

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS ASOCIADOS A LA  
MORTALIDAD EN PACIENTES INFECTADOS POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*  
RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS

**NATHALIA LECUONA MADRIGAL**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

**JOSÉ MANUEL BARROS SUAREZ**  
COINVESTIGADOR

**JORGE ANDRÉS RAMOS CASTAÑEDA**  
ASESOR

**INDIRA BERRIO MEDINA**  
COASESOR HGM

**UNIVERSIDAD CES**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE SALUD PÚBLICA, GRUPO DE INVESTIGACIÓN**  
**OBSERVATORIO DE SALUD PÚBLICA**  
**MEDELLÍN 2019**

**FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS ASOCIADOS A LA  
MORTALIDAD EN PACIENTES INFECTADOS POR *KLEBSIELLA  
PNEUMONIAE* RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS**

**NATHALIA LECUONA MADRIGAL**

INVESTIGADOR PRINCIPAL

**JOSÉ MANUEL BARROS SUÁREZ**

COINVESTIGADOR

**Trabajo investigación para optar al título de especialista en Epidemiología**

**UNIVERSIDAD CES**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE SALUD PÚBLICA, GRUPO DE INVESTIGACIÓN**

**OBSERVATORIO DE SALUD PÚBLICA**

**MEDELLIN 2019**

ÍNDICE DE FIGURAS .....	5
ÍNDICE DE TABLAS .....	6
RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	9
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	11
1.1 Planteamiento del problema .....	11
1.2 Justificación .....	14
1.3 Pregunta de investigación .....	16
2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL .....	17
2.1 Infección por <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	17
2.1.1 La bacteria y su estructura .....	17
2.1.2 Fisiopatología .....	18
2.1.3 Presentación clínica (colonización e infección) .....	19
2.1.4 Factores de riesgo .....	20
2.1.5 Antibioticoterapia .....	20
2.1.6 Mecanismos de resistencia y detección .....	21
2.1.7 Epidemiología de la infección (frecuencia y mortalidad) .....	22
3. HIPÓTESIS .....	24
4. OBJETIVO .....	25
4.1 Objetivo General .....	25
4.2 Objetivos específicos .....	25
5. METODOLOGÍA .....	26
5.1 Enfoque metodológico de la investigación .....	26
5.2 Tipo y diseño de estudio .....	26
5.3 Población .....	26

5.4 Muestra .....	27
5.5 Criterios de inclusión y exclusión .....	27
5.6 Descripción de las variables.....	27
5.6.1 Diagrama de variables.....	27
5.6.2 Tabla de variables .....	28
5.7 Técnicas de recolección de la información.....	28
5.7.1 Fuentes de información .....	28
5.7.2 Instrumento de recolección de la información .....	28
5.7.3 Proceso de obtención de la Información .....	28
5.8 Prueba piloto .....	29
5.9 control de errores y sesgos .....	29
5.10 Procesamiento y análisis de la información.....	29
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	31
7. RESULTADOS .....	32
7.1 Análisis univariado.....	32
7.2 Análisis bivariado.....	37
8. DISCUSIÓN .....	43
9. CONCLUSIONES.....	46
10. LIMITACIONES.....	47
11. RECOMENDACIONES .....	48
12. BIBLIOGRAFÍA .....	49
13. ANEXOS .....	54

**ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1.** Las enterobacterias (22) .....18  
**Figura 2.** Diagrama de variables .....28

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Variables sociodemográficas de pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.....	33
<b>Tabla 2.</b> Variables clínicas de pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos .....	34
<b>Tabla 3.</b> Cantidad de pacientes a los que se le practicaron hisopado rectal infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos .....	37
<b>Tabla 4.</b> Análisis de normalidad para las variables cuantitativas para el estudio sobre pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.....	38
<b>Tabla 5.</b> Análisis de asociación para las variables cuantitativas para el estudio sobre pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.....	38
<b>Tabla 6.</b> Análisis de asociación para las variables cualitativas para el estudio sobre pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.....	39
<b>Tabla 7.</b> Análisis de asociación para las comorbilidades en el estudio sobre pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.....	40
<b>Tabla 8.</b> Análisis de asociación para los antibióticos posteriores relevantes en el estudio sobre pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.....	41
<b>Tabla 9.</b> Tabla de variables .....	54

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

<b>Gráfica 1.</b> Comorbilidades asociadas a pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.....	35
<b>Gráfica 2.</b> Antibióticos usados previamente al resultado el cultivo para pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.....	36
<b>Gráfica 3.</b> Antibióticos relevantes usados posteriormente al resultado el cultivo para pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.....	36
<b>Gráfica 4.</b> Letalidad de pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.....	37
<b>Gráfica 5.</b> Mortalidad de pacientes infectados por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos vs tratamiento con antibióticos posteriores relevantes .....	42

## RESUMEN

**Introducción:** La infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos es un problema frecuente en nuestro medio y ha cobrado gran importancia por su alta mortalidad. En consecuencia, este estudio buscó caracterizar los principales factores sociodemográficos y clínicos asociados a la mortalidad en un Hospital público en la ciudad de Medellín.

**Metodología:** Se realizó un estudio de corte transversal con enfoque analítico incluyeron 61 pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un hospital público en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2012 y septiembre de 2018. El análisis de los factores sociodemográficos y clínicos se realizó mediante un análisis descriptivo, para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y proporciones. Para las variables cuantitativas se analizaron los estadísticos descriptivos determinando antes la normalidad de cada variable, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. se analizó la relación entre factores sociodemográficos y clínicos con la mortalidad, mediante el uso de tablas de contingencia y test estadísticos Chi cuadrado independencia de Pearson y U de Mann Withney.

**Resultados:** Con respecto a los factores sociodemográficos la mediana de la edad fue de 63 años, y el 62,2% fueron de sexo masculino ninguna de estas variables se asoció estadísticamente a la mortalidad. La mortalidad de estos pacientes fue del 39% y las variables clínicas que tuvieron asociación estadística fueron el cáncer OR 4.125 (IC95% 1,08-15,7 p= 0,031), la monoterapia con carbapenémicos OR 12,00 (IC95% 1,3-107,3) y como posible factor protector la terapia conjugada de carbapenémicos y colistina OR 0.168 (IC95% 0,043-0,663).

**Conclusión:** La mortalidad en pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos se asoció con la terapia antibiótica, siendo mayor en quienes recibieron carbapenems como monoterapia y menor en quienes recibieron terapia conjugada con colistina más carbapenems, existen factores adicionales que se asocian a la mortalidad tales como el cáncer. Otras variables que fueron revisadas como el tiempo de inicio del antibiótico posterior al resultado del cultivo, la edad, el peso no presentaron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad.

**Palabras clave:** *Klebsiella pneumoniae*, carbapenémicos, mortalidad, resistencia bacteriana

## ABSTRACT

**Introduction:** infection by carbapenemic resistant *Klebsiella pneumoniae* is a common problem in our environment and has gained great importance due to its high mortality. Consequently, this study sought to characterize the main sociodemographic and clinical factors associated with mortality in a public hospital in the city of Medellín.

