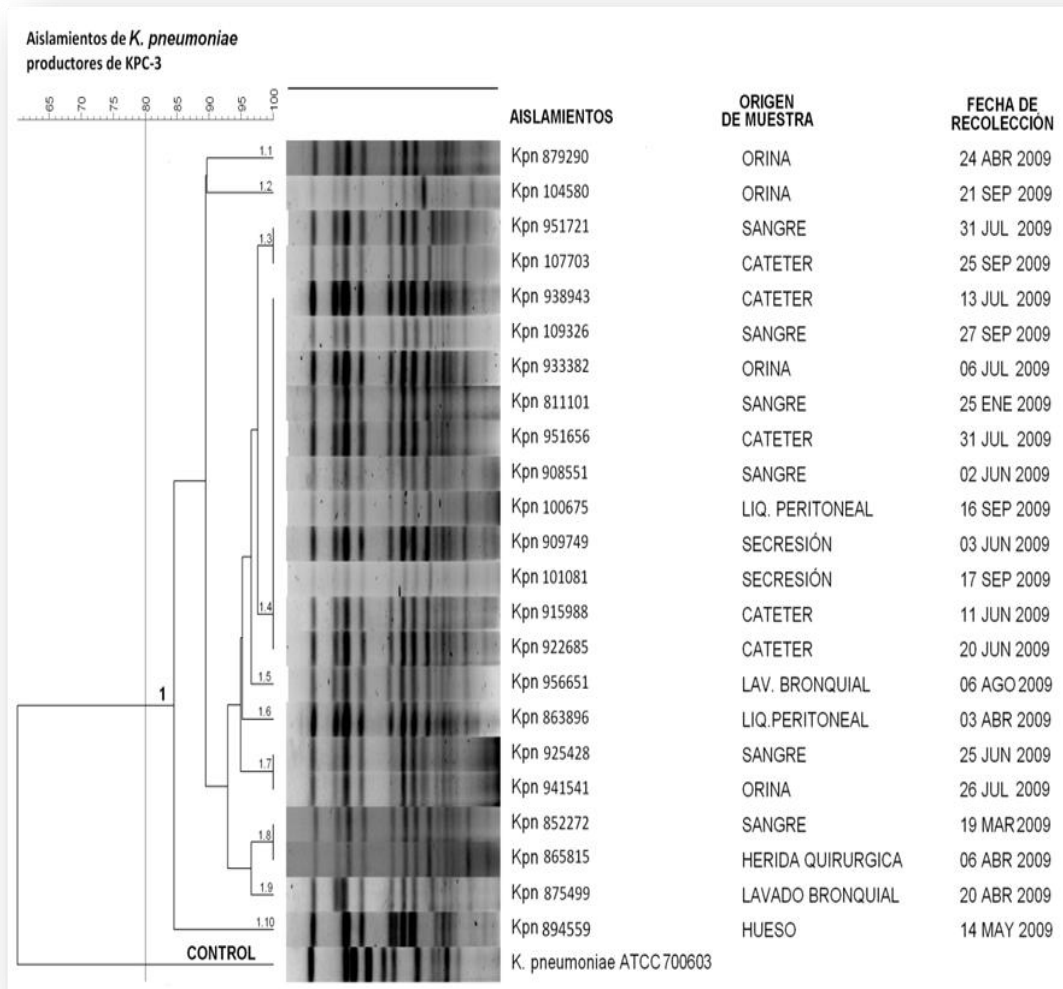


Figura 8. Dendrograma de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-3

9. DISCUSION

La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a carbapenémicos se considera hoy en día un evento emergente y de gran importancia en salud pública, y que requiere por parte de todas las Instituciones de Salud, liderado por los comités de infecciones, la implementación de medidas que permitan el control.

El factor de riesgo encontrado fue el uso previo de carbapenémicos, que puede ser explicado porque es el tratamiento de elección para infecciones producidas por las especies de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. Este resultado es similar a los encontrados en el estudio de Patel G y cols³⁵ con una exposición previa a carbapenémicos OR: 14.97 p <0.01, y el estudio de Hussein K cols³⁴ con un OR 3.93 p 0.029.

Encontramos resultados significativos en el análisis bivariado con los días de uso de cefepime y piperacilina tazobactam, a diferencia del estudio *Falagas ME* y cols³⁶ en donde estas dos variables fueron significativas en el análisis multivariado. Es importante anotar que gracias a la aplicación de los protocolos institucionales de uso prudente de antimicrobianos, existe un consumo bajo de estos dos antibióticos con relación a las frecuencias de consumo en otras publicaciones.

