Universidad Surcolombiana

NIT 891.180.084-2

POSTGRADOS MEDICINA INTERNA
ACTA 002 de 2016
SOCIALIZACIÓN TRABAJO DE GRADO

"FACTORES ASOCIADOS A INFECCION EN EL TORRENTE SANGUINEO POR KLEBSSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE A CARBAPENEMICOS".

FECHA: MARTES 26 DE ENERO DE 2016
HORA: 07:00 A.M.
LUGAR: BIBLIOTECA FACULTAD DE SALUD
FACULTAD DE SALUD -USCO

ESTUDIANTE: CARLOS ENRIQUE CONDE MARIN
JHONATTAN BENAVIDES PLAZAS

JURADOS: CLAUDIA MARCELA HERNANDEZ MOJICA
CARLOS ALBERTO ALARCON REYES
CESAR ALBERTO PEREZ

ORDEN DE SUSTENTACIÓN DEL TRABAJO

1. Sustentación oral (40 minutos)
2. Preguntas de los integrantes del jurado (20 minutos)
3. Concepto del jurado (recomendaciones y conclusiones) (15 minutos)

DESARROLLO:

El estudiante realizo la socialización oral del trabajo, conforme al tiempo establecido.
Se realizó la ronda de preguntas de parte de los jurados, siendo estas respondidas oportunamente y satisfactoriamente

Los integrantes del jurado verifican la aplicación de los correctivos solicitados durante el proceso de revisión y evaluación, y proceden a emitir su concepto.

CONCEPTO: Trabajo de Grado Aprobado.

NOTA. Se recomienda continuar con los trámites de revisión de normas ICONTEC, previa a la entrega del documento escrito en biblioteca.

Siendo las 8:00 am se culmina la sustentación.

CLAUDIA MARCELA HERNANDEZ MOJICA
Jurado

Carlos Alberto Alarcón
Médico Internista
y Reumatólogo
R. M. 490 C.C. 10.538.090

CARLOS ALBERTO ALARCON REYES
Jurado

Cesar A. Perez P.
MEDICINA INTERNA
CARDIOLOGIA
R.M. 38

CESAR ALBERTO PEREZ
Juridico

GIOVANNI CAVIDES PEREZ
Coordinador Postgrado Medicina Interna

Neiva, 29 de enero de 2016

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

Los suscritos:

Carlos Enrique Conde Martin, con C.C. No. 1075227769 de Neiva

Jhonattan Benavides Plazas, con C.C. No. 1030527064 de Bogotá

Autores de la tesis y/o trabajo de grado titulado:

Factores asociados a infección del torrente sanguíneo por Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenemicos

Presentado y aprobado en el año 2016 como requisito para optar al título de:

Médico internista;

Autorizamos al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

□□Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.

• Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.

• Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores" , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: _____
CC 1030527064

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: _____
CC: 1075 227 769

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

Nota de aceptación:

Trabajo aceptado
Excelente trabajo.

Firma del presidente del jurado

Cesar A. Perez P.
MEDICINA INTERNA
R.M 371

Firma del jurado

Carlos Alberto Alarcón
Médico Internista
y Reumatólogo
R. M. 490 C.C. 16.538.090

Firma del jurado

Neiva, Enero del 2016.

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Benavides Plazas	Jhonattan
Conde Martin	Carlos Enrique

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Salinas Cortez	Diego Fernando

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Caviedes Perez	Giovanni
Salinas Cortez	Diego Fernando

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Médico internista

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina Interna

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN: 2016** **NÚMERO DE PÁGINAS: 94**

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una **X**):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___ Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros__

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

Microsoft Word

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN *(En caso de ser LAUREADAS o Meritoria)*:

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español	Inglés
1. Klebsiella pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
2. Resistencia	Resistance
3. Carbapenemicos	Carbapenems
4. Bacteriemia	Bacteremia
5. Infección	Infection
6. Torrente sanguíneo	Bloodstream
7. Factor de riesgo	Risk factor

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Introducción

La emergencia de infecciones por Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenemicos (KPRC) se ha convertido en un problema mayor de salud pública.

Metodología

Se realizó un estudio de casos y dos controles en un hospital de tercer nivel, entre los años de 2009 y 2015. Los casos fueron pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por KPRC, se compararon con controles que tenían infecciones sanguíneas por K. pneumoniae sensible a carbapenemicos.

Resultados

Ciento veinte pacientes fueron incluidos en el estudio (40 casos y 80 controles). El análisis multivariado evidencio que las comorbilidades OR: 4.98 (p. 0004), especialmente la combinación hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica OR: 3.23 (p. 0.015), la ventilación mecánica invasiva OR: 3.99 (p. 0.004), el foco abdominal de la bacteriemia OR: 4.32 (p. 0.014), el uso previo de antibióticos como carbapenemicos OR: 4.04 (p. 0.005) y de vancomicina OR: 2.98 (p. 0.033) como factores de riesgo para adquirir infecciones del torrente sanguíneo por KPRC. Se comportaron como factores protectores para la nutrición parenteral OR: 0.23 (p. 0.025) y los pacientes que ingresaron por enfermedades cardiovasculares OR: 0.1 (p. 0.033).

Conclusiones

Los factores de riesgo que posiblemente están relacionados con infecciones del torrente sanguíneo por KPRC, son las comorbilidades, especialmente diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica, la exposición previa a carbapenemicos y vancomicina, al igual que la bacteriemia asociada a infección abdominal y la ventilación mecánica invasiva. La nutrición parenteral se comporta como factor protector

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

INTRODUCTION

Infectious diseases are now the second leading cause of morbidity and mortality worldwide. The emergence of resistant Klebsiella infections carbapenems (KPRC) pneumoniae has become a major public health problem.

METHODOLOGY

A case study and two checks within a tertiary hospital was performed between 2009 and 2015. Cases where patients with bloodstream infections by K. pneumoniae resistant to carbapenems, which were compared with controls who had blood infections K. pneumoniae sensitive to carbapenems.

RESULTS

120 patients were included in the study (40 cases and 80 controls). Our multivariate analysis demonstrate that comorbidities OR: 4.98 (p 0004), especially hypertension, type 2 diabetes and chronic kidney disease OR: 3.23 (p 0.015), mechanical ventilation OR: 3.99 (p 0.004), abdominal source of bacteremia OR: 4.32 (p 0.014), previous use of antibiotics such as carbapenems OR: 4.04 (p 0.005) and vancomycin OR: 2.98 (p 0.033) as risk factors for infections of the bloodstream by KPRC.

Were seen as protective factors parenteral nutrition OR: 0.23 (p 0.025.) And income from cardiovascular disease OR: 0.1 (p 0.033)

CONCLUSIONS

Risk factors are possibly related bloodstream infections by KPRC, with the presence of comorbidities, especially diabetes mellitus, hypertension and chronic kidney disease. Then previous exposure to carbapenems and vancomycin, as bacteremia associated with infection abdominal and invasive mechanical ventilation. The administration of parenteral nutrition acts as a protective factor.

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

APROBACIÓN DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: CLAUDIA MARCELA HERNÁNDEZ MOJICA

Firma:

Cesar A. Perez F.
MEDICINA INTERNA
CARDIOLOGIA
R.M 371

Nombre Jurado: CESAR ALBERTO PÉREZ

Firma:

Carlos Alberto Alarcón
Médico Internista
y Reumatólogo
R.M. 490 C.C. 10.538.090

Nombre Jurado: CARLOS ALBERTO ALARCÓN REYES.

Firma:

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

FACTORES ASOCIADOSAINFECCIÓN EN EL TORRENTE SANGUÍNEO POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE A CARBAPENEMICOS

JHONATTAN BENAVIDES PLAZAS
CARLOS ENRIQUE CONDE MARTIN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2016

FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN EN EL TORRENTE SANGUÍNEO POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE A CARBAPENEMICOS

Grupo de investigación
INFECTOCONTROL.

JHONATTAN BENAVIDES PLAZAS
CARLOS ENRIQUE CONDE MARTIN

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Especialista en Medicina Interna

Asesores

DIEGO FERNANDO SALINAS CORTES
Infectologo

JOHANA VANESA OSORIO PINZON
Medicina Interna, Infectología clínica y Epidemiologia

GIOVANI CAVIEDES PEREZ
Internista, Farmacólogo clínico y Epidemiólogo

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2016

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Enero del 2016.

DEDICATORIA

A nuestras familias por la paciencia, el tiempo no compartido y el apoyo incondicional.

"La Universidad Surcolombiana 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"

CARLOS ENRIQUE
JHONATTAN

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos:

A los asesores, quienes me ofrecieron sus conocimientos y me enseñaron a aplicarlos.

A nuestros docentes quienes a diario fortalecen nuestro espíritu vocacional.

A la Universidad Surcolombiana y Hospital Universitario de Neiva por la oportunidad de progreso.

A todos, Mil Gracias…

CONTENIDO

		Pág.
INTRODUCCION		14
1.	ANTECEDENTES	16
2.	PREGUNTA DE INVESTIGACION	18
3.	JUSTIFICACIÓN	19
4.	MARCO TEÓRICO	21
4.1	GENERO KLEBSIELLA	22
4.1.1	Klebsiella Pneumoniae	22
4.2	CARBAPENÉMICOS	22
4.3	BETALACTAMASAS – CARBAPENEMASAS	23
4.4	TRATAMIENTO DE K. PNEUMONIAE PRODUCTORAS DE ARBAPENEMASA	26
4.5	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS	28
5.	OBJETIVOS	29
5.1	OBJETIVO GENERAL	29
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
6.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	30
7.	DISEÑO METODOLÓGICO	48
7.1	TIPO DE ESTUDIO	48
7.2	POBLACIÓN	48
7.2.1	Criterios de inclusión	48
7.2.2	Criterios de exclusión	48

Pág.

7.2.3	Definición de caso	48
7.2.4	Definición de controles	49
7.3	MUESTREO	49
7.4	UBICACIÓN	49
7.5	CONTROL DE SESGOS Y LIMITANTES	49
7.5.1	Sesgo de medición	49
7.5.2	Sesgo de confusión	50
7.5.3	Sesgo de selección	50
7.6	PERIODO DE ESTUDIO	50
7.7	FUENTE DE INFORMACIÓN	51
7.8	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	51
7.8.1	Instrumento de recolección	51
7.8.1.1	Demográfico	51
7.8.1.2	Clínicos	51
7.8.1.3	Microbiológicos	52
7.8.1.4	Aislamiento actual	52
7.8.1.5	Desenlace	52
7.9	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	52
7.10	PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS	52
8.	DISEÑO ADMINISTRATIVO	54
8.1	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	54
8.2	PRESUPUESTO	54
8.2.1	Humanos	54
8.2.2	Fuentes de financiación	54
9.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	56
9.1	IMPACTO	56
9.2	RIESGO	56
9.3	ALCANCE	56
10.	RESULTADOS	58
10.1	ANÁLISIS BIVARIADO	71
10.2	ANÁLISIS MULTIVARIADO	72

Pág.

11.	DISCUSIÓN	77
12.	CONCLUSIONES	81
13.	RECOMENDACIONES	82
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍCAS	83

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1 Estructura molecular de los antibióticos carbapenemicos 24

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1	Puntos de corte del Clinical and LaboratoryStandardsInstitute (CLSI) para carbapenemicos en enterobacterias	26
Tabla 2	Operacionalización de variables	33
Tabla 3	Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en pesos)	55
Tabla 4	Características generales y antecedentes de la muestra y por subgrupo. Variables generales	60
Tabla 5	Características generales y antecedentes de la muestra y por subgrupo. Variables clínicas	62
Tabla 6	Características generales y antecedentes de la muestra y por subgrupo. Variables de intervención	66
Tabla 7	Características generales y antecedentes de la muestra y por subgrupo. Variables microbiológicas	69
Tabla 8	Características generales y antecedentes de la muestra y por subgrupo. Variables de resistencia	70
Tabla 9	Análisis bivariado para variables de significancia clínica y estadística	72
Tabla 10	Regresión logística para KPRC. Factores de riesgo	73
Tabla 11	Regresión logística para KPC. Factores protectores	74
Tabla 12	Validez y rendimiento del modelo de regresión logística para KPRC	74
Tabla 13	Regresión logística para mortalidad. Factores de riesgo	76

LISTA DE GRAFICAS

Pág.

Grafica 1	Histograma de distribución de la variable edad	58
Grafica 2	Box Plot de distribución de la variable edad	59
Grafica 3	Distribución de la variable sexo	59
Grafica 4	Comorbilidades más frecuentes	61
Grafica 5	Distribución de los diagnósticos realizados al ingreso de los pacientes	63
Grafica 6	Distribución de los pacientes por servicio tratante	64
Grafica 7	Topografía quirúrgica más frecuente de los pacientes intervenidos	65
Grafica 8	Distribución topográfica de la fuente primaria de la bacteriemia	67
Grafica 9	Distribución del uso de antibióticos previos al aislamiento	68
Grafica 10	Poder de discriminación del modelo para mortalidad	73
Grafica 11	Poder de discriminación del modelo para Bacteriemia por KPRC	75
Grafica 12	Análisis sensibilidad – especificidad del modelo para Bacteriemia por KPRC	75

RESUMEN

INTRODUCCION: Las enfermedades infecciosas son en la actualidad la segunda causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La emergencia de infecciones por Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenemicos (KPRC) se convierte en un problema mayor de salud pública.

METODOLOGIA: Se realizó un estudio de casos y dos controles en un hospital de tercer nivel, entre los años de 2009 y 2015. Los casos fueron pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por K pneumoniae resistente a carbapenemicos, los cuales se compararon con controles que tenían infecciones sanguíneas por K pneumoniae sensible a carbapenemicos.

RESULTADOS: 120 pacientes fueron incluidos en el estudio (40 casos y 80 controles). Nuestro análisis multivariado evidencio que las comorbilidades OR: 4.98 (Intervalo de confianza del 95%: 1.67 – 14.87, p. 0004), especialmente la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica OR: 3.23 (IC: 1.26 - 8.30, p. 0.015), la ventilación mecánica OR: 3.99 (IC: 1.55 - 110.27, p. 0.004), el fuente abdominal de la bacteriemia OR: 4.32 (IC: 1.35 – 13.89, p. 0.014), el uso previo de antibióticos como carbapenemicos OR: 4.04 (IC: 1.52 – 10.74, p. 0.005) y de vancomicina OR: 2.98 (IC: 1.09 - 8.14, p. 0.033) como factores de riesgo para adquirir infecciones del torrente sanguíneo por KPRC. Se observaron como factores protectores la nutrición parenteral OR: 0.23 (IC: 0.06- 0.83, p. 0.025) y el ingreso por enfermedades cardiovasculares OR: 0.1 (IC: 0.01 – 0.084, p. 0.033).

CONCLUSIONES: Los factores de riesgo que posiblemente están relacionados con infecciones del torrente sanguíneo por KPRC, son a la presencia de comorbilidades, especialmente diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica, la exposición previa a carbapenemicos y vancomicina, al igual que la bacteriemia asociada a infección abdominal y la ventilación mecánica invasiva. La administración de nutrición parenteral se comporta como factor protector.

Palabras Claves: Klebsiellapneumoniae resistente a carbapenemicos, infección del torrente sanguíneo, carbapenemicos, factor de riesgo.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Infectious diseases are now the second leading cause of morbidity and mortality worldwide. The emergence of resistant Klebsiella infections carbapenems (KPRC) pneumoniae becomes a major public health problem.

METHODOLOGY: A case study and two checks within a tertiary hospital was performed between 2009 and 2015. Cases were patients with bloodstream infections by K.pneumoniae resistant to carbapenems, which were compared with controls who had blood infections K.pneumoniae sensitive to carbapenems.

RESULTS: 120 patients were included in the study (40 cases and 80 controls).Our multivariate analysis demonstrate that comorbidities OR: 4.98 (confidence interval 95%: 1.67 - 14.87, p 0004),especially hypertension, type 2 diabetes and chronic kidney disease OR: 3.23 (CI. 1.26 - 8.30, p 0.015), mechanical ventilation OR: 3.99 (CI. 1.55 - 110.27, p 0.004), abdominal source of bacteremia OR: 4.32 (CI. 1.35 - 13.89, p 0.014), previous use of antibiotics such as carbapenems OR: 4.04 (CI: 1.52 - 10.74, p 0.005) and vancomycin OR: 2.98 (CI. 1.09 - 8.14, p 0.033) as risk factors for infections of the bloodstream by KPRC.

Were seen as protective factors parenteral nutrition OR: 0.23 (CI 0.06- 0.83, p 0.025.) And income from cardiovascular disease OR: 0.1 (CI: 0.01 to 0084, p 0.033.).

CONCLUSIONS: Risk factors that are possibly related bloodstream infections by KPRC, are the presence of comorbidities, especially diabetes mellitus, hypertension and chronic kidney disease, previous exposure to carbapenems and vancomycin, as bacteremia associated with infection abdominal and invasive mechanical ventilation. The administration of parenteral nutrition acts as a protective factor.