**Methodology:** A cross sectional study with an analytical approach was performed, including 61 patients infected with carbapenems resistant *Klebsiella pneumoniae* in a public hospital in a period of time between January 2012 and September 2018. The analysis of sociodemographic and clinical factors was performed using a descriptive analysis, for the qualitative variables absolute frequencies and proportions were calculated. For the quantitative variables the descriptive statistics were analyzed, determining first the normality of each variable, using the Kolmogorov-Smirnov test. The relationship between sociodemographic and clinical factors with mortality was analyzed, using the contingency tables and statistical tests Chi square, independent of Pearson and Mann Withney U.

**Results:** Regarding to the sociodemographic factors, the median age was 63 years, and 62,2% were male, none of these variables was statistically associated with mortality. The mortality of these patients was 39% and the clinical variables that had statistical association were cancer OR 4,125 (95% CI 1.08-15.7 p = 0.031), monotherapy with carbapenemics OR 12.00 (95% CI 1, 3-107.3) and as a possible protective factor the conjugate therapy of carbapenems and colistin OR 0.168 (95% CI 0.043-0.663).

**Conclusion:** Mortality in patients infected with *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems, was associated with antibiotic therapy, being higher in those who received carbapenems as monotherapy and lower in those who received colistin conjugated therapy plus carbapenems, there are additional factors that are

associated with mortality such as Cancer. Other variables that were reviewed such as the time of onset of the antibiotic after the result of the test, age, weight did not present a statistically significant association with mortality.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemasa, mortality, bacterial resistance.

# 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

## 1.1 Planteamiento del problema

La creciente resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial ha llegado a niveles peligrosos generándose nuevos mecanismos de resistencia propios en cada una de las bacterias y exponiendo a la humanidad a la vulnerabilidad de quedarse sin antibióticos para el manejo de las infecciones. Por esta razón, a partir del 2001 la Organización Mundial de la Salud (OMS) catalogó la resistencia bacteriana como un problema mundial que requiere una acción urgente (1,2).

El 27 de febrero de 2017 la OMS publicó “La lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos”, donde se incluyen 12 familias de las bacterias más peligrosas para la salud humana. En esta lista se encuentran las bacterias gram-negativas multirresistentes, las cuales son capaces de encontrar múltiples mecanismos para generar resistencia a los antimicrobianos, además de, transferir su material genético generando la resistencia en otras bacterias (3).

En un comunicado de prensa de la OMS de abril de 2014 reporta que para la Región de las Américas, Mediterráneo Oriental, Europa, Asia Suroriental, Pacífico Occidental la resistencia de *K. pneumoniae* a las cefalosporinas de tercera generación es generalizada, (4) y esta creciente problemática sobre la resistencia de las enterobacterias, se ha trasladado también a un nuevo grupo de antibióticos llamados carbapenémicos, mediante la producción de carbapenemasa (betalactamasa), enzima capaz de hidrolizar estos antibióticos, es así como estas bacterias se diseminan por el mundo a pasos agigantados y van causando infecciones con altos índices de mortalidad (5).

La resistencia de esta bacteria se ha propagado por varias regiones en el mundo causando infecciones nosocomiales en diferentes pacientes, desde neonatos hasta pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos, los carbapenémicos ya no son eficaces debido a su alta resistencia en más de la mitad de los países en el mundo (6).

Se realizó una búsqueda de artículos sobre la problemática de esta bacteria multirresistente a nivel mundial y se encontraron varios datos importantes: un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Italia entre 2010 y 2013 en 5

instituciones de salud donde se evaluaron las diferencias en el tratamiento y la relación con la mortalidad, encontró que las muertes fueron significativamente más frecuentes en pacientes con infección de torrente circulatorio o infecciones del tracto urinario que en aquellos con infección en otros sitios (7).

Además, reveló que los beneficios de la terapia multi-medicamentosa son más pronunciados en pacientes que están críticamente enfermos. La reducción del riesgo de mortalidad fue bastante fuerte, pero los beneficios disminuyeron (y se volvieron estadísticamente no significativos) cuando el tracto urinario fue la fuente de la infección sanguínea. Este hallazgo tiende a respaldar la opinión de que la terapia de combinación es particularmente importante para las infecciones clínicamente graves causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (7).

Evans HL, y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo observacional en un hospital universitario en EEUU en 2007 y encontraron que las infecciones por Gram negativos resistentes, se asociaron a una mayor gravedad de la enfermedad en el momento de la infección, con costos hospitalarios más altos y una estancia más larga encontrando para cada uno de estos ítems,  $p < 0.0001$  (8).

Ahora bien, revisando nuestro contexto, en Colombia varias redes y grupos de investigación han venido desarrollando actividades de vigilancia de resistencia a los antibióticos, entre ellos, el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá (GREBO), el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), la Red de Vigilancia de Eventos Nosocomiales (sic.) del Valle (RENOVA) y el Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos de Medellín (GERMEN). A partir de la información de los laboratorios de microbiología de clínicas y hospitales públicos y privados de las principales ciudades del país, estos grupos generan reportes periódicos y publicaciones nacionales e internacionales sobre los fenotipos y genotipos de resistencia más frecuentes, así como sobre la posible relación clonal en el caso de los estudios de brotes (9).

Estudios genómicos detallados realizados en Colombia reconstruyen un patrón de diseminación único y complejo de KPC-Kpn, que contribuye a los altos niveles endémicos de resistencia a carbapenemes que amenazan el sistema de salud en este país en desarrollo. Estas observaciones están en contraste con los datos de otros países endémicos, incluidos Israel, Italia, Grecia y los EE. UU (10).

La alta prevalencia de las betalactamasas de espectro extendido (hasta el 71%) en *K. pneumoniae* de hospitales colombianos, podrían haber llevado a un aumento del uso de carbapenémicos, proporcionando así una presión selectiva que favoreció la aparición de resistencia a carbapenémicos, mediada por la transferencia horizontal y promiscuidad en el gen blaKPC-2 localizado en plásmidos entre bacterias Gram-negativas en Colombia (10).

En otros estudios se evidenció que la resistencia de otras bacterias como la *E. coli* a los carbapenémicos permaneció constante en estos seis años, en *K. pneumoniae*, *S. marcescens* y *E. cloacae* se observó un incremento de la resistencia a partir de 2007. Este comportamiento no es exclusivo de nuestra región. En una revisión sistemática reciente de la resistencia en enterobacterias en Colombia, González, et al. reportaron una tendencia al aumento en la resistencia a los carbapenémicos, en especial en *K. pneumoniae* y *E. cloacae*, fenómeno observado en varios países a nivel mundial (9).

El primer reporte en Colombia de cepas de *K. pneumoniae* con resistencia a carbapenémicos mediada por la producción de enzimas de tipo KPC, se presentó en el 2005 en dos hospitales que hacen parte del grupo de estudio (GERMEN) (11).