La frecuencia de *Enterobacterias* productoras de betalactamasas de espectro extendido en nuestra Institución es del 20%, comparado con el estudio de Schwaber MJ y cols³³ que publicaron una frecuencia de estos mecanismos de resistencia del 50%. Lo anterior se puede correlacionar con la frecuencia del uso previo de quinolonas que en nuestro estudio fue del 4.5% y en las publicaciones Schwaber MJ y cols³³ y *Falagas ME* y cols³⁶ cercano al 30%, esto último podría explicar porqué no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, dado que la exposición a quinolonas ha sido considerada una variable muy significativa en otros estudios.

En nuestro estudio el 57% de todos los pacientes tenían un índice de comorbilidad (Charlston) superior a 3 puntos, una frecuencia mayor que lo reportado en el estudio de Schwaber MJ y cols³³, sin embargo no encontramos asociación estadísticamente significativa en el modelo de análisis multivariado con esta variable, diferente a lo reportado en los estudios de Hussein K y cols,⁴¹ *Gasink LB* y cols³⁷, *Falagas ME* y cols³⁶ y Schwaber MJ y cols³³. Este índice se ha utilizado en los estudios con pacientes oncológicos y al revisar nuestra población encontramos que algunas patologías que pueden ser significativas, no se consideran en esta puntuación como por ejemplo la presencia de politraumatismo, la presencia de enfermedades autoinmunes entre otras.

Por lo anterior reconocemos posible sesgo de información ya que los antecedentes médicos de los pacientes fueron obtenidos de la historia clínica electrónica retrospectivamente y es posible haber tenido problemas con el registro veraz.

El tiempo total de estancia en UCI, el tiempo en UCI antes del aislamiento y la estancia total previa al aislamiento, resultaron variables significativas en el análisis bivariado, más no en el análisis multivariado. En revisión de la literatura Schwaber MJ y cols³³ y Hussein K y cols,³⁴ asociaron estas variables con la infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

Nuestros resultados demostraron que el 25% de las mortalidades fueron atribuidas a la infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, este resultado contrasta con los desenlaces encontrados en otras publicaciones pero que demostraron una mayor mortalidad atribuible 48% en el estudio de Patel y cols³⁵, 44% en el estudio de Schwaber MJ y cols³³, y 32% en el estudio de Gasink LB y cols³⁷. Sin embargo debe tenerse en cuenta que la metodología utilizada para atribuir o no, la asociación del proceso infeccioso con el fallecimiento, fue medido a través del análisis de la historia clínica por parte de un médico Infectólogo, lo que objetiviza mejor este desenlace. En la revisión de los estudios mencionados no se describe cual fue el método para definir mortalidad atribuible.

Utilizamos el índice de comorbilidad de (Charlston) al ingreso al Hospital Universitario, pero a diferencia del estudio de Schwaber MJ y cols³³ donde además del índice Charlston, evaluaron el pronóstico al ingreso a UCI de los individuos seleccionados utilizando la puntuación (modified McCabe scale)⁴⁶ siendo: 1: Aquel paciente con pronóstico de supervivencia mayor a 2 años, 2: pronóstico de vida menor a 2 años y 3: mortalidad esperada en los siguientes 2 meses.

Patel G y cols³⁵ incluyeron los aislamientos provenientes de muestras microbiológicas de sitios estériles y descartaron las muestras de orina, esputo o heces. En este estudio se incluyeron todo tipo de muestras microbiológicas con el fin de extrapolar los resultados a toda la población tanto colonizada como con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

En el estudio de Hussein K y cols³⁴ encontraron que el 90% de los aislamientos microbiológicos tenían presente en gen *blaKPC-2*, en el nuestro obtuvimos que el 84% de los aislamientos presentan similitud y fueron considerados clonalmente relacionados con el gen *blaKPC-3*. En este estudio ni en los estudios publicados encontramos la inclusión de alguna variable para evaluar la transmisión cruzada, siendo esta muy importante en la perpetuación de un brote de infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, teniendo en cuenta que las medidas como cumplimiento en el aislamiento hospitalario y adherencia al lavado de manos son efectivas para el control epidemiológico.