Key words. Klebsiellapneumoniaecarbapenemase, bacteremia, bloodstream infection, carbapenems, risk factor.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas son en la actualidad la segunda causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, solo antecedidas por las patologías cardiovasculares, siendo una importante causa de hospitalización. A partir del descubrimiento de la terapia antibiótica y el desarrollo de métodos diagnósticos en infectología, se han mejorado los resultados clínicos al dotar al médico de herramientas para el manejo adecuado, reduciendo así la mortalidad por dichas patologías y modificando de forma impresionante la historia natural de las enfermedades infectocontagiosas, generando un aumento de la expectativa de vida[1].

Con el surgimiento de la terapia hospitalaria en conjunto con el uso de antibióticos, la evolución y el desarrollo esperable de la selección natural, se han generado sofisticados mecanismos de resistencia bacteriana, los cuales han disminuido la eficacia de la terapia antimicrobiana, convirtiéndose en los últimos años en un desafío médico y en el mayor reto de la investigación farmacéutica hoy en día.

Es de esperarse que la mayor concentración de microorganismos resistentes se encuentre en el área hospitalaria, por lo que el término de infección nosocomial se volvió común([2]. Posteriormente, el uso de antibióticos fuera del ámbito hospitalario provoca el mismo fenómeno en el exterior, por lo que el término“nosocomial” se hace obsoleto y se debe ampliar a infecciones asociadas al cuidado de la salud[3], involucrando también a toda aquella intervención que provoque cambios en el microambiente del individuo y lo exponga a gérmenes seleccionados con mecanismos de resistencia específicos.

A medida que las bacterias y sus mecanismos de resistencia han evolucionado a la par con la aparición de nuevos antibióticos, han cambiado las características de los síndromes que producen, asociándose a una mayor mortalidad, estancias hospitalarias prolongadas y a elevados costos en la atención[4,5]. Este fenómeno ocurre por igual en bacterias Gram positivas como en Gram negativas.

La etiología de las infecciones intrahospitalarias se ha modificado en los últimos años; en un principio fue dominado por los organismos Gram positivos que se asociaban a malos hábitos en la atención en salud (ausencia de lavado de manos, uso extendido de dispositivos y colonización de los pacientes y personal de salud), ahora encontramos un aumento de la frecuencia de bacterias Gram negativas, llegando a causar algo más del 30% de infecciones nosocomiales[6]. La bacteriemia nosocomial es una importante entidad intrahospitalaria, la cual se

asocia a alta morbilidad y mortalidad que puede llegar hasta el 48%[7]. Las bacterias Gram negativas que causan la mayoría de estas infecciones son del genero de las *Enterobacteriaceae* de las cuales la *Klebsiellapneumoniae*(*K. pneumoniae*) tiene gran importancia ocupando el segundo lugar luego de *EscherichiaColi*(*E. coli*).Ya desde el año 1997 se describió la resistencia a carbapenémicos en *K pneumoniae*, los cuales son los antibióticos de primera elección en el tratamiento de bacterias Gram negativas con altos niveles de resistencia antibiótica[8]. Esta realidad no es ajena a nuestro medio, con aislamientosmicrobiológicosde *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemicos confirmados desde el año 2006[9] y actualmente logrando aislamientos locales de *K. pneumoniae* con este perfil de resistencia hasta enel 9% (boletín institucional de resistencia).

Este trabajo pretende identificar mediante un estudio de casos y controles los factores de riesgo para adquirir *K. pneumoniae* resistente a carbapenemicos (KPRC) en un Hospital Universitario, para posteriormente poder ser implementado en un conjunto de medidas que permitan la prevención y detección temprana de la población a riesgo.

1. ANTECEDENTES

Las bacterias Gram negativas se caracterizan por tener múltiples mecanismos de resistencia y usarlos de forma simultánea, esto ha generado que cada vez sea más difícil encontrar el antibiótico adecuado para este tipo de microorganismos. Ante este hecho, es fundamental el control de brotes y la prevención de este tipo de infecciones[10].

A partir de la introducción de los antibióticos carbapenemicos, como los medicamentos de elección para el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEEs)[11], empezaron a aparecer los primeros reportes de carbapenemasas en bacterias como pseudomona y serratia[12,13]. A partir de 1990 comenzaron los sucesivos reportes de resistencia a carbapenemicos en *K. pneumoniae*(14). En Colombia Villegas y cols, en 2005 encontraron dos aislamientos de *K. pneumoniae* con este perfil de resistencia[9].

Luego de estos reportes, en donde se encontró una dificultad para elegir una terapia antimicrobiana efectiva y ante la elevada mortalidad de estas infecciones, especialmente aquellas que cursaban con bacteriemia[15], se generó la necesidad de encontrar factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones por gérmenes como KPRC. Desde 2007 empezó el interés mundial por publicar estudios de casos y controles; inicialmente Falagas y cols publicaron una serie con 106 pacientes, encontrando una mortalidad similar entre las cepas resistentes y las susceptibles a los carbapenemicos. Dentro de los factores asociados al desarrollo de las infecciones por gérmenes resistentes se encontraron la exposición previa a antimicrobianos, resaltando entre el análisis multivariado como factores de riesgo independientes el uso penicilinas antipseudomona y quinolonas. Además encontraron una asociación estadísticamente significativa con la estancia en unidad de cuidado intensivo (UCI), ventilación mecánica, traqueostomía y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)[16].

Posteriormente Schwaber y colaboradores publicaron ese mismo año un estudio en donde resaltan la diferencia en mortalidad, del 44% para las infecciones por KPRC vs 12.5% encontrada en las infecciones por Klebsiella sensibles. Además se encontró como factor de riesgo independiente el pobre estado funcional previo [17].

En otras publicaciones como las de Hussein, Patel y cols se encontró una mayor mortalidad entre los pacientes con cepas resistentes y dentro de los factores de

riesgo independientes asociados a la presencia de infecciones resaltan la exposición previa a antibióticos, especialmente quinolonas y carbapenemicos, estancia en UCI y ventilación mecánica [18,19]. En 2011 Dandan y cols, reportan un estudio casos y controles de infección nosocomial por KPRC, definiendo en el análisis multivariado como factores de riesgo independientes la admisión a UCI, exposición previa a carbapenemicos y glicopeptidos[20].Para el año 2012 el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, recomienda realizar un control estricto de las infecciones por KPRC y elaborar estudios locales para conocer la epidemiologia autóctona; Linares Miranda encontró en Colombia datos similares a los arrojados en los estudios previos[21].

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

Por lo anteriormente expuesto nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los factores asociadosa infección del torrente sanguíneo por *Klebsiellapneumoniae* con perfil fenotípico de resistencia a carbapenemicos en el Hospital Universitario de Neiva entre los años 2009 al 2015?

3. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades infecciosas siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, luego de las patologías cardiovasculares, generando elevados costos derivados de la atención en salud. Una vez se descubrieron los primeros antibióticos y se masifico su uso, aparecieron los primeros brotes de resistencia tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas, el principalmente en *Staphylococcusaureus* (*S. aureus*), las enterobacterias y pseudomona, respectivamente.

A partir de la aparición de nuevos mecanismos de resistencia, la industria farmacéutica fue creando nuevas moléculas antimicrobianas, hasta llegar al grupo de los carbapenemicos, antibióticos capaces de destruir una gran cantidad de bacterias e incluso aquellas que contaban con sofisticados mecanismos de resistencia, como las betalactamasas, bombas de expulsión, modificación del sitio diana o cierre de porinas, entre otros.

Sin embargo como era de esperarse, las bacterias empezaron a producir enzimas capaces de destruir a los carbapenemicos. Inicialmente en bacterias como pseudomona y serratia, este tipo de betalactamasas conocidas como carbapenemasas se fueron expandiendo entre otro tipo de bacterias, hasta que a partir de 1990, se empiezan a publicar los primeros registros de este tipo de resistencia en *K.pneumoniae*. Existen además otros mecanismos de resistencia a carbapenemicos como son las bombas de eflujo y alteración en los canales de membrana, que permiten a la bacteria sobrevivir ante la exposición antibiótica. Colombia, que no es ajena a esta realidad, reporta desde el 2005 los primeros aislamientos de KPRC.

Gran parte de los problemas de resistencia bacteriana se viven dentro del contexto hospitalario, sin embargo el perfil ha cambiado, dado por la aparición de gérmenes resistentes en pacientes con condiciones especiales, como atención en clínica de heridas, realización de hemodiálisis y hospitalizaciones recientes, generando un nuevo grupo de patologías infecciosas conocidas como infecciones asociadas al cuidado de la salud.

La etiología de las infecciones intrahospitalarias o asociadas al cuidado de la salud ha cambiado durante el tiempo; inicialmente los gérmenes Gram positivos eran los más importantes, virando más recientemente a un perfil en donde las bacterias Gram negativas toman un papel protagónico, convirtiéndose actualmente en la

principal fuente de este tipo de infecciones. Las infecciones del torrente sanguíneo o bacteriemias conllevan a una elevada tasa de morbilidad, mortalidad y costos.

Según los datos epidemiológicos del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, las bacteriemias primarias o secundarias por *K. pneumoniae* ocupan el primer lugar en pisos, Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) y el tercer lugar en urgencias. A partir de esos aislamientos encontramos que alrededor del 10% (3 – 18%) de esas *K. pneumoniae* tienen resistencia a algún carbapenemico, con oscilaciones dependiendo del servicio, siendo tan elevadas como el 18% en UCI.

Este trabajo pretende identificar mediante un estudio de casos y controles, los factores de riesgo asociados para adquirir*K. pneumoniae*resistente a carbapenemicos(KPRC) en un Hospital Universitario de tercer nivel, con el fin de implementar un conjunto de medidas que permitan la prevención y detección temprana de la población a riesgo, generando un impacto en morbilidad, mortalidad y costos.

4. MARCO TEÓRICO

En los últimos años se ha presentado un incremento progresivo de la resistencia antimicrobiana por parte de las enterobacterias[1], provocando un aumento de la morbilidad, mortalidad y de los costos de la atención de los pacientes.

En 1928 la penicilina fue descubierta por parte de Sir Alexander Fleming, desde entonces ha ocurrido el desarrollo de múltiples antibióticos y por ende de resistencia bacteriana. En 1965 se reportó por primera vez la presencia de cepas de *E.coli* resistentes a la ampicilina, una penicilina semisintética de amplio espectro. Estas bacterias expresaban enzimas conocidas como betalactamasas, las cuales hidrolizaban el 4 átomo del anillo común de los beta – lactámicos. Actualmente este es el mecanismo principal de resistencia de las bacterias Gram negativas a esta familia de antibióticos[15].

En 1980 con la obtención de un derivado estable de la tienamicina, conocido como imipenem, se crea un nuevo grupo de betalactámicos, los cuales ofrecían un cubrimiento de amplio espectro y una estabilidad frente a las betalactamasas, designándose como los antibióticos de elección en infecciones por bacterias resistentes[22].

Como era de esperarse el desarrollo de nuevos antibióticos inevitablemente se acompaña de nuevos mecanismos de resistencia por parte de las bacterias; ya en 1990 se reportan las primeras carbapenemasas en cepas de pseudomona y serratia, pero solo hasta 1999 se evidencio el mecanismo de resistencia en *K.pneumoniae*[8]. Desde entonces ha ocurrido una distribución mundial de cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas, que se convierten en un reto clínico por las pocas opciones terapéuticas[23]. En Colombia Villegas y cols, en 2005 encontraron dos aislamientos de *K. pneumoniae* con este perfil de resistencia[9].

La definición actual de enterobacteria productora de carbapenemasa (CRE) es aquella que no es susceptible a los siguientes carbapenémicos: ertapenem, doripenem, meropenem o imipenem y que además resistentes a todas las cefalosporinas de tercera generación testeadas usualmente como ceftriaxona, cefotaxime y ceftazidima[22].

4.1 GENERO KLEBSIELLA

Existen tres especies del genero Klebsiella que causan patologías en los humanos, la *K. pneumoniae, oxytoca y granulomatis*, teniendo en cuenta dos subespecies no fermentadoras de la primera como la *K.ozaenae* y la *rhinoscleromatis*. Estas bacterias se caracterizan por fermentar la lactosa, con excepción de las dos últimas bacterias, por formar colonias mucoides y no tener movilidad[22].

4.1.1 *Klebsiella Pneumoniae*. La *K. pneumoniae* es un patógeno importante para el ser humano, de predominio nosocomial, capaz de colonizar y crear infecciones en el aparato respiratorio, del tracto urinario, tejidos blandos, torrente sanguíneo, vía biliar, peritonitis e incluso meningitis.

El principal factor de virulencia es su capsula de polisacáridos que le permite la formación de las colonias mucoides e inhibe la fagocitosis. Existen 70 variedades antigénicas de las cuales las más relevantes son la K1 y la K2. Además la *K. pneumoniae* cuenta con fimbrias tipo 1, que le permiten mayor adherencia a las células del huésped. También cuenta como las demás enterobacterias con los lipopolisacaridos (LPS)[22].

La *K. pneumoniae* es resistente a la ampicilina gracias a la presencia del gen cromosómico que codifica a la beta – lactamasa especifica de penicilina. Frecuentemente la bacteria también se caracteriza por llevar plásmidos que codifican Beta – Lactamasas de espectro extendido limitando el uso de antibióticos de primera línea.

4.2 CARBAPENÉMICOS

En 1976 se descubre la tienamicina, un derivado de la bacteria *Streptomycescattleya*, la cual abrió una nueva era para los beta – lactámicos no tradicionales[15]. En 1980 se logró obtener un derivado estable de la tienamicina, conocido como imipenem, el cual ofrecía un cubrimiento de amplio espectro en contra de Gram positivos, enterobacterias, pseudomona y especies de bacteroides. El imipenem es sustrato de la dehidropeptidasa renal tipo I (DHP -I), por lo que debe administrarse con un inhibidor como la cilastatina. El meropenen, doripenem y ertapenem, son derivados B1 metil, 2 tiopirrolidinil de la tienamicina, por lo que no son degradados por la DHP –I [22].

La nueva familia de antibióticos se caracterizaba por el reemplazo de un átomo de sulfuro de la estructura de la penicilina por un átomo de carbono, de ahí el nombre de carbapenémicos. Este cambio estructural les confiere la capacidad de evitar la hidrólisis por parte de las betalactamasas. Fue así como en el año 2000 se designaron a los carbapenémicos como primera línea para las infecciones por gérmenes con beta lactamasas de espectro extendido (BLEEs) [23].

Existen 4 mecanismos de resistencia: 1. Producción de beta – lactamasas que hidrolizan los carbapenémicos. 2. Disminución de la permeabilidad debido a la ausencia de la OprD en bacterias Gram negativas. 3. Bombas de eflujo en la membrana externa de los Gram negativos. 4. Producción de proteínas de unión a penicilinas (PBP) alteradas o con baja afinidad[24]. Usualmente las bacterias emplean varios mecanismos de resistencia [22].

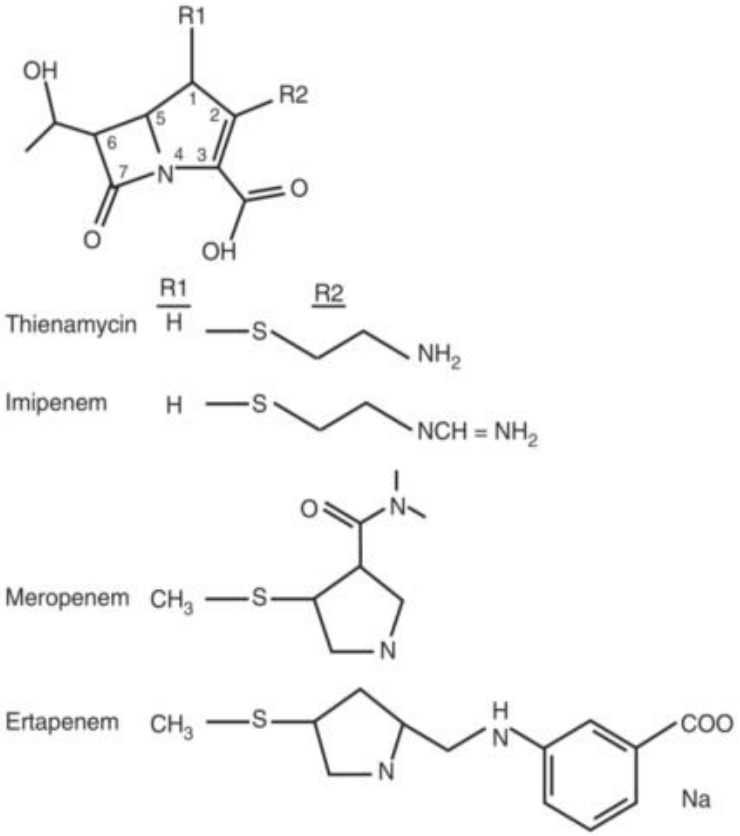
Desde su descubrimiento, los carbapenémicos han sido el último escalón antibiótico en el manejo de infecciones nosocomiales o por gérmenes resistentes, pero la aparición de cepas resistentes genera fracasos terapéuticos y un importante aumento de la mortalidad de estos pacientes.