En el año 2008, se presentó un brote en uno de estos hospitales originado en una cepa de *K. pneumoniae* del tipo KPC-3 que portaba un paciente nacido y residente en Israel, y fue el segundo país del mundo, después de Estados Unidos, en donde hizo su aparición esta bacteria (12).

En cuanto a la mortalidad en un estudio realizado en un hospital universitario en Colombia, en el análisis multivariado se encontró que los factores asociados con un mayor riesgo de muerte fueron enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, neoplasias malignas, bacteriemia y la necesidad de ventilación mecánica durante la hospitalización, estos factores fueron el punto de referencia para ser tenidos en cuenta en el estudio que se realizó (13).

Otro estudio a tener en cuenta que se desarrolló en la ciudad de Medellín, de tipo observacional retrospectivo, descriptivo, que incluyó 52 pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos y encontró que, la edad media fue  $45,7 \pm 27$  años, 65,4% fueron hombres el uso de inmunosupresores, cirugía gastrointestinal, hepatopatía crónica y trasplante de órgano sólido fueron las comorbilidades importantes. El 100% recibió antibióticos antes de la infección por *Klebsiella*. La mortalidad fue 48,1% y fue significativamente mayor en pacientes con

bacteriemia vs. sin bacteriemia ( $p = 0,01$ ). No hubo diferencias significativas en mortalidad cuando se comparó uso de tigeciclina vs. colistina ( $p = 0,609$ ) (14).

No solamente la resistencia a los antimicrobianos es un problema per se, la aparición de resistencias a los antimicrobianos afecta económicamente la atención de la salud en todo el mundo. Igualmente, la pérdida de eficacia de algunos tratamientos por causa de la resistencia a los antimicrobianos aumenta la morbilidad del ser humano, contribuye a la pérdida de productividad y, a menudo, a la mortalidad (15).

Adicionalmente la disponibilidad de nuevos antimicrobianos está disminuyendo, la elaboración por parte de las casas farmacéuticas de nuevos antimicrobianos que sean eficaces para combatir bacterias resistentes y de otros métodos, como vacunas, es de vital importancia para reducir la repercusión de la resistencia en el futuro. Sin embargo, los nuevos productos son caros y su desarrollo toma mucho tiempo. El interés de la industria farmacéutica por la investigación y el desarrollo de nuevos antimicrobianos se ha ido perdiendo, actualmente las prioridades de la industria están en favor de los fármacos llamados de estilo de vida. Por lo tanto, a no ser que se logre controlar la aparición de resistencias y desacelerarla para preservar los medicamentos actuales, podría llegarse a una falta total de tratamientos eficaces contra algunos agentes patógenos en los próximos 10 años, debido a la disminución de la elaboración de nuevos antibióticos (15).

Si bien es cierto que en los últimos años se han reconocido varios factores que están asociados a la infección por estas bacterias, falta abordar el tema más de cerca sobre los factores sociodemográficos y clínicos que se asocian directamente a la mortalidad, más aun en nuestro medio, ya que existe una variabilidad en países, regiones e incluso hospitales de una misma ciudad donde las características de la población son específicas y requieren un conocimiento e intervención más acertada y oportuna.

## 1.2 Justificación

Teniendo en cuenta la magnitud de la resistencia a los carbapenémicos de una de las bacterias con mayor poder de letalidad, se considera conveniente realizar este estudio para determinar los factores asociados a la mortalidad por *Klebsiella pneumoniae*, de esta manera, al identificarlos podrían ser intervenidos buscando una reducción en este desenlace tan desfavorable para nuestra población.

Es así como la trascendencia de la resistencia a los carbapenémicos, y los costos derivados de esto se hace necesario tener un conocimiento más profundo sobre factores asociados a la mortalidad, para elaborar guías que permitan sugerir pautas para el uso adecuado de los antimicrobianos.

Esto genera un impacto trascendental en la salud, en nuestros hospitales, por eso se hace imperioso, aunar esfuerzos para reconocer y aplicar todo aquello que nos ayude a la contención de las infecciones resistentes a los carbapenémicos.

La combinación de dos mecanismos evolutivos en una salud enfrentada, sistema de salud de un país en desarrollo han creado un ambiente perfecto para una epidemia masiva de bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas. Esta estrategia estocástica empleada por la *K. pneumoniae* en Colombia puede generar una amenaza importante para la salud pública en otros países en desarrollo, países con infraestructuras similares y uso no cuidadoso de carbapenémicos, donde las medidas de control de infección (útiles en partes del mundo donde la expansión clonal de CG258 juega un papel principal en la diseminación de KPC) serían insuficientes. En estos países, el desafío de KPC<sub>Kpn</sub> (gen) puede exigir nuevos enfoques, donde se combine la vigilancia molecular completa, procedimientos innovadores de control de infecciones y estrategias de administración de antibióticos (10).

Esta propuesta de investigación además de cumplir con los objetivos particulares podría beneficiar a los grandes actores de la cadena del sistema de salud; a los directivos porque de alguna manera, el desarrollar los objetivos podrían surgir herramientas para intervenir oportunamente y esto indirectamente podría ayudar a controlar los costos locales, pacientes y equipo médico porque al definir tratamientos más efectivos que redunden en la disminución de la mortalidad de los pacientes. El ser más eficiente en el trato a los pacientes ayuda a que la afectación del mismo sea menor, por causa de la enfermedad, mejorando su calidad de vida, además, disminuyendo todo el soporte económico que el sistema de salud debe dar a una persona con este tipo de dificultades, menor tiempo de hospitalización, menores incapacidades, mayor disponibilidad de camas para atención, entre otros.

Existen hoy muchos estudios que se relacionan con los factores asociados a la colonización e infección, se quiere profundizar sobre aquellos que impactan la mortalidad; llenar el vacío del conocimiento desde nuestro que hacer en el Hospital

General de Medellín, es un elemento muy valioso que podría ser usado para la creación de guías o protocolos de manejo, tanto a nivel local como a nivel nacional.

La vigilancia permanente desde cada centro hospitalario mediante los comités de infecciones permite intervenir a la población desde la resistencia a los antimicrobianos y es así como este tipo de estudios permite robustecer la información de nuestro comité de infecciones a nivel local. Un entendimiento más profundo del problema sobre esta resistencia generará las bases para su contención.

### 1.3 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores sociodemográficos y clínicos asociados a la mortalidad, en pacientes adultos infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un hospital público de la ciudad de Medellín entre 2012 y septiembre de 2018?

## 2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

### 2.1 Infección por *Klebsiella pneumoniae*

Entre las enterobacterias *K. pneumoniae* es una de las bacterias más frecuentemente asociadas a infecciones; es causa común de cuadros respiratorios en pacientes que cursan otras comorbilidades y se aísla en neumonías, infecciones del tracto urinario y sepsis con frecuencia adquiridas intrahospitalariamente. (16,17)

#### 2.1.1 La bacteria y su estructura

Pertenece a la familia enterobacteriaceae, bacilos (en forma de bastoncillo) Gram negativos, fermentan la glucosa, son catalasa positiva y oxidasa negativa. La estructura de la bacteria presenta una membrana interna (o citoplasmática) que posee una doble capa de fosfolípidos lo cual hace que los nutrientes, metabolitos y macromoléculas sean controlados a través de esta. La membrana externa, posee un peptidoglucano delgado junto con un espacio periplásmico que posee una alta concentración de proteínas. La membrana externa consiste en una doble capa de fosfolípidos que incluyen lipopolisacáridos (en la parte más externa, es un factor de virulencia muy poderoso), lipoproteínas que están fijadas al peptidoglucano, proteínas porinas milimétricas que facilitan el paso de sustancias, incluidos los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactams) y otras proteínas de la membrana externa (18,19).