La limitación que reconocemos en nuestro estudio es el tamaño de muestra, dado a que el aislamiento de este microorganismos en la Institución es un evento infrecuente, lo mismo lo reconocen en los estudios de Schwaber MJ y cols³³ y *Falagas ME* y cols³⁶

10. CONCLUSIONES

- Nuestro estudio fue realizado en una Institución de alta complejidad, confirmando la presencia de un brote de infección por *Klebsiella pneumoniae* KPC tipo KPC₃, de tipo clonal.
- El análisis bivariado demostró como factores de riesgo asociados: el uso previo de antibióticos (p 0.004), particularmente del tipo cefepime (p 0.021) y carbapenem(p 0.019) , la ventilación mecánica(p :0.003), los días de uso de catéter central (p 0.016), los días de estancia en UCI antes del aislamiento(p 0.003) y el tiempo de estancia hospitalaria total antes del aislamiento (p 0.001) se asociaron con el hecho de tener una infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos.
- Encontramos diferencia estadísticamente significativa para estos factores de riesgo en el modelo de análisis multivariado con el número de días de uso de carbapenémicos OR de 2.08 (IC 95% 1.03 – 4.17), (p 0.04).
- Encontramos una mortalidad atribuible a la infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos del 25 % en la población estudiada.

11. RECOMENDACIONES

- Teniendo en cuenta la limitación de nuestro estudio se propone ampliar el tamaño de muestra para un estudio posterior que quisiera evaluar los factores de riesgo para infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos.
- Se requiere mejor control de la variable estancia en UCI a través de la utilización de índices pronósticos, como es el caso del score modificado de *McCabe* o el cálculo Apache.
- A futuro revisar con detalle las comorbilidades de los pacientes, como aquellos factores que comprometen la inmunidad, los tratamientos con inmunosupresores, la terapia biológica en los casos reumatológicos, entre otros.
- Incluir en las variables de estudio la presencia de adherencia a la higienización de manos por el grupo de los trabajadores de la salud y del grado de cumplimiento de las medidas de aislamiento hospitalario.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S M, Seifert H, Wenzel R P, Edmond M B. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
2. Malangón G, Álvarez C. Estrategias de control para infecciones por bacilos multiresistentes gran negativos. *Infecciones Intrahospitalarias*. Mayo 2010;26:367:379.
3. Gaynes R. Overview of Nosocomial Infections caused by gram negative bacilli. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 41:848-54.
4. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:996–1011.
5. David Landman & Cols. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Mayo 2005, p. 128–132
6. Deshpande, L. M., P. R. Rhomberg, H. S. Sader, y R. N. Jones. Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of *Enterobacteriaceae* isolated in the United States medical centers: report from the MYSTIC Program (1999–2005). *Diagn. Microbiol. Infect.* 2006. Dis. 56:367–372.
7. Thierry Naas Patrice Nordmann y Ge´rard Vedel. Plasmid-Mediated Carbapenem-Hydrolyzing b-Lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* Isolate from France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, oct. 2005, vol. 49, no. 10, p. 4423–4424
8. Lan-Juan L. Plasmid-Mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* Isolate from China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Feb. 2007, p. 763–765 Vol. 51, No. 2
9. Gaelle Cuzon Thierry Naas, Marie Claude Demachy y Patrice Nordmann. Plasmid-Mediated Carbapenem-Hydrolyzing b-Lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* Isolate from Greece. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, feb. 2008, p. 796–797
10. Villegas M, Lolans K, Correa A, Suarez CJ. L´opez J, Vallejo M, John P. Quinn. First Detection of the Plasmid-Mediated Class A Carbapenemase KPC-2 in Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Agosto. 2006, p. 2880–2882 Vol. 50, No. 8
11. Villegas Maria Virginia, Karen Lolans, Adriana Correa, Carlos Jose Suarez, Jaime A. Lopez, Marta Vallejo, John P. Quinn. First Identification of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Producing a KPC-Type Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase. *CIDEIM. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abril. 2007, p. 1553–1555.