Actualmente hay aprobados 4 carbapenémicoslos Estados Unidos de América (USA), ertapenem, doripenem, meropenem e imipenem (figura 1). El panipenem solo está aprobado en China, Japón y Corea del Sur.

4.3 BETALACTAMASAS – CARBAPENEMASAS

En 1965 se reportó la primera betalactamasa, activa contra la ampicilina, conocida como TEM – 1. La segunda betalactamasa descrita fue en una cepa de K. pneumoniae, caracterizada por un enlace sulfhidrilo, por lo que se denominóSHV – 1. Desde entonces se han descrito múltiples familias y tipos de betalactamasas, en el 2009 ya se habían tipificado 890 secuencias proteicas[15].

Figura 1. Estructura molecular de los antibióticos carbapenemicos.



Fuente : Henry F. Chambers, Carbapenems and Monobactams, Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. – 2009

Las betalactamasas se clasifican usualmente según su estructura básica. La clasificación más empleada es la de Ambler que divide las enzimas en 4 grupos: A, B, C y D. Las enzimas de la clase A incluyen las TEMs, SHVs, CTX – Ms y las KPCs. Las tipo B son las metalo - betalactamasas, las cuales son diferentes al resto de enzimas por requerir iones de Zinc para la hidrólisis, las clase C incluyen enzimas tipo AmpC. En las tipos D encontramos las oxaxilinasas como la OXA – 1 del Acinetobacter[25].

Actualmente se han descrito tres grupos de enzimas en las enterobacterias que hidrolizan a los carbapenémicos, las metalobetalactamasas (MBLs), las Serincarbapenemasas, incluidas las Klebsiellapneumoniaecarbapenemasas (KPCs) y las betalactamasas tipo Oxa[8]. Las MBLs se caracterizan por la hidrólisis de penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, no tiene acción en contra del aztreonam, es frecuente en bacterias Gram negativas y es la más prevalente en *P.*

aeruginosa. Las KPCs que inicialmente se descubrieron en cepas de *K. pneumoniae*, actualmente tiene distribución a otras enterobacterias como *E. coli*, *K.oxytoca*, especies de Enterobacter, Citrobacter y Proteus. Estas enzimas se caracterizan por emplear serina en la hidrólisis del anillo betalactámico y hasta el momento se han tipificado 12 variantes[26]. Las carbapenemasas tipo Oxa, se han descrito principalmente en *Acinetobacterbaumannii*yenterobacterias como *K. pneumoniae, E. coli y E. cloacae*, incluye un grupo heterogéneo de más de 100 enzimas. En enterobacterias se ha identificado predominantemente la Oxa 48, con susceptibilidad variable a los carbapenémicos[27].

A partir de los reportes iniciales de las enterobacterias resistentes a carbapenemicos (ERC), con el paso de los años se ha documentado un incremento progresivo de la prevalencia de este tipo de microorganismos. En estadísticas recientes de países como Estados Unidos, se encontró un aumento de la proporción de ERC pasando del 1.2% para el año 2001 al 4.2% en el 2011, usualmente relacionadas con infecciones asociadas al cuidado de la salud. Además se documentó un incremento superior de resistencia a carbapenemicos en el género *Klebsiellaspp*, del 1.6% paso al 10.4%, lo cual también es esperado en otras regiones como Europa, Asia y Suramérica[28].

Las KPCs usualmente son débilmente inhibidas por el ácido clavulánico y el tazobactam, pero con poca utilidad clínica debido a que las bacterias positivas para KPC generalmente tienen otro tipo de betalactamasas como oxacilinasas y cefalospiranasas[29].

Existe una dificultad para la detección de las KPCs mediante los test de rutina, debido a que las carbapenemasas tienen la capacidad de hidrolizar todos los betalactámicos disponibles, estas destruyen a las oximino – cefalosporinas de espectro extendido como la ceftriaxona, ceftazidima o cefotaxime y frecuentemente son confundidas con BLEEs. Otro hallazgo microbiológico es la susceptibilidad variable a las cefamicinas y los falsos reportes de sensibilidad a los carbapenémicos[30].

Para el reporte de resistencia completa a carbapenémicos usualmente se requieren dos mecanismos de resistencia, por lo tanto hallazgos de sensibilidad intermedia a ertapenem con MIC por encima de 0.25 mcg/ml o de Imipenem/meropenem con MIC entre 2 – 4 mcg/ml, nos llevan a sospechar la posibilidad de una KPC. Actualmente se considera al ertapenem como el marcador más importante de carbapenemasas, con una sensibilidad del 90%, con reportes de un valor predictivo positivo del 74% y 99,2% de especificidad para la detección de KPC[15].

Cuando hay sospecha de KPC, se puede realizar el Test de Hodge modificado el cual tiene una sensibilidad cercana al 100% para la detección de la enzima, pero no logra diferenciar entre las KPC y la hiperproducción de AmpC. El test consiste en probar un disco de meropenen o ertapenem en un agar Mueller – Hinton, comparando el patrón de la bacteria sospechosa frente a la cepa de *E. coli* 25922. En caso de un Test positivo se debe realizar una prueba de Reacción de Cadena de la Polimerasa (PCR) en busca del gen Bla – KPC(26).

En enero de 2012 el Clinical and LaboratoryStandardsInstitute (CLSI) modifico los puntos de corte de lasconcentraciones mínimas inhibitorias (MICs por sus siglas en inglés) (tabla 1)[31], con el fin de detectar las cepas de ERC, evitando el uso del test de Hodge, pero estos aún no han sido implementados debido al retraso por parte de laFood and DrugAdministration(FDA), en la adopción de las nuevas indicaciones[14].

Tabla 1. Puntos de corte del Clinical and LaboratoryStandardsInstitute (CLSI) para carbapenemicos en enterobacterias.

Agente	Puntos de corte previos de la MIC* (mcg/mL)			Puntos de corte actuales de la MIC* (mcg/mL)		
	Sensible	Intermedio	Resistente	Sensible	Intermedio	Resistente
Doripenem	-	-	-	≤1	2	≥4
Ertapenem	≤2	4	≥8	≤0.5	1	≥2
Imipenem	≤4	8	≥16	≤1	2	≥4
Meropenem	≤4	8	≥16	≤1	2	≥4

*MIC: concentración mínima inhibitoria

Fuente: Modificada de Cockerill, F. R., & Clinical and Laboratory Standards Institute. (2012). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement;[... provides updated tables for... M02-A11 and M07-A9].NationalCommitteeforClinicalLaboratoryStandards

4.4 TRATAMIENTO DE K. PNEUMONIAE PRODUCTORAS DE ARBAPENEMASA

El papel de los carbapenémicos en el manejo de las infecciones por KPC es controversial, hay estudios de laboratorio en los cuales con dosis elevadas se alcanzan MICs por encima de 16 mcg/ml, de forma transitoria, con mejores resultados para el doripenem[32].

Dentro de las pocas opciones de tratamiento se encuentra la tigeciclina, aminoglucosidos, fosfomicina y polimixinas[33]. En una serie de 96 pacientes, se encontró que el 90% de las cepas eran susceptibles a polimixina y el 100% a tigeciclina[34]. En otra publicación de 2008 en donde se captaron 106 cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas alrededor del mundo, se evidencio una tasa de sensibilidad in vitro del 100% para tigeciclina, 88.1% para polimixina B, 73% para amikacina y tan solo el 37.5% para imipenem[35].

A pesar de los reportes de sensibilidad in vitro, son escasos los reportes en cuanto a la eficacia clínica de la tigeciclina, ya que se ha empleado principalmente en infecciones intraabdominales, muchas veces en combinaciones y con terapias prolongadas. Incluso no se recomienda el uso de tigeciclina en bacteriemia ni infecciones del tracto urinario, debido a las pobres concentraciones en esos sitios, los reportes de fallo terapéutico y el aumento de la mortalidad[36].

En cuanto a las polimixinas (polimixina B y Colistina) son antibióticos que aparecen como una opción efectiva pero que se caracterizan por alta nefro y neurotoxicidad[33]. Se han empleado usualmente en combinación frente a bacterias multirresistentes como Acinetobacter[20]. Una opción menos toxica es la colistina inhalada que aparece como una opción para el manejo de la neumonía[37].

Se han utilizado nuevos inhibidores de betalactamasas como el Avibactam, con mejoría de las MICs in vitro de betalactámicos como cefotaxime, ceftazidima, piperacilina y aztreonam, logrando incluso MIC por debajo de 2 mcg/ml en cepas KPCs[38]. Se han realizado estudios in vitro de combinaciones de antibióticos, como polimixina B, doripenem y rifampicina, con mejoría en las tasas de resistencia de las cepas KPC[39]. Se han probado en modelos animales la combinación de carbapenémicos como doripenem y ertapenem, con una mayor eficacia de la combinación con respecto a los antibióticos solos[40].

La terapia combinada ofrece una menor tasa de fracaso terapéutico, estimada en un 25% versus el 49% comparado a los esquemas con un solo antibiótico, son igualmente efectivas las combinaciones de polimixina mas carbapenémico, polimixina mas tigeciclina o polimixina mas aminoglucosido[41].

En cuanto a infecciones del torrente sanguíneo por parte de las CRE, estas tienen mayor mortalidad con respecto a otros sitios, alcanzando el 72% en comparación con el 22%. En algunos estudios el tracto urinario es el sitio con mayor número de aislamientos de Klebsiella – KPC, sujetos al uso de catéteres vesicales como factor de riesgo[33].

A pesar de los estudios in vitro, las series de casos, aún faltan ensayos clínicos con una adecuada metodología, para determinar la efectividad de cada una de las opciones de tratamiento para las infecciones por cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas.

Actualmente el objetivo es evitar las infecciones por parte de bacterias multirresistentes, incluidas las CRE, mediante las 8 indicaciones emitidas por la guía del CDC como lo es el lavado de mano, el aislamiento de contacto a los pacientes colonizados o infectados, el entrenamiento al personal de salud, el uso adecuado de dispositivos invasivos, la creación de áreas específicas de aislamiento, la notificación oportuna por parte de los laboratorios, la búsqueda activa de CRE y los programas de uso adecuado de los antibióticos[22].

4.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS

Luego de los reportes iniciales de las infecciones por cepas de Klebsiellapneumoniae resistentes a carbapenémicos (CRKP) y ante la dificultad para elegir una terapia antimicrobiana efectiva, con una elevada mortalidad, especialmente en aquellos pacientes que cursaban con bacteriemia[42], se generó la preocupación por encontrar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones por este tipo de gérmenes. Desde 2005 empezó el interés mundial por publicar estudios de casos y controles, encontrando que la exposición previa a carbapenemicos se convertía en el factor de riesgo relevante para adquirir este tipo de infecciones[43].

Luego sucesivos reportes encontraron que la exposición previa a antimicrobianos, resaltando entre el análisis multivariado como factores de riesgo independiente el uso penicilinas antipseudomona y quinolonas. Además se evidencio una asociación estadísticamente significativa con la estancia en unidad de cuidado intensivo (UCI), ventilación mecánica, traqueostomía, exposición a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, glicopeptidos y polimixina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pobre estado funcional previo, alteración del estado de conciencia neutropenia y enfermedad grave[16-20,44].

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar cuáles son los factores de riesgo asociados para adquirir una infección del torrente sanguíneo por *Klebsiellapneumoniae* con fenotipo de resistencia a antibióticos carbapenemicos un Hospital Universitario de tercer nivel en Neiva - Huila.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar la población con aislamiento en sangre de *Klebsiellapneumoniae*.

Caracterizardemográficamentela población con aislamiento en sangre de *Klebsiellapneumoniae* con fenotipo de resistencia antibióticos carbapenemicos.

Caracterizar el perfil de fenotipo de resistencia de los aislamientos de *Klebsiellapneumoniae* con resistencia a antibióticos carbapenemicos.

Identificar los factores de riesgo asociados los diagnósticos y condiciones previas de los pacientes, antecedentes de hospitalización, tiempo de estancia, procedimientos invasivos y no invasivos en la población.

Identificar la localización anatómica del origen de la bacteriemia por *Klebsiellapneumoniae* con fenotipo de resistencia antibióticos carbapenemicos.

Identificar los esquemas antimicrobianos utilizados previo al aislamiento y posterior a este.

Describir la mortalidad global asociada a la infección del torrente sanguíneo por *Klebsiellapneumoniae* con fenotipo de resistencia antibióticos carbapenemicos.

6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Las siguientes son las definiciones de las variables a estudiar:

Edad: El número de años desde el nacimiento del paciente hasta el día del aislamiento.

Género: describe si el paciente es femenino o masculino

Fecha de ingreso: Fecha del día de ingreso a la institución en la cual se realiza el aislamiento.

Fecha de aislamiento: Fecha en la cual se toma la muestra de hemocultivo en el que se logra el primer aislamiento por parte del laboratorio.

Fecha de egreso: Fecha en la cual se termina la hospitalización sea por egreso, traslado o muerte.

Servicio tratante: Servicio principal encargado del manejo y cuidado del paciente durante su hospitalización.

Diagnósticos de ingreso: Se determinó recolectar los primeros 4 diagnósticos por los cuales el paciente fue hospitalizado.

Comorbilidades: Se identifican las enfermedades crónicas previas a la hospitalización.

Hospitalizaciones previas: Se determinara si hay registro sobre hospitalizaciones previas y el tiempo transcurrido en meses desde el último egreso hasta 3 meses.

Días de estancia hospitalaria total: Días desde el ingreso a hospitalización hasta el egreso, traslado o muerte del paciente.

Días desde el ingreso hasta el aislamiento: Se realizara el cálculo en días desde el ingreso hasta el reporte del cultivo positivo para la *Klebsiellapneumoniae* resistente a carbapenemicos. Se hace una distinción especial con la unidad de cuidado intensivo (UCI) y otras unidades especiales.

Procedimientos quirúrgicos: Se determinara si se realizaron procedimientos quirúrgicos mayor eso procedimientos quirúrgicos menores.

- **Cirugía Mayor.** Hace referencia a los procedimientos quirúrgicos más complejos, con más riesgo, frecuentemente realizados bajo anestesia general o regional (anestesia epidural, lumbar o espinal) y asistencia respiratoria, comportando habitualmente cierto grado de riesgo para la vida del paciente o de grave discapacidad y en la que tanto la preparación para la misma, excepto en la cirugía de emergencia, como su recuperación puede tomar varios días o semanas. Cualquier penetración de la cavidad corporal (cráneo, tórax, abdomen o extensas cirugías de extremidades.) es considerada una Cirugía Mayor.

- **Cirugía Menor.** Es la práctica de procedimientos quirúrgicos terapéuticos y/o diagnósticos de baja complejidad, generalmente de corta duración, que tienen bajo riesgo y tras los que no son esperables complicaciones postquirúrgicas significativas, realizados sobre tejidos superficiales y/o estructuras fácilmente accesibles, bajo anestesia loco regional, con un período mínimo de observación postoperatoria.

Las patologías más habituales que se tratan con cirugía menor son: uña encarnada, drenaje o desbridamiento de infecciones de la piel, abscesos, forúnculos o panadizos, exéresis de hidroadenitis crónica, quistes sebáceos, lipomas, verrugas, quistes epidérmicos, fibromas, papilomas y moluscos, queratosis seborreica, tumores epidermoides, cuerpo extraño, úlceras, abscesos, paroniquias, exéresis de la uña, reconstrucción de heridas, desbridamientos de heridas, quemaduras, úlceras o tejidos desvitalizados, entre otras.

Dispositivos insertables: Hace referencia a cualquier dispositivo que se introduce dentro del cuerpo del paciente previo al aislamiento, entre ellos se incluye sonda vesical, catéter venoso, sonda nasogástrica, gastrostomía, toracostomia y ventriculostomia.

Terapia transfusional: Se determinara si hubo transfusión y el tipo de hemoderivado que fue usado en el paciente previo al aislamiento.

Ventilación mecánica: Se describirá si el paciente recibió ventilación mecánica invasiva y/o no invasiva previo al aislamiento.

Soporte nutricional: Se documentara si el paciente recibió nutrición enteral y parenteral previo al aislamiento.

Fuente infecciosa: Según el concepto del servicio tratante se determinara la posible fuente de la bacteriemia; Si no hay fuente, se considerará primaria. Entre las posibles causas se encuentra la neumonía ya sea adquirida en la comunidad o asociada al cuidado de la salud; infección del tracto urinario o por compromiso del sistema nervioso central, etc.

Valor más bajo de neutrófilos: Hace referencia al valor absoluto de neutrófilos más bajo previo al aislamiento.

Antibióticos previos usados: Se describirá el nombre de los antibióticos usados previo al aislamiento.

Esquema antibiótico usado: Se describirán los antibióticos que fueron empleados para tratar la infección por la *Klebsiellapneumoniae* resistente a carbapenemicos.

Mortalidad 30 días o egreso: se describe si el paciente está vivo o muerto a los 30 días. Si egreso previamente se denotara como vivo.