Existen algunas organelas complejas que irradian hacia el exterior: los flagelos, que son estructuras que se utilizan para la locomoción, que provienen de una estructura en la membrana interna, las fimbrias con importante función que incluye la adherencia y el intercambio genético por el mecanismo de la conjugación (20).

El lipopolisacárido tiene tres dominios principales: el esqueleto de lípido A, el oligosacárido fosforilado central (core) y las cadenas laterales de oligosacárido de repetición. Las enterobacterias son antigénicamente complejas. Los antígenos "O" que hacen parte de los lipopolisacáridos se encuentran más externamente. Los antígenos "H" o flagelos son proteicos. Los antígenos "K" capsulares son polisacáridos además de otros factores, la presencia del antígeno "O" media la resistencia bacteriana al efecto bactericida del suero normal, siendo capaces por

tanto de sobrevivir más tiempo en sangre y causando infecciones más graves (20,21).

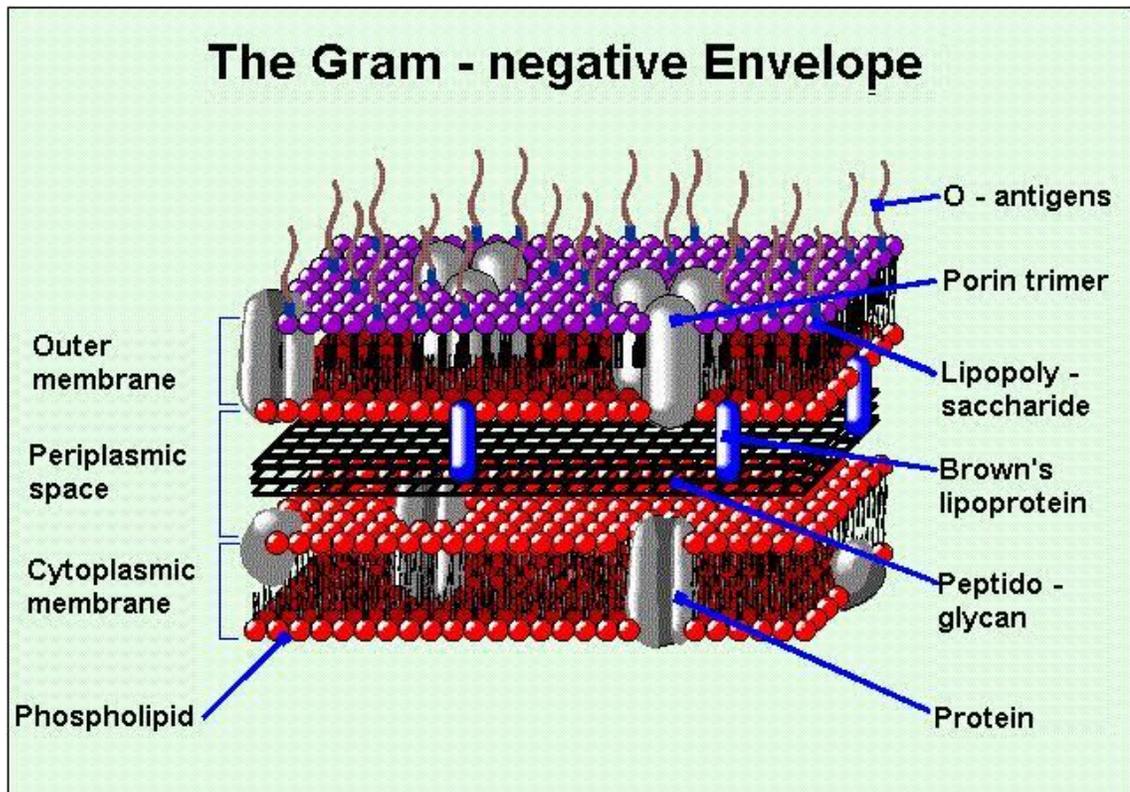


Figura 1. Las enterobacterias (22)

### 2.1.2 Fisiopatología

La capacidad de la *k. pneumoniae* para generar enfermedades es el reflejo de la expresión de factores específicos de virulencia, la adherencia a las células del hospedero es una condición importante para producir la enfermedad, por medio de las adhesinas (fimbrias o proteínas de la membrana externa) las cuales se unen selectivamente a los receptores celulares. Las toxinas son otro factor de virulencia y son liberadas en el ambiente o dirigidas a las células hospederas. El lipopolisacárido inicia la transcripción de mediadores proinflamatorios, incluyendo citoquinas como el factor de necrosis tumoral. Algunas capsulas parecen tener la capacidad de impedir la fagocitosis y evitar la destrucción por el suero humano (16).

Las adhesinas son estructuras filamentosas que se adhieren a receptores específicos en las células del hospedero, son de gran importancia en las primeras etapas de colonización de los tejidos. Se encuentran 2 tipos de toxinas, el

lipopolisacarido o endotoxina y la exotoxina, la mayor acción biológica se encuentra en el lípido A, cuya actividad proinflamatoria es responsable de la mayoría de las manifestaciones relacionadas con estas infecciones. Son además quelantes del hierro, la escasez de hierro libre es un limitante para el crecimiento de las bacterias en los tejidos, la *k. pneumoniae* genera varias sustancias quelantes de hierro (enteroquelina, aerobactina, etc.) o sideroforos de esta manera captan el hierro y esto se asocia a mayor virulencia. La capsula presenta propiedades antifagociticas vuelve la superficie celular hidrofílica y evita que las células del hospedero (monocitos, neutrófilos macrófagos) las fagociten. Dependiendo de la secuencia y composición de azucares será su virulencia (23).

### 2.1.3 Presentación clínica (colonización e infección)

Las enterobacterias son microorganismos que se encuentran en el ambiente, suelos, en aguas, en plantas y en el tracto gastrointestinal de animales y humanos. No se encuentran como flora normal en otros sitios del cuerpo humano, pero en pacientes hospitalizados pueden llegar a colonizar el tracto respiratorio y la piel (23).

Es una de las bacterias que se encuentran involucradas principalmente en infecciones nosocomiales y causal de infecciones del tracto urinario, neumonías, sepsis, infecciones de tejidos blandos, e infecciones de herida quirúrgica. Los pacientes inmunosuprimidos son más susceptibles de contraer la infección.