12. Leal A.L, Buitrago g, Ovalle MV, Alvarez CA. "in vitro activity of tigecycline and other broad spectrum antibiotics against micro-organismos from infected patients in Colombia". Abstr. S625. 15 Issue s4 Clinical Microbiology and Infection Helsinki, Finland.
13. Leal A.L, Saavedra S.Y, Saavedra C.H. et al (2009) "Presence of the KPC carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from 6 hospitals in Colombia" Abstr. P1685. Clinical Microbiology and Infection 15 Issue s4 pS481
14. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, Schulman AR, Hughes MG, Raymond DP, Pruett TL, Sawyer RG. Cost of Gram-negative resistance. Crit Care Med. 2007 Jan;35(1):89-95.
15. Shorr A.F. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. Crit Care Med 2009; 37:1463–1469
16. David Calfee, MD, MS; Stephen G. Jenkins, Use of Active Surveillance Cultures to Detect Asymptomatic Colonization With Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Intensive Care Unit Patients, infection control and hospital epidemiology october 2008, vol. 29, no. 10
17. Sandeep Kochar, MD; Timothy Sheard, MA; Roopali Sharma. Success of an Infection Control Program to Reduce the Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* . Infection control and hospital epidemiology may 2009, vol. 30, no. 5.
18. Rosenthal V, Device-associated nosocomial infections in limited-resources countries: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). Am J Infect Control 2008;36:S171.e7-S171.e12
19. Malangón G, Álvarez C. Las infecciones adquiridas en el hospital en el contexto de salud pública. Infecciones Intrahospitalarias. Mayo 2010;4:34:46.
20. Pumarola, Agustín; Rodríguez Torres, Antonio; García-Rodríguez, José Angel; Piedrola-Angulo, Gonzalo. Microbiología y Parasitología Médica (A. Pumarola). Publicación: Barcelona. 1991.
21. Sánchez, MP. Manual de Procedimientos en Bacteriología Clínica. 2003
22. Livermore, David M. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Producing a New Carbapenem-Hydrolyzing Class A β -Lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Dic. 2004, p. 4793–4799 Vol. 48, No.13.
23. A. Torres & Cols. Two decades of Imipenem therapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006) 58, 916–929.
24. Giner Almaraz, s.; Canós cabedo, M. y Ferrer Gómez, C. Meropenem: Un nuevo carbapenem en el arsenal terapéutico. Farm hosp 1995; 19 (2): 109-113.
25. Morales, Ricardo I Ertapenem: Una nueva clase de Carbapenem. Rev Chil Infect 2003; 20 (4): 270–276.
26. Suarez CJ, Kattan JN, Guzmán AM, Villegas MV. Mecanismos de Resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias de prevención. Infectio 2006, 10(2):85-93.
27. Livermore DM. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. Scand J Infect Dis. 1991;78(Suppl.):7-16.

28. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis.* 2002;34:634-40.
29. Hancock RE. The bacterial outer membrane as a drug barrier. *Trends Microbiol.* 1997;5:37-42.
30. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gran negativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:304-10.
31. Nordmann P, Cuzon G, Naas T (2009). "The real threao of *Klebsiella pneumonia* carbapenemase producing bacteria". *Lancet infect Dis.* 9(4):228-236
- 32.. Naas T, Cuzon G, Villegas MV, et al. 82008) "Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla KPC gene". *Antimicrob Agents Chemother.* Apr;52(4):1257-63. Epub2008 Jan 28
33. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Mar; 52(3):1028-33. Epub 2007 Dec 17.
34. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Jul; 30(7):666-71.
35. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Dec; 29(12):1099-106.
36. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatzoglou FC, Papaioannou V, Maraki S, Samonis G, Michalopoulos A. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Nov; 60(5):1124-30. Epub 2007 Sep 20
37. 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; 30(12):1180-5.
38. Secretaria Distrital de Salud de Bogotá. Dirección de Salud Pública. Criterios Diagnósticos de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud a ser utilizados para la notificación al subsistema de vigilancia epidemiológica de IACS en Bogotá. Documento adaptado para Bogotá con base en "CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting" Julio de 2010.
39. Base PASS 2008. Power Analysis and Simple Size System. Hintze Kaysuille, Jerry. 2008
40. Base SAS 9.1.3 Procedures Guide, Second Edition. 2006. ISBN 978 – 1 – 59047 – 754 – 0
41. Charlson ME Pompei P et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis.* 1987; 40: 373-383
42. Charlson M Szatrowski TP et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epi demiol.* 1||994; 47: 1245-1251.
43. Base Reference Manual STATA 11. ISBN 978-1-59718-066-5.

44. Ministerio de Salud. Resolución 8430/93. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Colombia. 1993
45. Matushek MG, Bonten MJ, Hayden MK. Rapid preparation of bacterial DNA for pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2598–2600.
46. Fernandez R, Baigorri F, Navarro G, Artigas A. A modified McCabe score for stratification of patients after intensive care unit discharge: the Sabadell score. *Critical care* 2006; Vol 10 N 6: 1 - 6.