Tabla 2. Operacionalización de variables.

Variable	Tipo	Escala	Indicador.	Niveles	Descripción	Fuente
Edad	Cuantitativa – Discreta	Numérica	Años	0-100	Edad del paciente al momento de la atención.	Historia clínica
Genero	Categórica– Nominal	Dicotómica	Genero	Masculino - Femenino	Genero del paciente en su documento de identidad.	Historia clínica
Servicio tratante	Categórica– Nominal	Múltiple	Servicio	MI CxGen GO Uro NeuroCx UCI- UCI G/O ClinicaHx	Servicio principal tratante y responsable de la atención	Historia Clínica
Diagnósticos de ingreso	Categórica - Nominal	Múltiple	CIE-10	Códigos	Códigos de atención al ingreso	Historia Clínica

Comorbilidades	Categórica - Nominal	Múltiple	Enfermedad	HTA DM ERC EPOC HIV ECV ICC ONCO REUMA	Comorbilidades del paciente al ingreso	Historia clínica
Hospitalizaciones previos	Cualitativa - Nominal	Dicotómica		Si - No	Antecedente de hospitalizaciones previas a la hospitalización actual	Historia clínica
Tiempo de última hospitalización.	Cuantitativa - Discreta	Numérica	Meses	0-100	Tiempo en meses desde la última hospitalización.	Historia clínica.
Unidades especiales	Categórica - Nominal	Múltiple	Unidades	Hos UCI Heridas Infect	Lugar de estancia hospitalaria previo al aislamiento.	Historia Clínica
Días de Estancia hospitalaria totales	Cuantitativa - Discreta	Numérica	Días	0-365	Fecha desde el ingreso hasta el egreso	Historia Clínica

Días de Estancia hospitalaria aislamiento	Cuantitativa - Discreta	Numérica	Días	0-365	Fecha desde el ingreso hasta el Aislamiento microbiológico	Historia Clínica
Días de estancia UCI hasta aislamiento	Cuantitativa - Discreta	Numérica	Días	0-365	Fecha desde el ingreso a UCI hasta Aislamiento microbiológico	Historia Clínica
Procedimientos quirúrgicos	Cualitativa - Nominal	Dicotómica	realizado o no	Si No	Procedimientos quirúrgicos realizados en la hospitalización previo al aislamiento	Historia clínica.
Tipo de Procedimientos.	Categórica - Nominal	Dicotómica	Cirugía	Mayor - Menor	Tipo de procedimiento quirúrgico realizado previo al aislamiento.	Historia clínica.
Procedimientos quirúrgicos realizados	Categórica nominal	Múltiple	Cirugía realizada	Indicar el procedimiento	Nombre del procedimiento quirúrgico realizado	Historia clínica.

Dispositivos insertables	Cualitativa - Nominal	Múltiple		Sonda vesical - Nasogástrica - Ventriculostomía Gastrostomía - Toracostomía - CVC - Drum - Traqueostomía - Mahurkar	Uso de dispositivos insertables previo a aislamiento	Historia Clínica
Terapia transfusional	Cualitativa - Nominal	Múltiple		UGRE Plaq Plasma -	Uso de componentes sanguíneos previo al aislamiento	Historia Clínica
Uso de ventilación invasiva	Cualitativa - Nominal	Dicotómica		Si No	Se usó o no ventilaciónmecánica invasiva previo al aislamiento.	Historia Clínica
Uso de ventilación no invasiva	Cualitativa - Nominal	Dicotómica		Si No	Se usó o no ventilaciónmecánica no invasiva previo al aislamiento.	Historia Clínica
Uso de nutrición parenteral	Cualitativa - Nominal	Dicotómica		Si No	Se usó o no nutrición parenteral previo al aislamiento.	Historia Clínica

Uso de nutrición enteral.	Cualitativa - Nominal	Dicotómica		Si No	Se usó o no nutrición enteral previo al aislamiento.	Historia Clínica
Fuente bacteriemia	Cualitativa - Nominal	Múltiple		IVU NAC NACS T BLANDOS EDA CATETER CVC SNC ABDOMINAL PRIMARIA	Sitio posible de fuente de bacteriemia asociado a aislamiento	Historia Clínica
Valor de neutrófilosmás bajo		Múltiple	Menor a 499 500 - 999 1000-1499 Mayor a 1500	Severa Moderada Leve Normal.	Nivel más bajo de neutrófilos previo al aislamiento	Laboratorio clínico.
Resistencia a Imipenem	Cualitativa - Nominal	Dicotómica		Si No	Resistencia según nivel de MIC según criterios del CDC 2012	Antibiograma
Resistencia a Meropenem	Cualitativa - Nominal	Dicotómica		Si No	Resistencia según nivel de MIC según criterios del CDC 2012	Antibiograma

Resistencia a Ertapenem	Cualitativa - Nominal	Dicotómica		Si No	Resistencia según nivel de MIC según criterios del CDC 2012	Antibiograma
Resistencia a Doripenem	Cualitativa - Nominal	Dicotómica		Si No	Resistencia según nivel de MIC según criterios del CDC 2012	Antibiograma
Antibiótico usado previo	Categórica - nominal	Múltiple	Nombre del antibiótico	Múltiples.	Nombre del antibiótico usado previo al aislamiento.	Historia clínica.
Antibiótico usado para aislamiento	Categórica - discreta	Múltiple	Nombre del antibiótico	Múltiples.	Nombre del antibiótico usado para tratar el aislamiento.	Antibiograma e historia clínica.
Mortalidad a 30 días.	Cualitativa - Nominal	Dicotómica		Vivo Muerto	Resultado a los 30 días del aislamiento	Historia Clínica.

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, de direccionalidad hacia atrás y retrospectivo tipo casos y controles pareado.

7.2 POBLACIÓN

La población objeto de este estudio son pacientes ingresados al Hospital Universitario de Neiva – Hernando Moncaleano Perdomo- con aislamiento en el torrente sanguíneo por *Klebsiellapneumoniae.*

7.2.1 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años.
Primer aislamiento del germen en evaluación.
Aislamiento microbiológico en sangre con reporte de Klebsiellapneumoniae

7.2.2 Criterios de exclusión

Infecciones polimicrobianas.

Aislamiento dentro de 48 horas del ingreso sin hospitalización en los últimos 3 meses.

Pacientes remitidos con aislamiento fuera de la institución.

Dificultad para recuperar los datos de la historia clínica.

7.2.3 Definición de caso. Pacientes con aislamiento en sangre del microorganismo Klebsiellapneumoniae con Concentración mínima inhibitoria (MIC) mayor de 4 mcgr/mL para meropenem, doripemen>4 mcgr/mL, ertapenem>2 mcgr/mL e imipenem>4 mcgr/mL.

7.2.4 Definición de controles. Pacientes con asilamiento en sangre del microorganismo Klebsiellapnuemoniecon MIC menor de 4 mcgr/mL parameropenem, doripemen<4 mcgr/mL, ertapenem<2 mcgr/mL e imipenem<4 mcgr/mL, que coincidan lo más cerca en tiempo, edad, género y servicio con el caso, realizando un paramiento 2 a 1 por cada caso.

7.3 MUESTREO

De la población total se extraerá intencionalmente los casos posibles y por cada uno se tomaran dos controles de manera que coincidan lo más cerca posible en tiempo, edad, género y servicio en el cual se hizo el aislamiento; de existir más de un control posible, se elegirá de forma aleatoria.

7.4 UBICACIÓN

El estudio se llevará a cabo en los serviciosde observación adultos, hospitalización de medicina interna, cirugía general, neurocirugía y demás especialidades, unidades de cuidados intensivos adultos, ginecobstetricia y unidades especiales (infectología, crónicos y cuidado intermedio)

7.5 CONTROL DE SESGOS Y LIMITANTES

7.5.1 Sesgo de medición.

Pueden ser:

- Los valores de concentración inhibitoria mínima (MIC).
- Evaluación de datos extraídos de archivo institucional de historia clínica.

Para el control de éste sesgo, se tomaron las siguientes medidas:

- Se tomaran los datos suministrados por el servicio de laboratorio de microbiología que reposan en el sistema Vitek ®.

- Se realizó un formato de recolección de datos, el cual ha sido evaluado y validado por el asesor epidemiológico y clínico del estudio.

- Se entrenaran los diferentes recolectores de la información con el fin de manejar un solo concepto de datos requeridos.

- Se excluyeron los datos provenientes de historias clínicas procedentes de otras instituciones.

El diligenciamiento del formato de recolección y el ingreso de la información a la base de datos fue realizado por los Investigadores. El formato de recolección de la información fue elaborado por los investigadores, con base en los factores de riesgo revisados en la literatura o con posible plausibilidad biológica.

7.5.2 Sesgo de confusión. Para el control del sesgo de confusión dado por los múltiples variables de la encuesta se realizará un análisis multivariado de regresión logística así como estratificación de las variables.

7.5.3 Sesgo de selección. Para el control de este sesgo, solamente se incluirán al estudio aquellos pacientes que tengan diagnóstico de bacteriemia por *KlebsiellaPneumoniae* confirmado con cultivo en sangre, con lo cual se descarta el aislamiento por colonización de superficies. También se descartaran los aislamientos considerados como contaminación por el grupo tratante.

La selección de controles se realizara en el mismo hospital de forma manual, teniendo por cada caso dos controles que deben coincidir lo más posible en orden de importancia según el tiempo de aislamiento, edad, género y por último en sitio de hospitalización durante el aislamiento; permitiendo que tengan la misma probabilidad de ser expuestos a los factores de riesgo.

7.6 PERIODO DE ESTUDIO

La recolección de pacientes en el presente estudio, se realizara desde el enero de 2009 hasta junio de 2015.

7.7 FUENTE DE INFORMACIÓN

La historia clínica que reposa en la institución se encuentra en dos formatos; el formato en físico que reposa en el archivo institucional bajo custodia del hospital, en el cual se encuentran los datos de los pacientes hasta el 2013. A partir de este año se implementa en la institución el sistema de historia clínica electrónica INDIGO®, al cual se accede bajo autorización del comité de ética médica de la institución.

Los datos de laboratorio y perfil bacteriológico se encuentran en el servidor del sistema VITECK ® que reposa en el laboratorio de microbiología del hospital, al cual se accede bajo la autorización del grupo de control de enfermedades infecciosas y bacteriología.

7.8 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El método de recolección de datos será la revisión de la historia clínica que reposa en el archivo tanto impreso como digital del hospital universitario de Neiva. Con estos datos, se realizará el diligenciamiento de un formulario que contiene datos epidemiológicos, demográficos, clínicos y factores de riesgo; que fue diseñado por el grupo de investigadores. (Anexo A).

7.8.1 Instrumento de recolección. El instrumento de recolección fue diseñado para obtener los datos de los registros médicos. Se encuentra dividido en los siguientes componentes:

7.8.1.1 Demográfico. las variables más relevantes para nuestro estudio son la edad y el género de los pacientes

7.8.1.2 Clínicos. Se incluyen variables clínicas que podrían estar asociadas con el desarrollo de infecciones por *Klebsiellapneumoniae* resistente a carbapenemicos. Fecha de ingreso, Fecha de aislamiento, Fecha de egreso, Servicio tratante, Diagnósticos de ingreso, Comorbilidades, Hospitalizaciones previas, Días de estancia, Procedimientos quirúrgicos, Dispositivos insertables, Terapia transfusional, Ventilación mecánica, Soporte nutricional, Fuente infecciosa, Valor más bajo de neutrófilos, Antibióticos previos usados.

7.8.1.3 Microbiológicos. Se incluyen variables relevantes desde el punto de vista microbiológico como la resistencia a los diferentes carbapenemicos y el esquema antibiótico utilizado.

7.8.1.4 Aislamiento actual. Según los puntos de corte predefinidos, definirá como sensible o resistente. Esquema antibiótico usado.

7.8.1.5 Desenlace. Se describe la tasa de mortalidad a los 30 días desde el aislamiento. Mortalidad 30 días o egreso.

El formato de recolección de datos fue validado con una prueba piloto realizada con el 10% de los casos. Los correctivos necesarios fueron hechos al finalizar la prueba. Posteriormente se realizó la evaluación por los asesores clínico y epidemiológico con ajuste y correcciones previas a su aplicación.

7.9 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizará la capacitación de las personas encargadas de la recolección de la información; esta se realiza se forma manual. Se asistirá diariamente a los servicios incluidos en el estudio para el registro de los distintos datos del formulario de investigación.

7.10 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Los datos obtenidos en el estudio serán tabulados, almacenados y codificados en una hoja de cálculo de Excel®. El análisis de datos se realizó con la ayuda del programa estadístico electrónico computarizado STATA versión 13 (licencia: 301306270184) © Copyright 1996–2014 StataCorp LP, adquirido por la Universidad Surcolombiana.

Se realizó un análisis inicial exploratorio descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio, se implementaron proporciones, medianas y rangos intercuartílicos, dado que el análisis de normalidad por el test de shapirowilks nos revela una distribución no normal para todas las variables del estudio.

Seguidamente se relazo un análisis bivariado de todas las variables para cada uno de los grupos; casos y controles, para evaluar la distribución de las mismas y establecer diferencias estadísticas significativas ($p<0.05$) utilizando el test de Chi cuadrado ($X2$) o de Fisher para las variables cualitativas según sea el caso y el test de wilcoxon-Mann-Whitney para las variables cuantitativas, con el fin de evaluar el balance y comparabilidad de los grupos e identificar las posibles variables confusoras o de interacción que potencialmente pudieren modificar el efecto o direccionalidad de la asociación.

Posteriormente, teniendo en cuentas estas variables de significancia estadística y aquellas que se consideraron de significancia clínica, se realizó un análisis en tablas de contingencia para determinar la existencia o no de asociación, su direccionalidad como factor de riesgo o protector y la magnitud de la misma representados en Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC).

Teniendo en cuenta estos factores de riesgo y protectores encontrados e identificando las variables confusoras, se realizó un análisis multivariado para controlar la confusión por medio de un análisis de regresión logística para el desenlace primario y mortalidad y un análisis de regresión lineal múltiple para otros desenlaces secundarios como días de estancia hospitalaria y en UCI. Para cada uno de estos modelos se evaluó su rendimiento y validez a través de pruebas específicas según el caso, se analizó la sensibilidad de los modelos mediante el uso de la curva ROC.

Finalmente los resultados se presentaron en tablas y figuras según el caso y el tipo de variable, mediante el uso de frecuencias absolutas y relativas como proporciones, medianas y rangos intercuartílico, entre otros.

8. DISEÑO ADMINISTRATIVO

8.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se ha plantearon las siguientes fases para la realización del proyecto. La primera fase es la fase de concepción en la que formula la idea y se realizó todo el sustento teórico de la investigación con la respectiva revisión bibliográfica.

La segunda fase es la de planificación, en ella se realizó el diseño metodológico y se definió el tipo de estudio y el instrumento a utilizar en la recolección de los datos.

La tercera fase es la de implementación, en ella se realizó la recolección de la información.

La cuarta fase es la de análisis, en la que se tomaron los datos obtenidos en la fase anterior y se procesaron de acuerdo a lo planteado en el diseño metodológico. Los datos obtenidos fueron analizados y se obtuvieron las respectivas conclusiones del estudio. Se presenta el informe final de la investigación.

8.2 PRESUPUESTO

8.2.1 Humanos. Profesionales de la salud en áreas de Medicina Interna, infectologíay epidemiologia.

8.2.2 Fuentes de financiación. El estudio es autofinanciado por los investigadores.

Tabla 3. Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en pesos)

Rubros	Total
Personal	2.500.000
Equipos	1.200.000
Materiales	515.000
Servicios técnicos	200.000
Total	5.135.000

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 en su artículo 11, esta propuesta de investigación se considera de riesgo mínimo, dado que es retrospectiva documental, sin intervención ni modificación intencional de las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo que se considera de seguro para el paciente. Los datos del paciente no serán nunca revelados de forma individual y se presentaran en conjunto con los resultados de la población.

9.1 IMPACTO

El impacto sobre el paciente será benéfico, dado que será posible identificar población institucional a riesgo e intervenir de forma oportuna.

9.2 RIESGO

Este será afectado de forma positiva con mejoría en las condiciones de atención del paciente y uso de recursos de forma eficiente por la institución hospitalaria.
El investigador principal y los coinvestigadores nos comprometemos a:

Mantener la confidencialidad de los datos y bases de datos generados por la revisión de la historia clínica de los pacientes que participan en este estudio. Posteriormente se esta información podrá desecharse o entregarse en custodia al hospital y universidad, para posteriores análisis y mayores aportes a la comunidad científica.

9.3 ALCANCE

Con este estudio se presente solo revisar las historias clínicas, no se afectará su contenido ni se alterara la conducta posterior de atención del paciente. Si se pretende mejorar la aplicación de políticas de vigilancia antibiótica y reducción de la resistencia bacteriana.