La colonización bacteriana es la instauración y multiplicación de los microorganismos en el huésped, pero sin generar una respuesta inmunológica o clínica por parte del huésped y la infección es la instauración y multiplicación de las bacterias en el huésped generando respuesta inmunológica o clínica (24).

En un estudio observacional que describió un brote nosocomial causado por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente (MRKP) en UCI de un hospital en Madrid entre 1997 y 1998 se encontró que el tratamiento previo con cefalosporinas y aminoglucósidos de tercera generación se asociaron independientemente con la colonización y / o infección por *k. pneumoniae* multirresistente (25).

En otro estudio realizado en un Hospital de enseñanza en Medellín F. Montufar y colaboradores describieron las principales comorbilidades en pacientes infectados por *k. pneumoniae* las cuales fueron uso de inmunosupresores (63,5%), cirugía gastrointestinal (42,3%), enfermedad hepática crónica (30,8%) y trasplante de órgano sólido (25%). El 21,2% de los pacientes tuvo hospitalización previa en UCI y el 17,3% requirió ventilación mecánica previa (14).

El grupo GERMEN quien tiene por objetivo vigilar y controlar la resistencia a los antimicrobianos en el Departamento de Antioquia realizo varios estudios y encontró que la *Klebsiella pneumoniae* estuvo presente en 13% en UCI y 13% en no UCI en los hemocultivos de instituciones hospitalarias de Antioquia en 2017, 13% en NO UCI y 15% en UCI en urocultivos, entre 2016 y 2017 se aisló en UCI en un 15% sin encontrar diferencias en los dos años, y se encontró que en el Valle de Aburra entre 2016 y 2017 en No UCI fue del 11% y 10% respectivamente (26).

#### 2.1.4 Factores de riesgo

La *Klebsiella pneumoniae* es una bacteria que se ha vuelto multirresistente con el paso de los años, con el uso excesivo de antibióticos y con su gran capacidad de evadir al sistema inmune. Existen algunos factores de riesgo que en estudios previos ya se han dilucidado en un estudio publicado en el American Journal Medicine en 2009 realizado en que se realizó en Alberta, Canadá, se encontró que los ancianos y los hombres tenían mayor riesgo de bacteriemia por *K. pneumoniae*, la diálisis, el trasplante de órganos sólidos, la hepatopatía crónica y el cáncer fueron los factores de riesgo más importantes para adquirir bacteriemia por *K. pneumoniae* (27–30).

#### 2.1.5 Antibioticoterapia

El tratamiento de las infecciones por Enterobacterias cambia según el tipo de infección y la bacteria involucrada. La antibioticoterapia casi siempre es necesaria y debe estar soportado con el antibiograma. A veces se requiere administrar antibióticos en forma empírica y se hace necesario conocer las sensibilidad o resistencia presentes en el hospital y tener en cuenta cual es la resistencia intrínseca del aislamiento, que para la *Klebsiella pneumoniae* es la ampicilina y la carbenicilina (23).

Los perfiles de sensibilidad para carbapenémicos de la *Klebsiella pneumoniae* que el grupo GERMEN identifico entre 2015 y 2017 para el Valle de Aburra fueron: meropenem del 95,9%, ertapenem del 95,2% e imipenem del 94% (26).

El estudio reportado en Am J Med en 2009 en Canadá encontró que las tasas de resistencia a trimetoprim / sulfametoxazol aumentaron significativamente entre 2000 y 2007 (27). Un estudio realizado en un Hospital en Medellín publicado en 2016 se encontró que todos los pacientes recibieron antibióticos previos a la documentación

de infección por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa tipo KPC y que los más utilizados fueron betalactámicos diferentes de carbapenémicos (65,3%), carbapenémicos (44,1%) y quinolonas (40,4%) En el 53,7% de los casos se utilizaron 2 o más antibióticos.

El tratamiento fue iniciado según el antibiograma en el 57,7% de los casos y de forma empírica y con aislamiento posterior en el 42,3%. Los antibióticos utilizados fueron tigeciclina en el 51,9% y colistina en el 32,7%, ambos se usaron concomitantemente con otros antibióticos especialmente con aminoglucósidos (26,9%), betalactámicos diferentes de carbapenémicos (25%), carbapenémicos (13,4%) y quinolonas (9,6%). En el 15,4% se utilizó terapia combinada de colistina más tigeciclina. La duración media del tratamiento fue  $15,7 \pm 7,5$  días (rango 4-42) (14).

La estancia promedio atribuible a la infección fue 46 días y la mediana 40 días. Durante la hospitalización, el 76,9% de los pacientes requirió atención en UCI y el 73,1% ventilación mecánica. Las principales complicaciones atribuidas a la infección fueron: bacteriemia secundaria (51,9%), insuficiencia renal aguda (51,9%) y disfunción orgánica múltiple (38,5%) (14).

Con relación a la terapia combinada, se encontraron estudios en los que se observó una tasa de mortalidad significativamente más elevada en pacientes que fueron tratados con un solo antibiótico que en aquellos pacientes en quienes se utilizó tratamiento combinado (31–33).

#### 2.1.6 Mecanismos de resistencia y detección

La prueba de sensibilidad a los antibacterianos (antibiograma) evidencia la resistencia a los antibióticos que presenta un aislamiento bacteriano, esto se da del resultado de la suma de la resistencia intrínseca de la bacteria más el fenotipo de las resistencias adquiridas. “Una bacteria presenta resistencia intrínseca cuando es inhibida por un determinado antibiótico a concentraciones superiores a las que son inhibidas otras bacterias de características semejantes” (34).

Internacionalmente se define a una bacteria como “multirresistente” cuando esta presenta resistencia a tres o más grupos o familias de antibióticos utilizados en el tratamiento de las infecciones. Los enterobacterias y los bacilos gram negativos no fermentadores presentan una acumulación de mutaciones y de genes de resistencia emergentes (35).

Todos los bacilos gram negativos pertenecientes a la familia de las enterobacterias presentan resistencia a la penicilina. “El mecanismo de resistencia más importante por su frecuencia y eficacia es la producción de betalactamasa” (34). Existen enzimas que se producen intrínsecamente en las bacterias y otras se adquieren a través de transposones o plásmidos (34).

Karen Bush y George Jacoby han descrito una actualización en la que conjugan la clasificación entre el antibiótico y su respuesta frente a los inhibidores, dando lugar a la descripción de tres grupos: el grupo 1 (clase C): cefalosporinas; grupo 2 (Clases A y D): donde se encuentra las betalactamasas de espectro amplio (BLEA), las BLEA resistentes a inhibidores (IRT), las de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas (KPC, entre otras); y el grupo 3 (clase B): metalobetalactamasas (36).

Carbapenemasas Clase A: En esta última década, se han descrito enterobacterias productoras de betalactamasas que hidrolizan carbapenémicos. “Las carbapenemasas del grupo 2f:Sme y NMC afectan a penicilinas, CEF 1°G, CEF 2° G y carbapenémicos. Las carbapenemasas del grupo 2 tipo KPC (betalactamasas de espectro extremo) afectan penicilinas, cefalosporinas de todas las generaciones AZT y carbapenémicos” (34).