13. ANEXOS

Anexo No.1 Formulario de recolección de la información

**FACTORES ASOCIADOS PARA INFECCIÓN O COLONIZACIÓN
POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE A LOS CARBAPENEMICOS**

| IDENTIFICACION DEL PACIENTE | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|-----------------|----|----------------------|-------------------|------------|---------|---|--|---|
| HCL _____ | | | | | EPS _____ | | | | | |
| NOMBRE _____ | | | | | EDAD (años) _____ | | | | | |
| GENERO | M | 1 | F | 0 | CASO | 1 | CONTROL | 0 | | |
| INDICE DE CHALRSTON | < 3 PUNTOS | | | | 1 | > 3 PUNTOS | | | | 0 |
| USO DE ANTIMICROBIANOS | | | | | | | | | | |
| USO PREVIO DE ANTIBIOTICO INTRAHOSPITALARIO | 1 | SI | 0 | NO | | | | | | |
| TIEMPO DE USO DE ANTIBIOTICO PREVIO AL AISLAMIENTO | | | | | DIAS | | | | | |
| USO PREVIO DE QUINOLONAS | 1 | SI | 0 | NO | | | | | | |
| DIAS DE USO DE QUINOLONAS ANTES DEL AISLAMIENTO | | | | | DIAS | | | | | |
| USO PREVIO DE CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION | 1 | SI | 0 | NO | | | | | | |
| DIAS DE USO DE CEFALOSPORINAS DE 3ERA ANTES DEL AISLAMIENTO | | | | | DIAS | | | | | |
| USO PREVIO DE CEFEPIME | 1 | SI | 0 | NO | | | | | | |
| DIAS DE USO DE CEFEPIME ANTES DEL AISLAMIENTO | | | | | DIAS | | | | | |
| USO PREVIO DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM | 1 | SI | 0 | NO | | | | | | |
| DIAS DE USO DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM ANTES DEL AISLAMIENTO | | | | | DIAS | | | | | |
| USO PREVIO DE CARBAPENEMICOS | 1 | SI | 0 | NO | | | | | | |
| DIAS DE USO DE CARBAPENEMICOS ANTES DEL AISLAMIENTO | | | | | DIAS | | | | | |
| TIPO DE CARBAPENEMICOS UTILIZADO | _____ | | | | | | | | | |
| DISPOSITIVOS MEDICOS | | | | | | | | | | |
| USO DE VENTILACION MECANICA | 1 | SI | 0 | NO | | | | | | |
| DIAS DE VENTILACION MECANICA | | | | | DIAS | | | | | |
| USO DE CATETER CENTRAL | 1 | SI | 0 | NO | | | | | | |
| DIAS DE CATETER CENTRAL | | | | | DIAS | | | | | |
| USO DE NUTRICION PARENTERAL | 1 | SI | 0 | NO | | | | | | |
| ESTANCIA EN LOS SERVICIOS | | | | | | | | | | |
| TIEMPO TOTAL DE ESTANCIA EN UCI | | | | | DIAS | | | | | |
| TIEMPO DE HOSPITALIZACION EN UCI ANTES DEL AISLAMIENTO | | | | | DIAS | | | | | |
| ESTANCIA TOTAL PREVIA AL AISLAMIENTO | | | | | DIAS | | | | | |
| SERVICIO DE HOSPITALIZACION PREVIO AL AISLAMIENTO (72 HORAS) | | | | | | | | | | |
| 1. V.E 2 PISO | | 2. SALUD MENTAL | | 3. GINECOOBSTETRICIA | | | | | | |
| 4. V.E 3 PISO | | 5. CUARTO PISO | | 6. NEUROCIENCIAS | | | | | | |
| 7. QUINTO PISO | | 8. UCI | | 9. NOVENO NORTE | | | | | | |
| 10. NOVENO SUR | | 11. URGENCIAS | | | | | | | | |
| PACIENTE REMITIDO DE OTRA INSTITUCION | 1 | SI | 0 | NO | | | | | | |
| SITIO DE REMISION | _____ | | | | ___ / ___ / 20___ | | | | | |
| AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO | | | | | | | | | | |
| SANGRE | 1 | ORINA | 2 | SHQ | 3 | LB | 4 | | | |
| SECRECIONES | 5 | SANGRE Y PC | 6 | AT | 7 | LP | 8 | | | |
| PUNTA CATETER | 9 | S. TRAQUEAL | 10 | | | | | | | |
| FECHA DEL AISLAMIENTO | ___ / ___ / 20___ | | | | | | | | | |
| BIOTIPO DEL AISLAMIENTO | _____ | | | | | | | | | |
| INTERPRETACION DE CULTIVOS | 1 | COLONIZACION | 0 | INFECCION | | | | | | |
| DESCENLACE | | | | | | | | | | |
| CONDICION FINAL DEL PACIENTE | 1 | VIVO | 0 | MUERTO | | | | | | |
| MORTALIDAD ATRIBUIBLE A INFECCION | 1 | SI | 0 | NO | | | | | | |