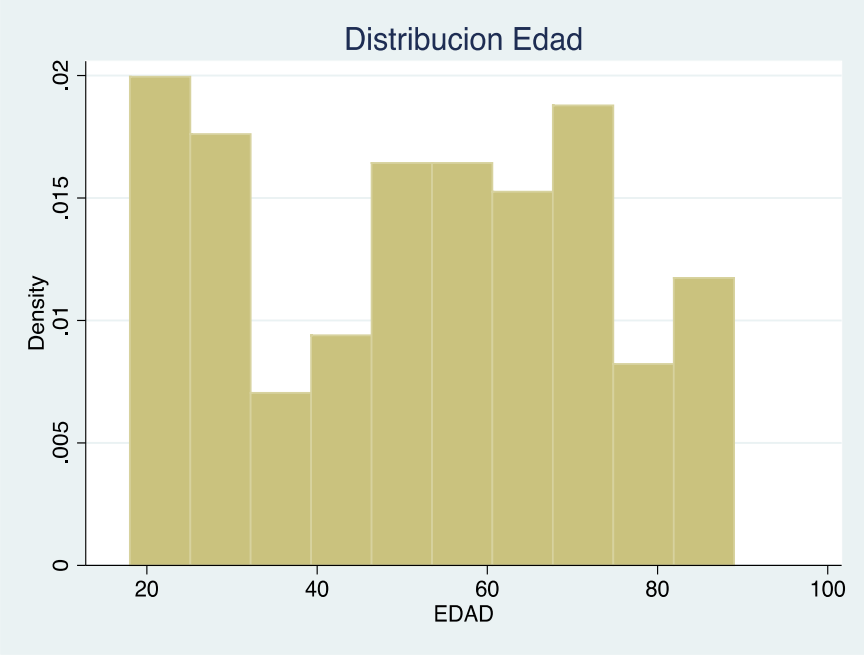
El presente documento fue presentado en el formato exigido por el comité de ética médica del Hospital Universitario de Neiva para su evaluación, con posterior

aprobación por parte de dicho comité (Anexo B). Con lo que se dio vía libre a la revisión, recolección y evaluación de los datos de las historias clínicas.

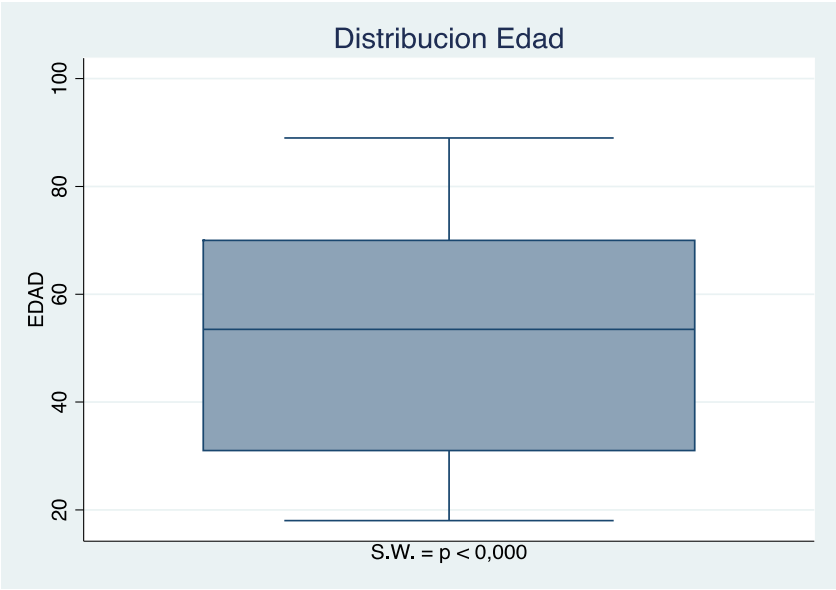
10. RESULTADOS

Dentro del tiempo de estudio en el Hospital Universitario de Neiva se encontraron 701 aislamientos de *Klebsiellapneumoniae* (*K. pneumoniae*) en sangre, de los cuales 59 tuvieron fenotipo de resistencia a carbapenemicos (KPRC) según la definición de caso (8.4%), de los cuales se excluyeron 19 luego de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión (6 infecciones polimicrobianas, 2 menores de 18 años, 9 colonizaciones y 2 sin datos en archivo); por lo cual el grupo de los casos para el análisis queda configurado con un número de 40 pacientes. Dado que desde la metodología se propuso una relación caso control de 1 a 2, se procedió a seleccionar los 80 respectivos controles pareados por edad, genero, servicio tratante y temporalidad en el aislamiento de un total de 482 posibles controles. De esta manera se configuro la muestra (n) con un total de 120 pacientes. (Figura 1). La tabla 4 muestra las características generales y antecedentes de la muestra.

Grafica 1. Histograma de distribución de la variable edad.



Grafica 2. Box Plot de distribución de la variable edad.



S.W.: Test de Shapiro Wilks

Grafica 3. Distribución de la variable sexo.

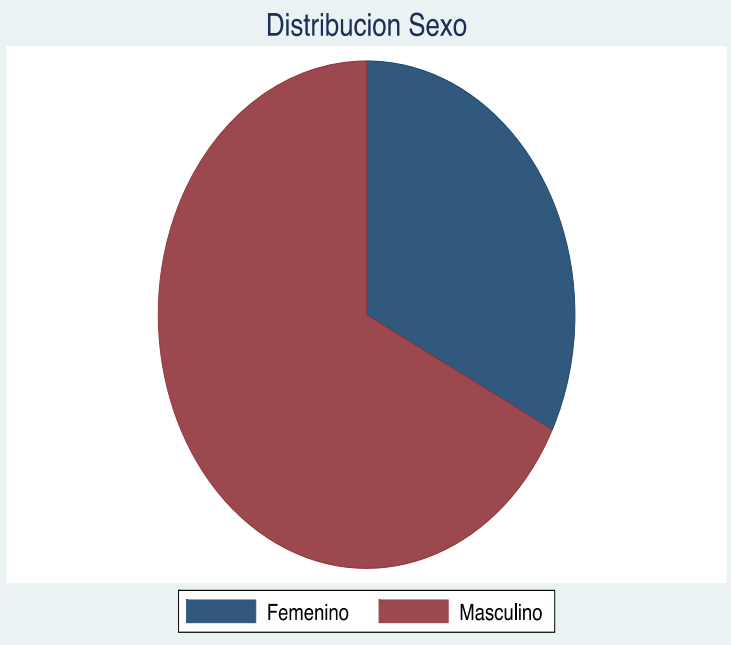


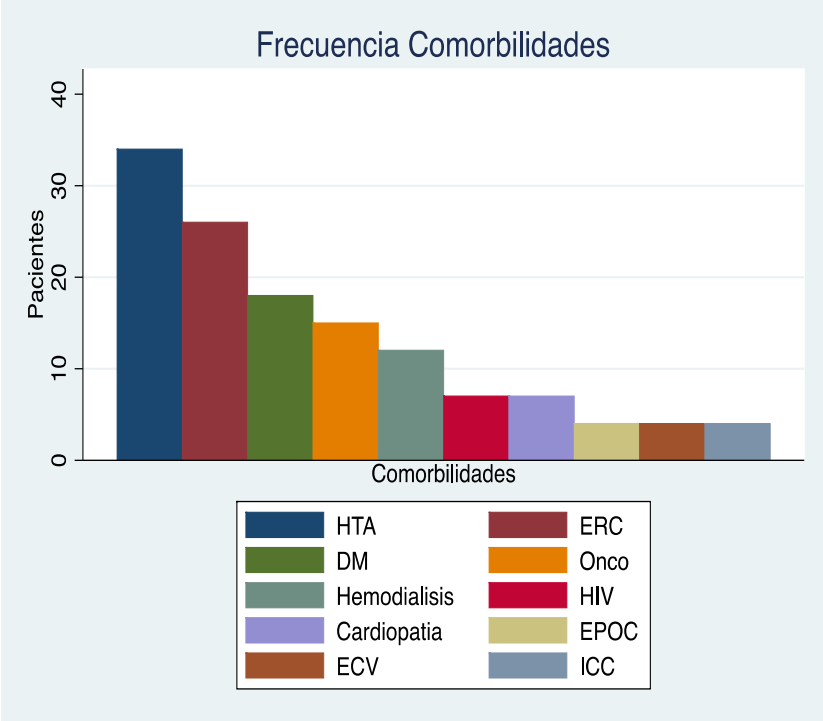
Tabla 4. Características generales y antecedentes de la muestra y por subgrupo. Variables generales.

Variables		General	Casos	Controles	p
		n=120	n=40 (33.33)	n=80 (66.67)	
Edad		53,5 (31-70)	59 (39-72,5)	51 (29,5-67)	0.146
Sexo	Masculino	81 (67,50)	23 (57,50)	58 (72,50)	0.098
	Femenino	39 (32,50)	17 (42,50)	22 (27,50)	
Comorbilidades	Comorbilidades	82 (68,33)	32 (80,00)	50 (62,50)	0.052
	HTA	34 (28,33)	13 (32,50)	21 (26,25)	0.474
	DM	18 (15,00)	8 (20,00)	10 (12,50)	0.278
	ERC	26 (21,67)	8 (20,00)	18 (22,50)	0.754
	EST 2	2 (1,67)	1 (2,50)	1 (1,25)	0.502
	EST 3	10 (8,33)	1 (2,50)	9 (11,25)	
	EST 4	2 (1,67)	1 (2,50)	1 (1,25)	
	EST 5	12 (10,00)	5 (12,50)	7 (8,75)	
	Hemodiálisis	12 (10,00)	5 (12,50)	7 (8,75)	0.519
	EPOC	4 (3,33)	3 (7,50)	1 (1,25)	0.072
	VIH	7 (5,83)	4 (10,00)	3 (3,75)	0.220
	ECV	4 (3,33)	1 (2,50)	3 (3,75)	0.719
	Cardiopatía	7 (5,83)	1 (2,50)	6 (7,50)	0.422
	ICC	4 (3,33)	0 (0,00)	4 (5,00)	0.300
	Neoplasia	15 (12,50)	3 (7,50)	12 (15,00)	0.380
	Otras	9 (7,50)	0 (0,00)	9 (11,25)	0.028
	Corticoides	2 (1,67)	1 (2,50)	1 (1,25)	1.000
Hospitalización previa		48 (40,00)	14 (35,00)	34 (42,50)	0.429
Tiempo desde ultima hospitalización (meses)		1 (1-2,5)	1,5 (1-3)	1 (1-2)	0.353

*Variables cuantitativas: M (RIC), †Variables cualitativas: n (%); M: mediana, RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: proporción. HTA: Hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, EST: estadio, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH: infección por VIH, ECV: enfermedad cerebrovascular, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

En el análisis descriptivo, la edad presento una distribución no normal (SW<0.000) (Grafica 1 y 2), encontrándose una mediana (M) de 53.5 años con un rango intercuartílico (RIC) de 31 a 70 años (tabla 4). El 67.50% de los pacientes (n=81) perteneció al sexo masculino. Respecto a los antecedentes, el 68.33% (n=82) de la muestra presento algún tipo de comorbilidad, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial (HTA), la enfermedad renal crónica (ERC) y la diabetes mellitus (DM) con un 28.33%, 21.67% y 15.00% respectivamente(Grafica 4). El 40.00% (n=48) había presentado al menos una hospitalización previa en el último año, con una mediana de 1 mes desde el egreso de su última estancia hospitalaria, RIC (1.0-2.5).

Grafica 4. Comorbilidades más frecuentes.



HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, ECV: enfermedad cerebrovascular, ERC: enfermedad renal crónica, Onco: oncológicas, HIV: virus de inmunodeficienciahumana, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

En el grupo de variables clínicas se encontró que el trauma y la violencia fue el motivo de ingreso más frecuente con un 31%, seguido de consultas por signos y

síntomas generales con causa aun no clara en el 20.00 % y patologías relacionadas con el sistema cardiovascular en un 11,67%, entre otras (tabla 5 y figura 6). La especialidad de Medicina Interna fue la que más paciente tenía a su cargo (59.17%) seguido por Neurocirugía (13.33%) y Cirugía General (12.50%) (Figura 7). El 64.17% del total de la muestra estuvo en algún momento en UCI. La mediana de tiempo de hospitalización total fue de 29.50 días (RIC: 19-44.5), con un tiempo de aislamiento del germen desde su ingreso con mediana de 10 días (RIC: 5,5-20.5) para los pacientes en hospitalización general y de 8 (RIC:2-14) para los internados en UCI. El tiempo total de estancia en UCI tuvo una mediana de 17 días (RIC: 9-29).

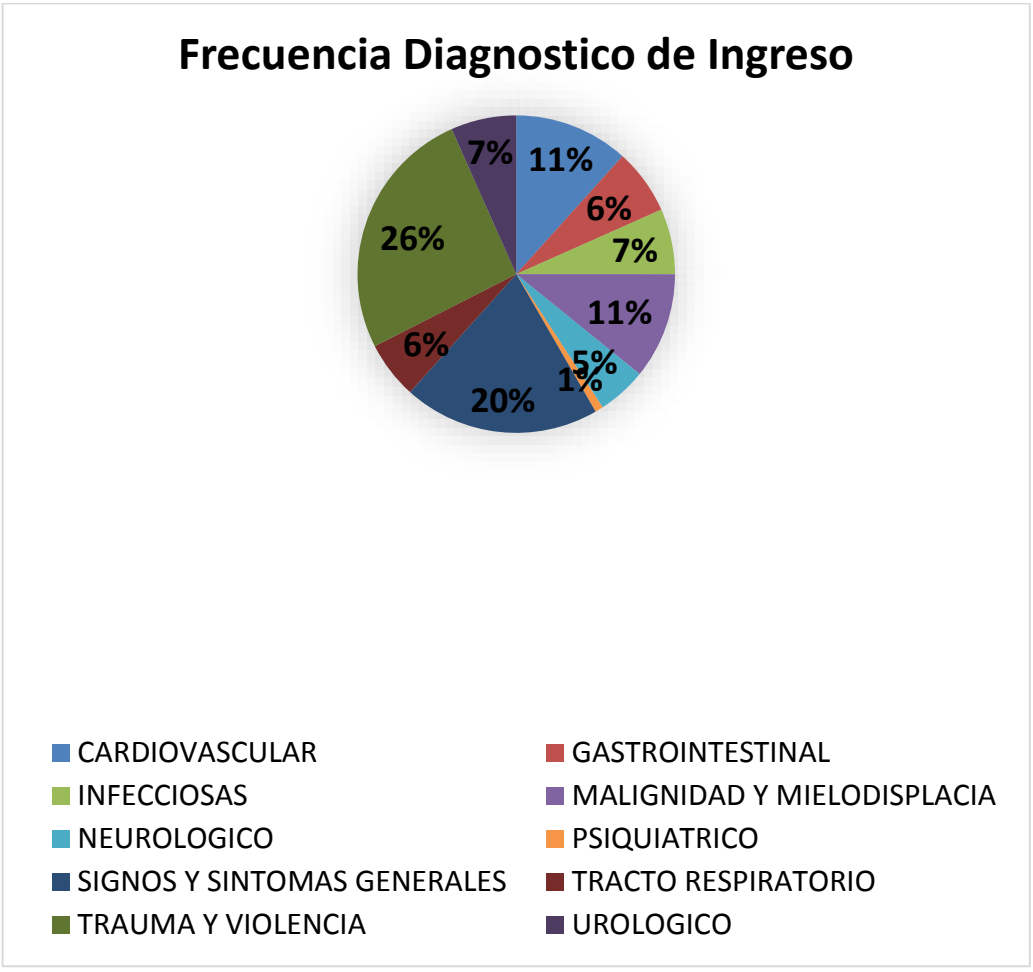
Tabla 5. Características generales y antecedentes de la muestra y por subgrupo. Variables clínicas.