En un análisis de datos en 2007 de las IACS (Infecciones asociadas al cuidado de la salud), informadas a los CDC en EE. UU se encontró que el 8% de todas las *Klebsiella* eran productoras de KPC, mientras que en el año 2000 eran menos del 1%. La OPS dio la alerta de KPC en América Latina en Julio de 2010. Se observa una movilización de KPC entre varias especies de bacterias y múltiples clones de la misma especie, asociada a un elemento genético móvil inusual (34).

#### 2.1.7 Epidemiología de la infección (frecuencia y mortalidad)

En el estudio mencionado anteriormente realizado en Alberta, Canadá, se encontró que la tasa de letalidad fue del 20% y la tasa de mortalidad anual de la población fue de 1,3 por 100.000. El aumento de la edad, la adquisición nosocomial, el foco de infección no urinario y no biliar y varias enfermedades comórbidas se asociaron independientemente con un mayor riesgo de muerte (27).

En Argentina se realizó un estudio en el que la mortalidad global a los 30 días osciló entre el 32 % y el 40 % en los dos periodos estudiados, siendo más elevada la

mortalidad en pacientes con alto índice de comorbilidad de Charlson, score de Apache II y tratamiento empírico inadecuado, destacándose una mortalidad del 41% con tratamiento empírico inadecuado vs. 29% con tratamiento empírico adecuado. En cuanto al tratamiento dirigido, en ninguno de los dos períodos estudiados se observaron diferencias en la mortalidad cuando este era realizado con 1 antimicrobiano activo en comparación con 2 antimicrobianos activos, destacándose una menor mortalidad con la inclusión del meropenem en el tratamiento dirigido (37).

Montufar y col encontraron en un estudio realizado en un Hospital de Medellín, que el tiempo promedio entre el diagnóstico de la infección por KPC y la muerte fue de 33 días. La mortalidad en los pacientes con bacteriemia fue 74,1 versus 20% en los pacientes sin bacteriemia, con diferencias estadísticamente significativas  $p \leq 0$ . La mortalidad fue mucho más alta en el año 2008, fecha en la cual surgió el brote por KPC, con un 58,6%, y fue mucho menor en el 2009 con 22,2% (14).

Dos estudios más, realizados en Medellín entre los años 2010 – 2013 y en Israel en el año 2006, se encontró que los pacientes incluidos tenían altos índices de comorbilidad y exposición al ambiente nosocomial, tasas más altas de exposición antimicrobiana previa, con una mortalidad similar, entre el 50 % y 60 % a los 28 días, siendo esta menor en pacientes tratados con terapias combinadas que incluían carbapenems(38–40).

Finalmente, se encontraron cinco estudios más, en los que se evaluaron 1.188 pacientes de cinco países (Italia, Grecia, Canadá, EEUU y Brasil), en los que la mortalidad general relacionada en los pacientes con diagnóstico de infección por KPC oscilaba entre el 34 % y el 46 %, dependiendo de factores como comorbilidades asociadas, tratamientos previos y/o procedimientos quirúrgicos realizados previamente (27,31,32,41,42).

### 3. HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

Los factores sociodemográficos y clínicos no presentan asociación con la mortalidad en pacientes infectados con *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos

Hipótesis Alterna:

Los factores sociodemográficos y clínicos presentan asociación con la mortalidad en pacientes infectados con *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos

## 4. OBJETIVO

### 4.1 Objetivo General

Determinar los factores sociodemográficos y clínicos asociados a la mortalidad en pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un Hospital Público de Medellín enero 2012- septiembre 2018

### 4.2 Objetivos específicos

- Describir los factores sociodemográficos y clínicos de la población que presenta infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a Carbapenémicos.
- Establecer la proporción de muertes en pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos
- Determinar la asociación entre el tiempo de inicio del antibiótico posterior al cultivo, con la mortalidad en pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente
- Analizar la relación entre los factores sociodemográficos y clínicos con la mortalidad en los pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae*.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 Enfoque metodológico de la investigación

Este estudio se realizó desde un enfoque cuantitativo, se midieron variables y se buscó probar una hipótesis, la cual sugiere que existen factores clínicos y sociodemográficos que se asocian con la mortalidad de los pacientes infectados, las variables fueron observables y medibles y se tomaron datos que se analizaron con métodos estadísticos.

### 5.2 Tipo y diseño de estudio

Se propuso un estudio observacional dado que no se realizó ninguna intervención, analítico ya que se buscó establecer asociaciones y probar una hipótesis y de corte transversal retrospectivo tomándose la información en un solo momento y en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2012 y septiembre de 2018.

### 5.3 Población

La población de estudio correspondió a todos los pacientes adultos mayores de 18 años ingresados al Hospital General de Medellín entre el 01 de enero de 2012 al 31 de septiembre de 2018 en quienes fue reportada infección por *k. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, el punto de corte fue del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)

La unidad de observación fueron las historias clínicas de adultos mayores de 18 años, infectados por *Klebsiella pneumoniae* ingresados en el Hospital General de Medellín entre enero 2012 y septiembre de 2018.

La unidad de análisis fueron los pacientes adultos infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos que ingresaron al Hospital General de Medellín entre enero de 2012 y septiembre de 2018.

## 5.4 Muestra

No se calculó un tamaño de muestra ni se realizó muestreo, dado que fueron incluidos todos los registros de pacientes adultos mayores de 18 años internados en el Hospital General de Medellín entre el 01 de enero de 2012 a septiembre de 2018 en quienes se les reportó infección por *k. pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

## 5.5 Criterios de inclusión y exclusión

Para este estudio se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### Criterios de Inclusión

1. Población general mayor de 18 años al momento de la selección.
2. Haber sido ingresado al Hospital General de Medellín.
3. Pacientes ingresados entre 01 de enero de 2012 y septiembre de 2018
4. Pacientes que presentaron infección confirmada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

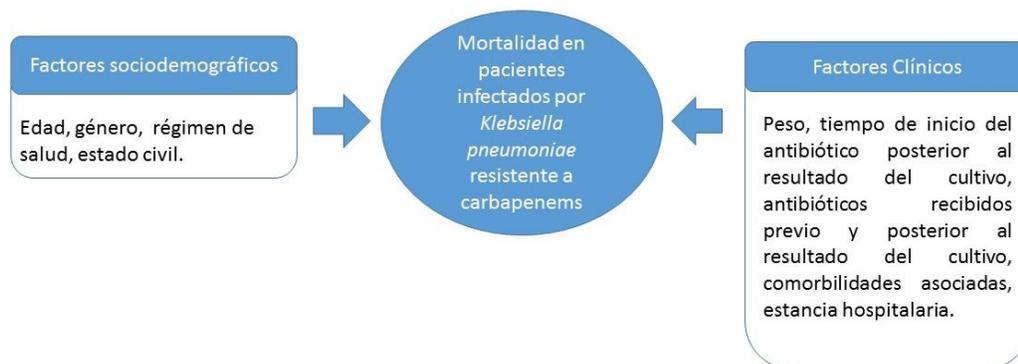
### Criterios de Exclusión

1. Mujeres embarazadas, en cualquier semana de gestación

## 5.6 Descripción de las variables

### 5.6.1 Diagrama de variables

Para el desarrollo de la presente investigación se utilizó como variable dependiente la mortalidad y como variables independientes los factores sociodemográficos y clínicos, tal y como se demuestra en el siguiente diagrama.



**Figura 2.** Diagrama de variables

### 5.6.2 Tabla de variables

En el anexo se puede observar la tabla de operacionalización de las variables.

## 5.7 Técnicas de recolección de la información

### 5.7.1 Fuentes de información

La fuente del estudio fue secundaria dado que se realizó una revisión de las historias clínicas electrónicas en el periodo de tiempo establecido de cada paciente que ingresa al estudio.

### 5.7.2 Instrumento de recolección de la información

Se recolectaron los datos por medio de un instrumento creado en Excel (Microsoft Office) donde se determinaron las diferentes variables del estudio, esta herramienta fue usada para alimentar el software de análisis del SPSS Versión 21. Licencia Universidad CES.

### 5.7.3 Proceso de obtención de la Información

Luego de la aprobación por el comité de ética del Hospital General de Medellín, se obtuvo mediante la solicitud de permiso al Dr. Álvaro Quintero Posada, Líder de Docencia, Investigación e Innovación, la autorización para el uso de la base de datos obtenidas desde las Historias Clínicas mediante el sistema SAP.

## 5.8 Prueba piloto

Se realizó una prueba inicial obteniendo los datos desde el sistema de información SAP del Hospital General de Medellín, revisando cada historia clínica y registrando los datos de las variables en la herramienta creada de Excel. Se calculó una muestra del 10%, y se estimó el tiempo promedio requerido para revisar y hacer el registro correspondiente en el instrumento. No se necesitaron recursos económicos para el desarrollo de la prueba piloto.

## 5.9 control de errores y sesgos

Para los posibles sesgos que se pudieran presentar en el estudio se realizaron los siguientes controles:

**Sesgo de Información:** Mediante la aplicación de la herramienta durante la prueba piloto se evaluó la necesidad de modificar la misma y se realizó una revisión exhaustiva evaluándose que las variables requeridas tuvieran la información completa, en cuyo caso se retirarían del instrumento, situación que no se presentó.

**Sesgos de selección:** el estudio se realizó en toda la población del periodo de tiempo establecido, se controló mediante la revisión detallada de los criterios de inclusión y exclusión.

## 5.10 Procesamiento y análisis de la información

La base de datos se analizó mediante el software SPSS. Versión 21. Licencia Universidad CES.

El análisis de los factores sociodemográficos y clínicos se realizó mediante un análisis descriptivo, para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y proporciones. Para las variables cuantitativas como tiempo de inicio del antimicrobiano, días de estancia hospitalaria o duración del tratamiento antibiótico se analizaron los estadísticos descriptivos (tendencia central, de posición y dispersión) determinándose antes la normalidad de cada variable, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Adicionalmente se determinó la proporción de muertes en pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

Finalmente se analizó la relación entre factores sociodemográficos y clínicos con la mortalidad, mediante el uso de tablas de contingencia y test estadísticos para

establecer significancia estadística (Chi cuadrado independencia de Pearson y U de Mann Whitney). Se calculó el OR como medida epidemiológica con sus intervalos de confianza al 95%.

## 6. ASPECTOS ÉTICOS

Según la resolución 8430 de 1993 esta investigación fue considerada sin riesgo. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

Esta investigación siguió los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos basados en la declaración de Helsinki. El acceso a la información de las historias clínicas electrónicas y el protocolo fue aprobado por el Comité de Investigaciones, Desarrollo Tecnológico e innovación del Hospital General de Medellín además del Comité de Ética de la Universidad CES.

Durante el estudio se garantizó la protección de los datos mediante bases de datos creadas por el investigador principal para lo cual solo el investigador principal tuvo el acceso y la custodia mediante una clave y los datos obtenidos fueron usados exclusivamente para este estudio, con fines académicos y no fueron divulgados, ni usados con otro objetivo. Los datos que se presentan en el presente informe se presentan como datos generales y no individuales.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Análisis univariado

#### **Factores sociodemográficos y clínicos de los pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos**

Las características sociodemográficas de los 61 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el transcurso de 2012 y septiembre de 2018 se muestran en la tabla 1.

La mediana de edad en pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos fue de 63 años, con un rango de 76 muestra la existencia de una gran variedad de datos y la existencia de valores extremos con una dispersión muy amplia en los datos. Un 67,21% es del sexo masculino y un 32,79% femenino, una relación casi de 2 hombres por 1 mujer que cumplen los criterios de inclusión en este estudio.

Con respecto a la ocupación se encontró que solo el 18% había reportado la ocupación, el 82% no se presentaba este dato o registraba que no aplicaba. El estado civil fue muy similar entre los solteros y casados 31,15% y 29,51% respectivamente. En 11 pacientes no se encontró información. Estas falencias en el registro de la información no permiten ahondar en los análisis sobre este tipo de variables.

En cuanto al régimen de salud, se tienen 47 pertenecientes al régimen subsidiado (77,05%, niveles 0,1,2 y 3), 12 pertenecen al régimen contributivo (19,67%) y 2 no tuvieron dato, esto puede darse por el tipo de entidad de salud de la cual se están recolectando los datos.

**Tabla 1.** Variables sociodemográficas de pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos

Edad	(años)	n	Promedio	Mediana	
		61	57.93	63.00	
Edad	(años)	Min	Max	Rango	
		18	94	76	
Edad	(años)	Percentiles	25	50	75
		41.0	63.0	75.0	
Género		61	Porcentaje		
Masculino		41	67.21		
Femenino		20	32.79		
Régimen salud		61	Porcentaje		
Subsidiado 0		8	13.11		
Subsidiado 1		24	39.34		
Subsidiado 2		12	19.67		
Subsidiado 3		3	4.92		
Contributivo A		10	16.39		
Contributivo B		1	1.64		
Contributivo C		1	1.64		
Sin Dato		2	3.28		
Estado Civil		61	Porcentaje		
Sin Dato		11	18.03		
Casado(a)		18	29.51		
Separado(a)		1	1.64		
Soltero(a)		19	31.15		
Unión Libre		5	8.20		
Viudo(a)		7	11.48		

Fuente: Base de datos HGM, 2012 - 2018

Respecto a las variables clínicas, se encontró que la mediana del peso de los pacientes infectados fue de 60,50 kg y una desviación estándar de 19,4 kg, hubo 11 datos perdidos debido a que el peso no fue tomado. La mediana con respecto al tiempo de inicio del antibiótico después de la obtención del resultado del cultivo para la infección fue de 36,27 horas y con una desviación estándar de 46,121 horas, resultado que implica una diferencia muy importante en la oportunidad de tratamiento para algunos pacientes. En cuanto a los días de estancia hospitalaria, se obtuvo 39 días de estancia hospitalaria y una desviación estándar de 44,121, lo mismo implica la existencia de valores extremos en el comportamiento de esta variable. La estancia hospitalaria tuvo un rango amplio y su distribución no fue normal.