Variables		**General**	**Casos**	**Controles**	**p**
		n=120	n=40 (33.33)	n=80 (66.67)	
Diagnóstico de ingreso	Trauma y violencia	31 (25,83)	9 (22,50)	22 (27,50)	0.054
	Signos y síntomas generales	24 (20,00)	14 (35,00)	10 (12,50)	
	Cardiovascular	14 (11,67)	1 (2,50)	13 (16,25)	
	Malignidad y mielodisplasia	13 (10,83)	3 (7,50)	10 (12,50)	
	Gastrointestinal	8 (6,67)	2 (5,00)	6 (7,50)	
	Infeccioso	8 (6,67)	2 (5,00)	6 (7,50)	
	Urológico	8 (6,67)	3 (7,50)	5 (6,25)	
	Otras	14 (11,67)	6 (15,00)	8 (10,00)	
DxIng Cardiovascular		14 (11,67)	1 (2,50)	13 (16,25)	0.033
Especialidad tratante	Medicina interna	71 (59,17)	18 (45,00)	53 (66,25)	0.001
	Neurocirugía	16 (13,33)	3 (7,50)	13 (16,25)	
	Cirugía general	15 (12,50)	8 (20,00)	7 (8,75)	
	Oncología	4 (3,33)	0 (0,00)	4 (5,00)	
	Ortopedia	3 (2,50)	3 (7,50)	0 (0,00)	
	Otras	11 (9,17)	8 (20,00)	3 (3,75)	
Unidad hosp	Hospitalización general	41 (34,17)	13 (32,50)	28 (35,00)	0.657
	UCI	77 (64,17)	26 (65,00)	51 (63,75)	
	Infecto logia	1 (0,83)	1 (2,50)	0 (0,00)	
	Oncología	1 (0,83)	0 (0,00)	1 (1,25)	
Tiempo total de hospitalización (días)		29,5 (19-44,5)	33,5 (19,5-46,5)	26 (18,5-44,5)	0.304

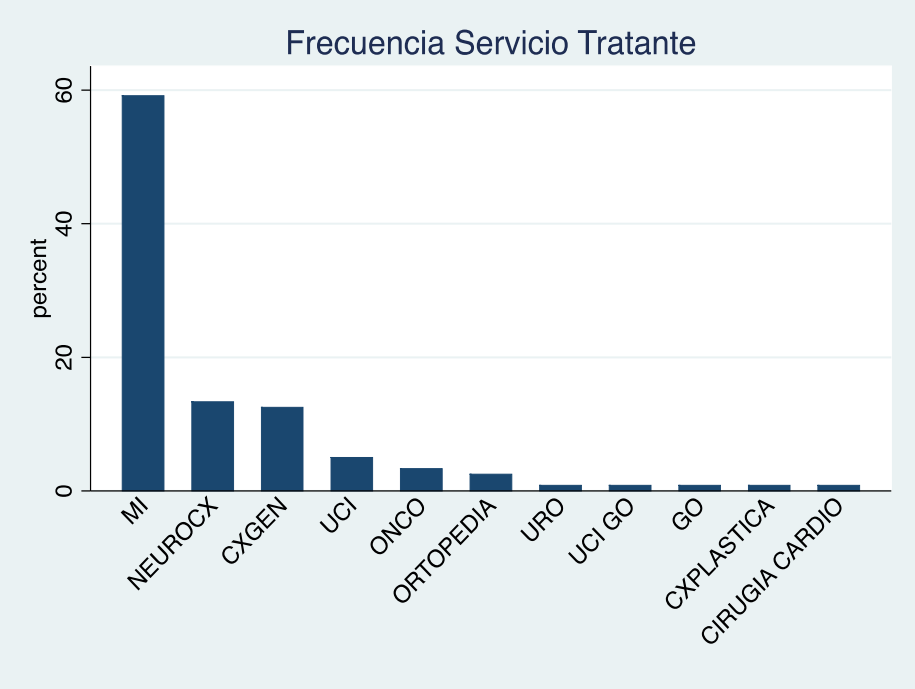
Tiempo desde ingreso hasta aislamiento del germen (días)	10 (5,5-20,5)	13 (8-26,5)	8 (4,5-18,5)	0.023
Tiempo desde ingreso a unidad especial hasta aislamiento del germen (días)	8 (2-14)	11 (6-15)	6 (2-12,5)	0.056
Tiempo total en UCI (días)	17 (9-29)	15 (7-29)	17,5 (9,5-29,5)	0.573

*Variables cuantitativas: M (RIC), †Variables cualitativas: n (%); M: mediana, RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: proporción. UCI: unidad de cuidados intensivos.

Grafica 5. Distribución de los diagnósticos realizados al ingreso de los pacientes.



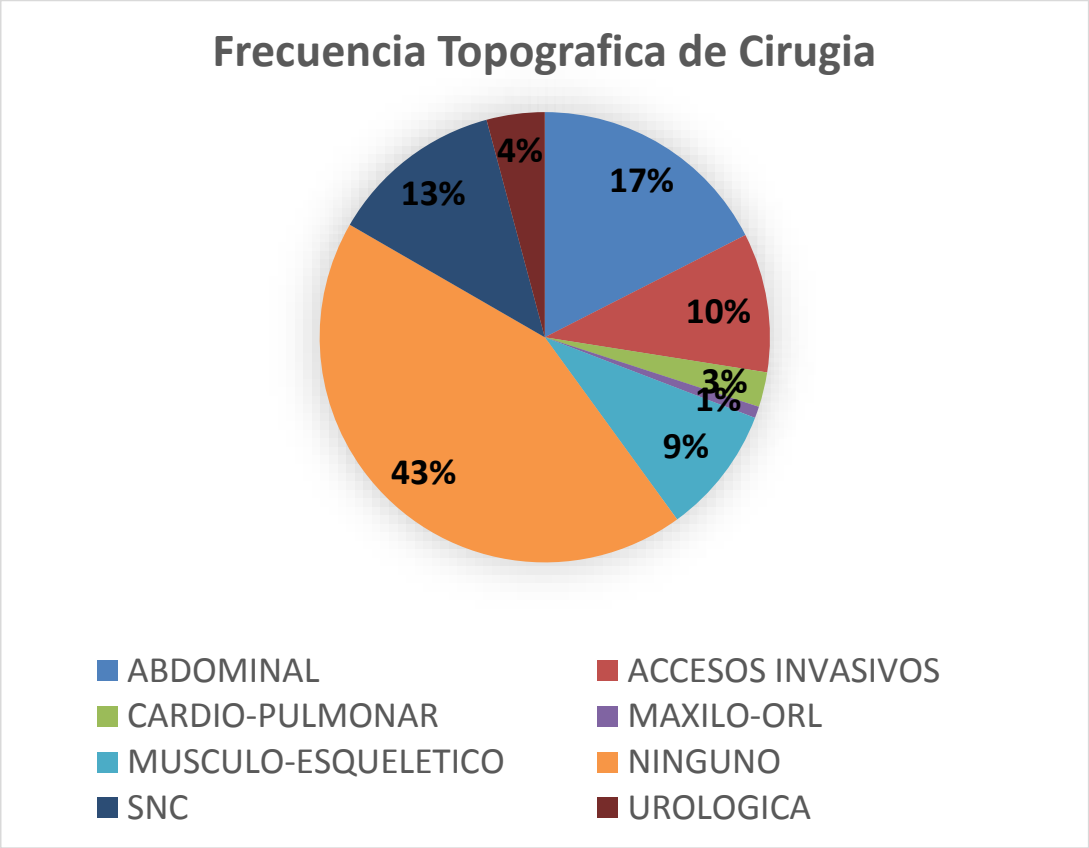
Grafica 6. Distribución de los pacientes por servicio tratante.



MI: medicina interna, NEUROCX: neurocirugía, CXGEN: cirugía general, UCI: unidad de cuidado intensivo, ONCO: oncología, URO: urología, UCI GO: unidad de cuidado intensivo ginecoobstetrica, GO: ginecoobstetricia, CXPLASTICA: cirugía plástica, CIRUGIACARDIO: cirugía cardiovascular

Referente a las variables de intervención clínica, el 56.67% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, de los cuales el 45.83% fueron llevados a un procedimiento mayor; encontrando la cirugía abdominal como la más frecuente (17.50%), seguida de cirugía de SNC (12.50%) (Figura 8). La utilización de dispositivos implantables o invasivos fue frecuente en relación con sonda vesical (83.33), sonda nasogástrica (64.17), catéter venoso central (57.50%), traqueotomía (22.50%) y Mahurkar (11.67). El 50% de los pacientes requirieron transfusión de algún tipo de hemoderivados. La ventilación mecánica invasiva se instauro en el 46,67% de los pacientes y no invasiva en el 14.17%. El 17.50% de los pacientes recibieron nutrición parenteral y el 84.17% nutrición enteral.

Grafica 7. Topografía quirúrgica más frecuente de los pacientes intervenidos.



SNC: sistema nervioso central, MAXILO – ORL: maxilofacial y otorrinolaringología.

En las variables microbiológicas se encontró que el 24.17% de los pacientes presentaron bacteriemias catalogadas como primarias ya que no se identificó foco aparente, seguida en frecuencia por las de origen abdominal (19.17%), de tracto respiratorio y asociadas a catéter venoso central con un 17.50% cada una (Tabla 7 y Grafica 8). El valor absoluto de neutrófilos presento una mediana de 6250 cel/dl (RIC: 3350-8550). En relación con los antibióticos administrados previamente al aislamiento del germen encontramos con mayor frecuencia a las cefalosporinas (40.83%), seguidas de los betalactamicos asociados a un inhibidor de betalactamasa (35.83%) y los carbapenemicos (25.83%) (Grafica 9).

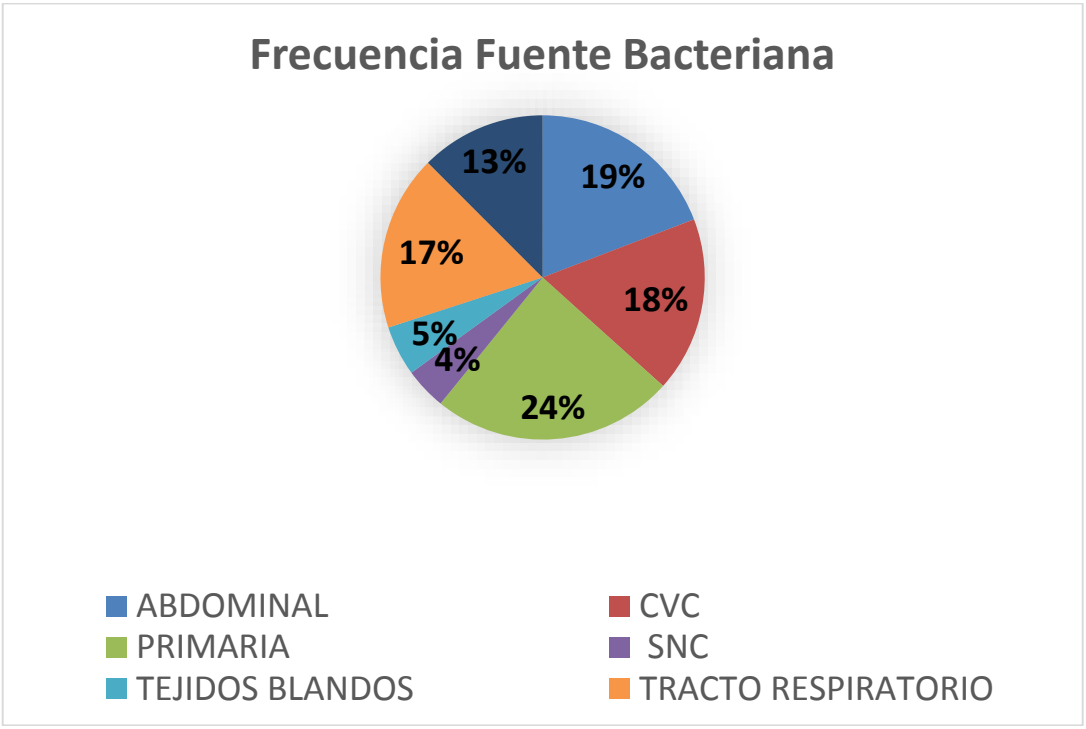
Tabla 6. Características generales y antecedentes de la muestra y por subgrupo. Variables de intervención.

Variables		General	Casos	Controles	p
		n=120	n=40 (33.33)	n=80 (66.67)	
Intervención quirúrgica		68 (56,67)	23 (57,50)	45 (56,25)	0.896
Cirugía mayor		55 (45,83)	19 (47,50)	36 (45,00)	0.959
Cirugía menor		13 (10,83)	4 (10,00)	9 (11,25)	
Localización cirugía	Cirugía abdominal	21 (17,50)	9 (22,50)	12 (15,00)	0.879
	SNC	15 (12,50)	3 (7,50)	12 (15,00)	
	Accesos invasivo	12 (10,00)	5 (12,50)	7 (8,75)	
	Musculo esquelético	11 (9,17)	4 (10,00)	7 (8,75)	
	Otras	9 (7,50)	2 (5,00)	7 (8,75)	
Dispositivos implantables	Sonda vesical	100 (83,33)	35 (87,50)	65 (81,25)	0.386
	SNG	77 (64,17)	25 (62,50)	52 (65,00)	0.788
	Ventriculostomia	1 (0,83)	0 (0,00)	1 (1,25)	1.000
	Gastrostomía	7 (5,83)	0 (0,00)	7 (8,75)	0.094
	Toracostomia	7 (5,83)	3 (7,50)	4 (5,00)	0.685
	CVC	69 (57,50)	23 (57,50)	46 (57,50)	1.000
	CVCP	4 (3,33)	0 (0,00)	4 (5,00)	0.300
	Traqueotomía	27 (22,50)	7 (17,50)	20 (25,00)	0.354
	Mahurkar	14 (11,67)	2 (5,00)	12 (15,00)	0.138
Transfusión	GRE	60 (50,00)	24 (60,00)	36 (45,00)	0.121
	Plaquetas	26 (21,67)	9 (22,50)	17 (21,25)	0.875
	PFC	22 (18,33)	9 (22,50)	13 (16,25)	0.404
Soporte	VMI	56 (46,67)	26 (65,00)	30 (37,50)	0.004
	VMNI	17 (14,17)	2 (5,00)	15 (18,75)	0.052
	Nutrición parenteral	21 (17,50)	3 (7,50)	18 (22,50)	0.045
	Nutrición enteral	101 (84,17)	34 (85,00)	67 (83,75)	0.860

*Variables cuantitativas: M (RIC), †Variables cualitativas: n (%); M: mediana, RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: proporción. SNC: sistema nervioso central, SNG: sonda nasogástrica, CVC: catéter venoso central, CVCP: CVC de implantación periférica, GRE: glóbulos rojos empaquetados, PFC: plasma fresco

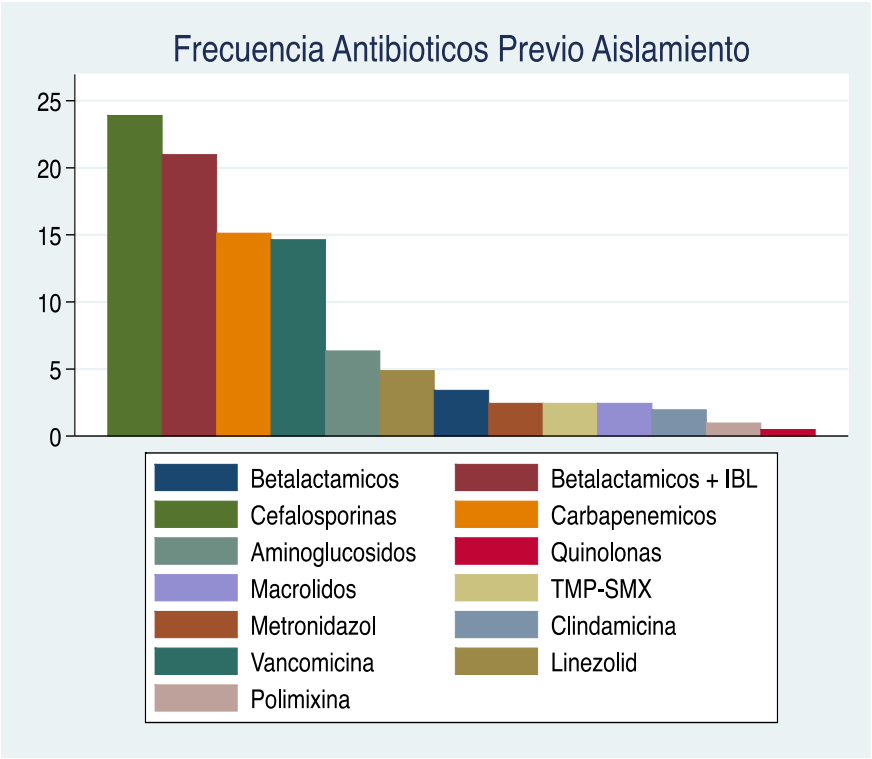
congelado, VMI: ventilación mecánica invasiva, VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

Grafica 8. Distribución topográfica de la fuente primaria de la bacteriemia.



Siglas: CVC: catéter venoso central, SNC: sistema nervioso central.

Grafica 9. Distribución del uso de antibióticos previos al aislamiento.



IBL: inhibidor de betalactamasas, TMP – SMX: trimetoprimsulfametoxazol.

En lo referente a los perfil de resistencia, los antibióticos a los cuales se presentó resistencia más frecuentemente fue al imipenem y al meropenem con un 29.17% de prevalencia para cada uno, seguidos del ertapenem (27.50%). Los antibióticos más frecuentemente utilizados para el tratamiento luego del aislamiento del germen en el grupo de los casos fueron los carbapenemicos (60.00%), seguidos de la polimixina (57.50%) y la tigeciclina (20.00%).

Tabla 7. Características generales y antecedentes de la muestra y por subgrupo. Variables microbiológicas.

Variables		General	Casos	Controles	p
		n=120	n=40 (33.33)	n=80 (66.67)	
Fuente de bacteriemia	Primaria	29 (24,17)	6 (15,00)	23 (28,75)	0.151
	Abdominal	23 (19,17)	12 (30,00)	11 (13,75)	
	Tracto respiratorio	21 (17,50)	5 (12,50)	16 (20,00)	
	CVC	21 (17,50)	10 (25,00)	11 (13,75)	
	Tracto urinario	15 (12,50)	5 (12,50)	10 (12,50)	
	Tejidos blandos	6 (5,00)	1 (2,50)	5 (6,25)	
	SNC	5 (4,17)	1 (2,50)	4 (5,00)	
Conteo de neutrófilos inferior previo al aislamiento del germen		6250 (3350-8550)	6950 (3900-8950)	6050 (3080-8500)	0.364
Antibióticos administrados previos al aislamiento	Betalactamicos*	7 (5,83)	2 (5,00)	5 (6,25)	0.783
	Betalactamicos+ IBL[%]	43 (35,83)	18 (45,00)	25 (31,35)	0.139
	Cefalosporinas	49 (40,83)	18 (45,00)	31 (38,75)	0.511
	Carbapenemicos	31 (25,83)	18 (45,00)	13 (16,25)	0.001
	Aminoglucocidos	13 (10,83)	2 (5,00)	11 (13,75)	0.146
	Quinolonas	1 (0,83)	0 (0,00)	1 (1,25)	0.418
	Macrolidos	5 (4,17)	3 (7,50)	2 (2,50)	0.196
	TMP-SMX	5 (4,17)	4 (10,00)	1 (1,25)	0.024
	Metronidazol	5 (4,17)	0 (0,00)	5 (6,25)	0.106
	Clindamicina	4 (3,33)	1 (2,50)	3 (3,75)	0.719
	Vancomicina	30 (25,00)	15 (37,50)	15 (18,75)	0.025
	Linezolid	10 (8,33)	5 (12,50)	5 (6,25)	0.243
	Polimixina	2 (1,67)	0 (0,00)	2 (2,50)	0.313

* Ampicilina, amoxicilina, oxacilina.
[%]Ampicilina + sulbactam, Piperacilina + tazobactam.
[*]Variables cuantitativas: M (RIC), [†]Variables cualitativas: n (%); M: mediana, RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: proporción. CVC: catéter venoso central, SNC: sistema nervioso central, IBL: inhibidor de betalactamasas, TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

Finalmente se encontró una mortalidad a 30 días del aislamiento en el 33.33% de los pacientes.

Tabla 8. Características generales y antecedentes de la muestra y por subgrupo. Variables de resistencia.

Variables		General	Casos	Controles	p
		n=120	n=40 (33.33)	n=80 (66.67)	
Resistencias	R a Imipenem (IMP)	35 (29,17)	35 (87,50)	0 (0,00)	0.000
	R a Meropenem (MRP)	35 (29,17)	35 (87,50)	0 (0,00)	0.000
	R a Ertapenem (ETP)	33 (27,50)	33 (82,50)	0 (0,00)	0.000
	R a Doripenem	1 (0,83)			NA
	R a IMP y MRP	34 (28,33)	34 (85,00)	0 (0,00)	0.000
	R a IMP y ETP	28 (23,33)	28 (70,00)	0 (0,00)	0.000
	R a MRP y ETP	29 (24,17)	29 (72,50)	0 (0,00)	0.000
	R a IMP, MRP, ETP	28 (23,33)	28 (70,00)	0 (0,00)	0.000
Antibióticos para tratamiento del aislamiento	Betalactamicos*	2 (1,67)	0 (0,00)	2 (2,50)	0.303
	Betalactamicos + IBL%	19 (15,83)	2 (5,00)	17 (21,25)	0.022
	Cefalosporinas	19 (15,83)	3 (7,50)	16 (20,00)	0.077
	Carbapenemicos	72 (60,00)	24 (60,00)	48 (60,00)	1.000
	Aminoglucocidos	11 (9,17)	4 (10,00)	7 (8,75)	1.000
	Quinolonas	5 (4,17)	2 (5,00)	3 (3,75)	1.000
	TMP-SMX	2 (1,67)	0 (0,00)	2 (2,50)	0.552
	Metronidazol	1 (0,83)	0 (0,00)	1 (1,25)	1.000
	Vancomicina	19 (15,83)	4 (10,00)	15 (18,75)	0.216
	Linezolid	3 (2,50)	1 (2,50)	2 (2,50)	1.000
	Polimixina	26 (21,67)	23 (57,50)	3 (3,75)	0.000
	Tigeciclina	9 (7,50)	8 (20,00)	1 (1,25)	0.001
Mortalidad a 30 días		40 (33,33)	14 (35,00)	26 (32,50)	0.784

* Ampicilina, amoxicilina, oxacilina.
%Ampicilina + sulbactam, Piperacilina + tazobactam.

*Variables cuantitativas: M (RIC), †Variables cualitativas: n (%); M: mediana, RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: proporción. IBL: inhibidor de betalactamasas, TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

10.1 ANÁLISIS BIVARIADO

En el análisis bivariado inicial, se aprecia la distribución de todas las variables entre los grupos de casos y controles (tabla 4 a la 8), evaluando la homogeneidad y similitud de los mismos mediante el valor de $p < 0.005$ para encontrar diferencias estadísticamente significativas e identificar las potenciales variables confusoras o de interacción.

En general se observan 2 grupos bien balanceados, encontrando diferencias significativas en relación a la distribución de las comorbilidades menos frecuentes catalogadas como otras ($p>0.028$); al diagnóstico de ingreso relacionado con patología cardiovascular ($p=0.033$); al servicio tratante ($p=0.001$) y al tiempo desde el ingreso hasta el aislamiento del germen ($p=0.023$). Se encontró también significancia estadística en el soporte con ventilación mecánica ($p=0.004$), nutrición parenteral ($p=0.045$), la administración previa al aislamiento de carbapenemicos ($p=0.001$), detrimetoprimsulfametoxazol(TMP-SMX) ($p=0.024$) y vancomicina ($p=0.025$).

Teniendo en cuenta estas variables con significancia estadística y aquellas consideradas de significancia clínica, se realizó el análisis en la respectiva tabla de contingencia para el cálculo del OR y determinar así la existencia o no de asociación y la dirección y la magnitud de la misma (tabla 9).

Posteriormente, teniendo en cuenta estos probables factores de riesgo y protectores e identificando las posibles variables confusoras o de interacción, se procede a realizar un análisis multivariado para determinar el valor neto individual de la asociación para cada variable.

Tabla 9. Análisis bivariado para variables de significancia clínica y estadística.

Factor de Riesgo	OR (KPC)	IC			p
Masculino	0.51	(0.22	-	1.23)	0.098
Comorbilidades	2.40	(0.92	-	6.79)	0.052
HTA ,DM, ERC	2.27	(1.03		5.01)	0.037
DxIng Cardiovascular	0.13	(0.00	-	0.96)	0.027
DxIng Quirúrgico	1.05	(0.49	-	2.26)	0.897
Medicina Interna	0.42	(0.19	-	0.92)	0.026
Cirugía General	2.61	(0.85	-	7.95)	0.080
Estancia en UCI	1.06	(0.45	-	2.55)	0.893
Hospitalización mayor a 7 días	2.71	(1.10	-	7.03)	0.018
UCI mayor a 7 días	1.71	(0.68	-	4.48)	0.214
Procedimiento quirúrgico	1.05	(0.46	-	2.44)	0.896
Cirugía mayor	1.11	(0.48	-	2.53)	0.796
transfusiones	1.66	(0.72	-	3.87)	0.197
ventilación mecánica invasiva	3.10	(1.36	-	7.05)	0.005
ventilación mecánica no invasiva	0.23	(0.02	-	1.08)	0.042
Nutrición parenteral	0.28	(0.05	-	1.06)	0.042
Nutrición enteral	1.10	(0.38	-	3.16)	0.860
Foco Abdominal	2.69	(1.04	-	6.96)	0.034
Penicilina + IBL	1.80	(0.81	-	3.98)	0.140
Carbapenemicos	4.22	(1.70	-	10.47)	0.001
Vancomicina	2.60	(1.09	-	6.23)	0.026

OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza 95%, KPC: Bacteriemia por Klebsiela resistente a carbapenemicos, HTA: Hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, UCI: unidad de cuidados intensivos, IBL: inhibidores de betalactamasas.

10.2 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizó un análisis de regresión logística para la adquisición de cepas de *K. Pneumoniae*resistente a carbapenemicos (KPRC) (tabla 10 y 11), donde se encontró asociación de comorbilidades en general o específicamente HTA o DM o ERC, el soporte con ventilación mecánica invasiva, la bacteriemia de origen

abdominal y el uso previo de carbapenemicos y vancomicina, como factores de riesgo directos e independientes para la adquisición de dicho germen.

Grafica 10. Poder de discriminación del modelo para mortalidad.

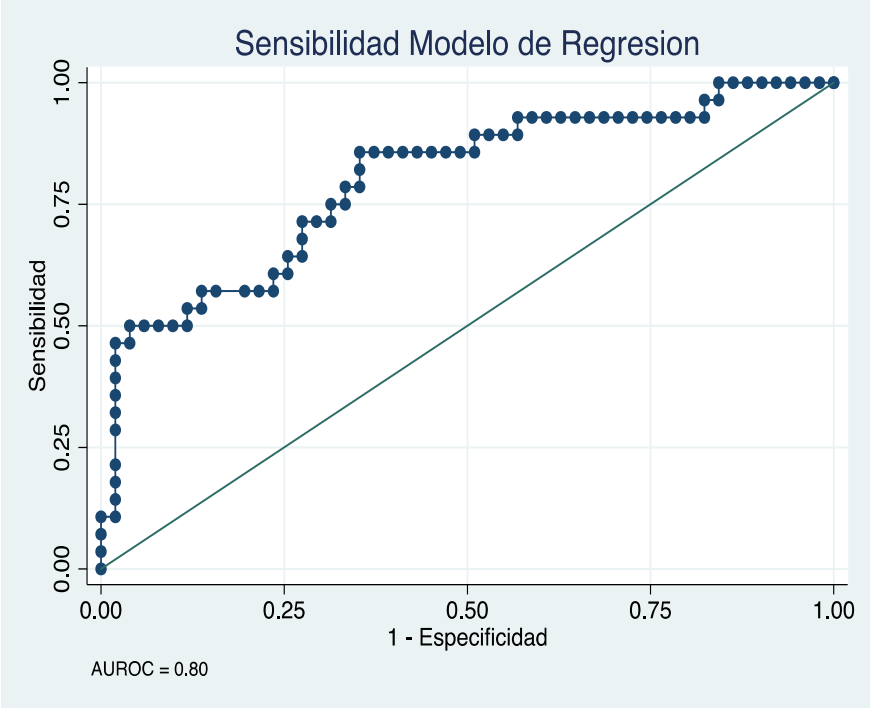


Tabla 10. Regresión logística para KPRC. Factores de riesgo.

Factor de Riesgo	OR (KPC)	IC	p
Comorbilidades	4.98	(1.67 - 14.87)	0.004
HTA ,DM, ERC	3.23	(1.26 - 8.30)	0.015
Ventilación mecánica invasiva	3.99	(1.55 - 10.27)	0.004
Foco Abdominal	4.32	(1.35 - 13.84)	0.014
Carbapenemicos	4.04	(1.52 - 10.74)	0.005
Vancomicina	2.98	(1.09 - 8.14)	0.033

OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza 95%, KPC: Bacteriemia por Klebsiela resistente a carbapenemicos, HTA: Hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 11. Regresión logística para KPC. Factores protectores.

Factor de Riesgo	OR (KPC)	IC	p
DxIng Cardiovascular	0.10	(0.01 - 0.84)	0.033
Nutrición parenteral	0.23	(0.06 - 0.83)	0.025

OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza 95%, KPC: Bacteriemia por Klebsiela resistente a carbapenemicos,

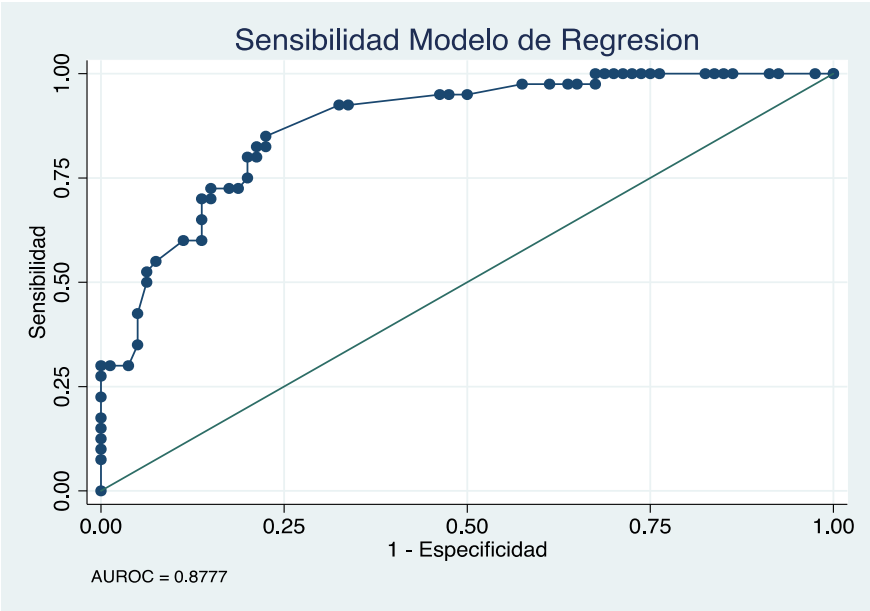
Además se identificó el diagnostico relacionado con enfermedades cardiovasculares al ingreso y la nutrición parenteral se comportaron como factores protectores independientes para la adquisición del germen.

El modelo de regresión mostro un adecuado rendimiento estadístico y una validez epidemiológica adecuada (tabla 12 y figura 12-13).

Tabla 12. Validez y rendimiento del modelo de regresión logística para KPRC.

Parámetro	Valor
Observaciones	120.00
LR	55.22
p	0.00
Pseudo R2	0.36
ABC ROC	0.88
Correcta Clasificación	0.81

Grafica 11. Poder de discriminación del modelo para Bacteriemia por KPRC.



Grafica 12. Análisis sensibilidad – especificidad del modelo para Bacteriemia por KPRC.

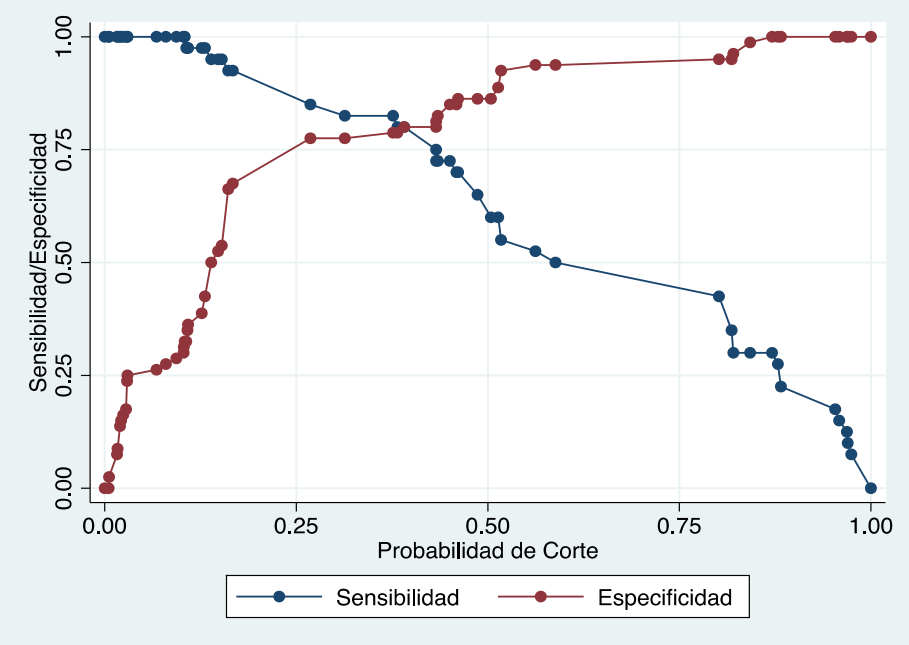


Tabla 13. Regresión logística para mortalidad. Factores de riesgo.

Factor de Riesgo	OR (MORT)	IC	p
KPRC	1.45	(0.44 - 4.83)	0.544
Comorbilidad	3.93	(1.25 - 12.34)	0.019
Días desde ingreso hasta aislamiento	1.10	(1.03 - 1.17)	0.007
Estancia en UCI (días)	1.08	(1.00 - 1.16)	0.041

OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza 95%, MORT: mortalidad a 30 días, KPC: Bacteriemia por Klebsiela resistente a carbapenemicos, UCI: unidad de cuidados intensivos.

11. DISCUSIÓN

Las bacterias Gram negativas son responsables de alrededor del 25 al 50% de las bacteriemias nosocomiales y asociadas al cuidado de la salud. Sin embargo estas estadísticas varían según el área geográfica y el centro hospitalario que hace los reportes, encontrando en el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY del año 1997 al 2002 una mayor proporción de gérmenes Gram negativos en América Latina con el 44% y Europa con el 43%, mientras que en Norte América se encontró un 35%(45). En un estudio realizado en Brasil se encontró que el 58.5% de las bacteriemias estaban relacionadas con bacterias Gram negativas, siendo Klebsiellapneumoniae las más importante con un 12%(46).

En los últimos años se ha evidenciado un aumento de la resistencia antimicrobiana, principalmente en bacterias como *K.pneumoniae*, documentándose alrededor de un 10% de resistencia a carbapenemicos, lo cual es comparable con nuestro hallazgo de 8,4% en hemocultivos(28). Nuestro estudio se enfocó en encontrar los factores de riesgo relacionados a la resistencia a los antibióticos carbapenemicos en las bacteriemias nosocomiales y asociadas al cuidado de la salud.

Encontramos que los factores de riesgo relacionados con las infecciones del torrente sanguíneo por K. pneumoniae resistente a carbapenemicos (KPRC) corresponden a la presencia de comorbilidades, principalmente hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, además bacteriemia de origen abdominal y la exposición previa a carbapenemicos y vancomicina. Dentro de los factores protectores encontramos una relación estadísticamente significativa con el uso de nutrición parenteral y pacientes que ingresan por motivos de consulta de origen cardiovascular. En el análisis de intervenciones, el uso de dispositivos implantables y el soporte transfusional con hemoderivados no fue estadísticamente significativo, posiblemente debido a tipo de pareamiento para la selección de casos y controles (por edad, sexo, unidad de estancia hospitalaria) que iguala la exposición a estos factores entre ambos grupos.

En el análisis bivariado se mostró que la atención por el servicio de medicina interna era un factor protector para la adquisición de KPRC, pero en el multivariado se evidencia que realmente no es significativo, esto es posiblemente debido a que la mayoría de los pacientes tratados por patología infecciosa son manejados y evaluados por este servicio, lo que es un factor confusor a tener en cuenta.

La exposición a carbapenemicos es uno de los factores de riesgo más significativos, probablemente relacionado a la selección de bacterias resistentes. Este hallazgo es congruente con lo encontrado por varios estudios. Kwak y cols[43]en 2005 con una muestra de 30 casos, encontró que el uso previo de carbapenemicos se asociaba con un OR de 28.68 y cefalosporinas con OR: 4.1, además describió que la exposición a quinolonas actuaba como factor de riesgo.

En nuestra institución existe restricción al uso de quinolonas y cefalosporinas de tercera generación por parte de infectología, por lo que no se encontró ninguna relación. Falagas y colaboradores[16]resaltaron el uso de quinolonas y penicilinas antipseudomonas como factores de riesgo, pero en esta ocasión no encontramos una relación estadísticamente significativa con este tipo de antibióticos.

A pesar de mejores prácticas en cuanto al control de infecciones y del uso racional de antibióticos, se observa un aumento progresivo de las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Esto termina en un mayor uso de antimicrobianos de amplio espectro como los carbapenemicos, generando selección de microorganismos con mecanismos de resistencia más complejos, además del requerimiento de cubrimiento de Gram positivos meticilino resistente, combinando vancomicina a estos regímenes de infecciones nosocomiales. La Vancomicina a pesar de no tener un efecto antimicrobiano sobre el bacterias Gram negativas como *K.pneumoniae*, se comporta como un factor independiente en nuestro análisis multivariado, lo cual puede estar causado por la selección de bacterias Gram negativas o a su uso combinado en esquemas empíricos para infecciones nosocomiales que generalmente usan betalactámicosantipseudomona o carbapenemicos. Wuy cols.[20] en un estudio con una metodología similar de dos controles por cada caso, determino que tanto los carbapenemicos como los glicopeptidos se relacionaban con las cepas de bacterias resistentes a los carbapenemicos.Mills y colaboradores (Referencia) en un estudio realizado en un hospital de cuidado crónico de Pensilvania, publicado en enero de 2016, encontraron que junto a la exposición a carbapenemicos, el uso previo de vancomicina y metronidazol se asoció a la presencia de KPRC con un OR de 2.94 y 4.22 respectivamente, además el antecedente de trasplante hemotopoyetico o de órgano sólido, la ventilación mecanica y la incontinencia fecal, también se comportaron como factores de riesgo significativos[47].

La estancia en la unidad de cuidado intensivo ha sido reportada como factor de riesgo en varias publicaciones, sin embargo en nuestro estudio, dada la metodología de selecciónde casos y controles, pareados en tiempo y unidad de estancia hospitalaria, no encontramos este tipo de asociación. Llama la atención que una hospitalización mayor a 7 días tiene un OR de 2.71(IC 1.1-7.03 p

0.018)en el análisis bivariado,ya que las estancias prolongadas, generan un mayor riesgo de colonización e infección nosocomial.

Al igual que lo reportado por Wu, Pately colaboradores[19,20], resalta la ventilación mecánica invasiva como un factor de riesgo con un OR: 3.99(IC 1.35-13.84 p 0.014); esta se usa en pacientes con enfermedad más severa, mayores comorbilidades y con mayor estancia hospitalaria; mientras que la ventilación mecánica no invasiva tuvo tendencia a la protección, aunque no fue significativo (OR 0.23 [IC 0.02-1.08 p 0.042]). Además encontramos que los pacientes con comorbilidades son más susceptibles a infecciones por este tipo de microorganismos, dando importancia a diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica cada una con un OR de 3.23(IC 1.26-8.3 p 0.015); conocemos de antemano que estas comorbilidades en muchas ocasiones se encuentran en un mismo paciente, aumentando el riesgo de adquirir gérmenes con estos patrones de resistencia; esto concuerda con el trabajo deSchwaber y colaboradores[17], quienes determinaron también está la asociación.

Dentro de los aspectos relevantes y que no habían sido revelados en otros estudios, encontramos que las bacteriemias secundarias a un foco abdominal se asocian a la presencia de KPRC con un OR: 4.32 (IC 1.52-13.84 p 0.014). La nutrición parenteral se ha asociado tanto a bacteriemias comocandidemias(48, 49), sin embargo en nuestro estudio se asoció como un factor protector (OR 0.23 IC 0.06- 0.83 p 0.025); problablemente relacionado a que la gran mayoría de las infecciones bacterianas asociadas a dispositivos intravasculares, en especial en los pacientes con nutrición parenteral total, son generadas por cocos gram positivos, principalmente por estafilococos coagulasa negativos (69%), seguidas por estafilococo aureus (18%)(48).Los pacientes que ingresaron por patologías del orden cardiovascular tuvieron una protección frente a la adquisición deKPRC con un OR 0.10 (IC 0.01- 0.84 p 0.033), posiblemente debido a que estos pacientes no tienen exposición temprana a antibióticos y en muchos es posible usar ventilación mecánica no invasiva.

En los estudios previos, las infecciones por KPRC tuvieron una mortalidad mayor frente a los gérmenes sensibles, es así como Schwaber y colaboradores[17]reporto un 44% vs 12.5% y Patel[19]) 48% vs 20%. Al igual que el estudio realizado por Falagas y colaboradores[16] nosotros encontramos una mortalidad equiparable para los grupos de casos y de controles, con el 35% y 32.5% respectivamente. Esto posiblemente esté relacionado con la selección de un grupo de control muy similar, con una proporción equivalente de asistencia en la unidad de cuidado intensivo (UCI), lo que supone que los pacientes tengan similar severidad de enfermedad infecciosa.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas, desde el modelo de un caso y dos controles, que nos permite obtener los factores de riesgo y los factores protectores específicos para la adquisición de bacterias resistentes, de los cuales tomamos tanto los encontrados en la literatura en estudios previos, como los que tenían plausibilidad biológica. Otro aspecto importante y que debemos resaltar, es el emparejamiento durante la estancia en UCI, lo que ayuda a controlar otros posibles factores de confusión, tales como los procedimientos invasivos, incluidos implante de catéteres y sondas, además logra que los dos grupos estén expuestos a las mismas intervenciones, procedimientos y flora bacteriana, que probablemente haya sido seleccionada por la presión antibiótica; ya que en muchas ocasiones la severidad de la enfermedad no se asocia con resistencia bacteriana, eliminando este posible confusor. También es de resaltar que solo se tuvieron en cuenta los aislamientos en sangre, descartándose otro tipo de muestras, evitando así un sesgo de información al no tener en cuenta posibles colonizaciones o contaminaciones (por ejemplo de muestras tomadas de catéteres, colonizaciones del tracto urinario o respiratorio), con lo que tenemos certeza que los datos corresponden a infección.

Sin embargo hay que denotar una seria de limitaciones, partiendo que solo se hizo en un centro hospitalario, con una muestra relativamente pequeña de casos, lo que disminuye la significancia estadística de algunos hallazgos e impide detectar otros que requieren mayor volumen de muestra, aunque este es un problema bastante común en los estudios de evaluación de factores de riesgo relacionados a infecciones por microorganismos multirresistentes, ya que la prevalencia de estos no permite mayor volumen de casos. Otro aspecto que debemos comentar es que no realizamos pruebas moleculares para determinar la presencia de genes de resistencia.Aunque en una muestra de seis aislamientos de *K. Pneumoniae* resistente a carbapenemicos (KPRC) de nuestra institución, analizada con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por parte del Instituto Nacional de Salud (INS) se encontraron cinco KlebsiellaPneumoniaeCarbapenemase (KPC) y unametalo- betalactamasa tipo IMP como mecanismos de resistencia, los cuales asumimos que pueden ser los causales de resistencia en nuestro estudio.A pesar del impacto que podría tener el no conocer estos datos y las demás limitantes del estudio, consideramos que está bien diseñado, con un análisis de validez y rendimiento del modelo de regresión logística y un poder de discriminación del modelo para Bacteriemia por KPCcon una área bajo la curva ROC de 0.88, lo que permite dar validez al análisis y evaluar los posibles factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infecciones por *K.pneumoniae* resistente a carbapenemicos.

12. CONCLUSIONES

Los factores de riesgo encontrados en nuestro estudio que fueron estadísticamente significativos y que posiblemente están relacionados con la adquisición de infección del torrente sanguíneo *K. pneumoniae* resistente a carbapenemicos (KPRC),corresponden a la presencia de comorbilidades, especialmente diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica,la exposición previa a carbapenemicos y vancomicina, al igual que la bacteriemia asociada a infección abdominal y la ventilación mecánica invasiva.

La administración de nutrición parenteral y los pacientes que ingresaron por patología de origen cardiovascular corresponden a posibles factores protectores frente a KPRC.

13. RECOMENDACIONES

Con estos hallazgos, pacientes seleccionados con factores de riesgo relacionados con las bacteriemias por KPRC, podrían sugerir el inicio de esquemas empíricos activos frente este tipo de bacterias, además de implementar herramientas educativas para reducir la exposición a factores de riesgo.

Se necesitan estudios adicionales de cohortes u otros diseños con muestras más grandes y seguimientos más prolongados para aclarar las discrepancias entre los estudios, evaluar otros factores de riesgo que requieran una mayor población y poder generar escalas de riesgo que permitan anticipar la emergencia de resistencia antibiótica o detectarla de forma temprana.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍCAS

1. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. [Epidemiology and impact of nosocomial infections]. Med Intensiva. 2010;34(4):256-67.

2. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. American journal of infection control. 1988;16(3):128-40.

3. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. American journal of infection control. 2008;36(5):309-32.

4. Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of Extended-Spectrum β-Lactamase–Producing Escherichia coli and Klebsiella Species on Clinical Outcomes and Hospital Costs: A Matched Cohort Study. Infection control and hospital epidemiology. 2006;27(11):1226-32.

5. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The Impact of Methicillin Resistance in Staphylococcus Aureus Bacteremia on Patient Outcomes Mortality, Length of Stay, and Hospital Charges. Infection Control. 2005;26(02):166-74.

6. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clinical Infectious Diseases. 2004;39(3):309-17.

7. Lizaso D, Aguilera K, Correa M, Yantorno ML, Cuitiño M, Pérez L, et al. Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad de las bacteriemias intrahospitalarias por bacilos gramnegativos. Revista chilena de infectología. 2008;25(5):368-73.

8. MacKenzie F, Forbes K, Dorai-John T, Amyes S, Gould I. Emergence of a carbapenem-resistant Kiebsiella pneumoniae. The Lancet. 1997;350(9080):783.

9. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae from South America. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2006;50(8):2880-2.

10. Asensio Á, Cantero M, Shaw E, Vergara-López S. Control strategies for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at different levels of the healthcare system. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2014;32:61-6.

11. Paterson D. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β-lactamases (ESBLs). Clinical Microbiology and Infection. 2000;6(9):460-3.

12. Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP among clinically isolated strains of Serratia marcescens. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1995;39(4):824-9.

13. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1991;35(1):147-51.

14. Koh T, Babini G, Woodford N, Sng L, Hall L, Livermore D. Carbapenem-hydrolysing IMP-1 β-lactamase in Klebsiella pneumoniae from Singapore. The Lancet. 1999;353(9170):2162.

15. Rapp RP, Urban C. Klebsiella pneumoniae carbapenemases in Enterobacteriaceae: history, evolution, and microbiology concerns. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2012;32(5):399-407.

16. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Virtzili S, Chelvatzoglou FC, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections: a matched case–control study. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2007;60(5):1124-30.

17. 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. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2008;52(3):1028-33.

18. 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. Infection Control. 2009;30(07):666-71.

19. 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. Infection control and hospital epidemiology. 2008;29(12):1099-106.

20. Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. Risk. 2011;104(2).

21. Linares Miranda CJ, Gomez Quintero CH. Factores de riesgo para infecciòn o colonizacion por Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenemicos en un Hospital Universitario de Tercer Nivel en Bogota. 2009-2010. 2011.

22. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: Elsevier Health Sciences; 2014.

23. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. The Korean journal of internal medicine. 2012;27(2):128-42.

24. Patel G, Bonomo RA. Status report on carbapenemases: challenges and prospects. 2011.

25. Bush K, Jacoby G. β-lactamases classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes. 2011.

26. Tzouvelekis L, Markogiannakis A, Psichogiou M, Tassios P, Daikos G. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an

evolving crisis of global dimensions. Clinical microbiology reviews. 2012;25(4):682-707.

27. Mataseje LF, Boyd DA, Hoang L, Imperial M, Lefebvre B, Miller M, et al. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase-48 and oxacillinase-181 in Canada, 2011. Emerging infectious diseases. 2013;19(1):157.

28. Kallen M, Ricks P, Edwards J, MStat AS, Fridkin S, Rasheed JK, et al. Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Morbidity & Mortality Weekly Report. 2013;62(9):165-70.

29. Deshpande LM, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. 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). Diagnostic microbiology and infectious disease. 2006;56(4):367-72.

30. Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2007;60(3):470-82.

31. Cockerill FR, Clinical, Institute LS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement;[... provides updated tables for... M02-A11 and M07-A9]: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2012.

32. Queenan AM, Shang W, Flamm R, Bush K. Hydrolysis and inhibition profiles of β-lactamases from molecular classes A to D with doripenem, imipenem, and meropenem. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2010;54(1):565-9.

33. van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2013;75(2):115-20.

34. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. Archives of internal medicine. 2005;165(12):1430-5.

35. Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase-and metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2008;52(2):570-3.

36. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2008;62(5):895-904.

37. Falagas ME, Siempos II, Rafailidis PI, Korbila IP, Ioannidou E, Michalopoulos A. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram (−) nosocomial pneumonia: a case series. Respiratory medicine. 2009;103(5):707-13.

38. Stachyra T, Levasseur P, Péchereau M-C, Girard A-M, Claudon M, Miossec C, et al. In vitro activity of the β-lactamase inhibitor NXL104 against KPC-2 carbapenemase and Enterobacteriaceae expressing KPC carbapenemases. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009:dkp197.

39. Urban C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B, and rifampin against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, and Escherichia coli. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2010;54(6):2732-4.

40. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(6):3002-4.

41. Lee GC, Burgess DS. Treatment of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2012;11(13):32.

42. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, et al. Emergence of carbapenem-resistant Klebsiella species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β-lactamases in New York City. Clinical infectious diseases. 2004;39(1):55-60.

43. Kwak YG, Choi S-H, Choo EJ, Chung J-W, Jeong J-Y, Kim NJ, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae among hospitalized patients. Microbial Drug Resistance. 2005;11(2):165-9.

44. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae. Infection Control. 2009;30(12):1180-5.

45. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). Diagnostic microbiology and infectious disease. 2004;50(1):59-69.

46. Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, Sukiennik T, Behar PRP, Medeiros EAS, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. Journal of clinical microbiology. 2011;49(5):1866-71.

47. Mills JP, Talati NJ, Alby K, Han JH. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Colonization and Infection among Long-Term Acute Care Hospital Residents. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2016;37(01):55-60.

48. Collins C, Fraher M, Bourke J, Phelan D, Lynch M. Epidemiology of catheter-related bloodstream infections in patients receiving total parenteral nutrition. Clinical infectious diseases. 2009;49(11):1769-70.

49. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander B, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2007;26(4):271-6.