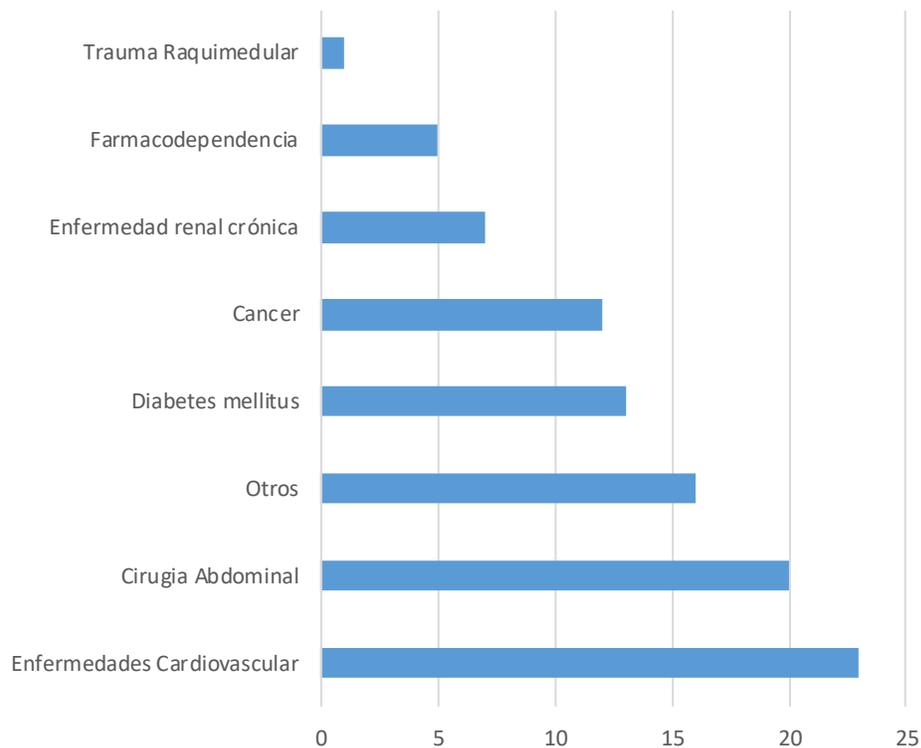
**Tabla 2.** Variables clínicas de pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos

Variable	Unidad	n	Promedio	Mediana	
		50	64.52	60.50	
Peso	(Kilogramos)	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Rango</b>	
		19	130	111	
		<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>75</b>
			54.25	60.50	70.00
Tiempo de inicio del antibiótico posterior al resultado del cultivo	(Horas)	n	Promedio	Mediana	
		53	45.04	36.27	
		<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Rango</b>	
		0.00	187.70	187.70	
Estancia Hospitalaria	(Días)	<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>75</b>
			6.56	36.27	67.34
		n	Promedio	Mediana	
		61	54.62	39.00	
Comorbilidades	Q	<b>Porcentaje</b>			
		Diabetes mellitus	13	21.31	
		Enfermedad renal crónica	7	11.48	
		Cirugía Abdominal	20	32.79	
Trauma Raquímedular	1	1.64			
Enfermedades Cardiovasculares	23	37.70			
Cáncer	12	19.67			
Farmacodependencia	5	8.20			
Otros	16	26.23			
Antibióticos previos	Q	<b>Porcentaje</b>			
		Carbapenems	39	63.93	
		Betalactámicos	44	72.13	
		Macrólidos	8	13.11	
		Aminoglucósidos	8	13.11	
		Quinolonas	6	9.84	
		Glucopéptidos (Vancomicina)	27	44.26	
		Gliciliclinas	4	6.56	
		Otros	29	47.54	
Antibióticos Posteriores	Q	<b>Porcentaje</b>			
		Carbapenémicos	7	11.48	
		Tigeciclina	3	4.92	
		Colistina	1	1.64	
		Carbapenémicos + Tigeciclina	7	11.48	
		Carbapenémicos + Colistina	20	32.79	
		Carbapenémicos + Colistina+Tigeciclina	14	22.95	
		Ninguno	6	9.84	
		Tigeciclina + Colistina	3	4.92	

Fuente: Base de datos HGM, 2012 - 2018

Las principales comorbilidades fueron enfermedades cardiovasculares 37,70% cirugías abdominales 32,79% y otros (Trauma encefalocraneano, politrauma, enfermedades respiratorias, enfermedades reumáticas, enfermedades de la piel, hipotiroidismo, desnutrición, retraso mental y accidente cerebro-vascular).

**Gráfica 1.** Comorbilidades asociadas a pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos

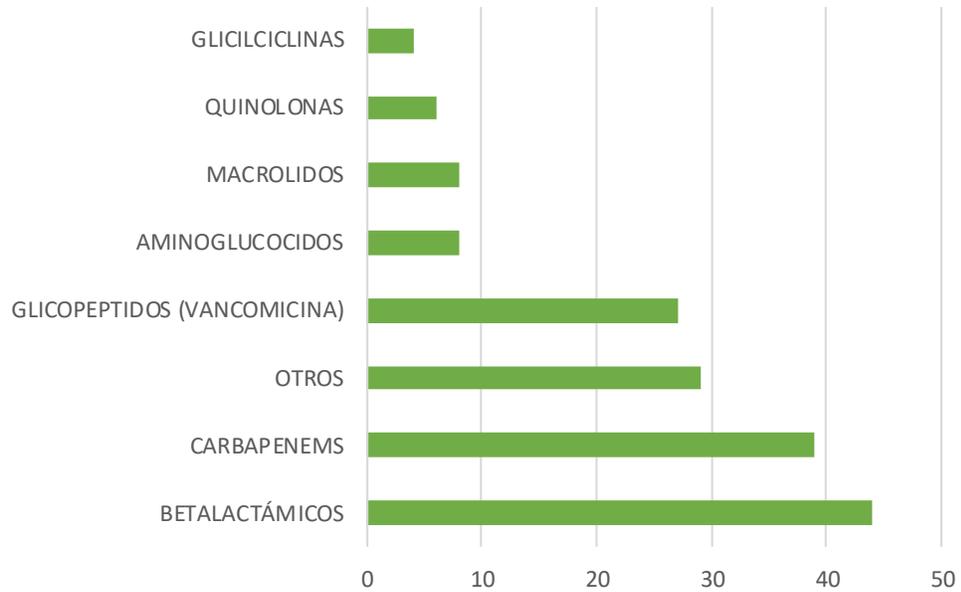


**Fuente:** Base de datos HGM, 2012 - 2018

57 pacientes recibieron antibióticos previos a la documentación de infección por *Klebsiella pneumoniae*. Los más utilizados fueron betalactámicos (72,13%), carbapenémicos (63,93%) y otros (clindamicina, metronidazol, y antimicóticos (47,54%).

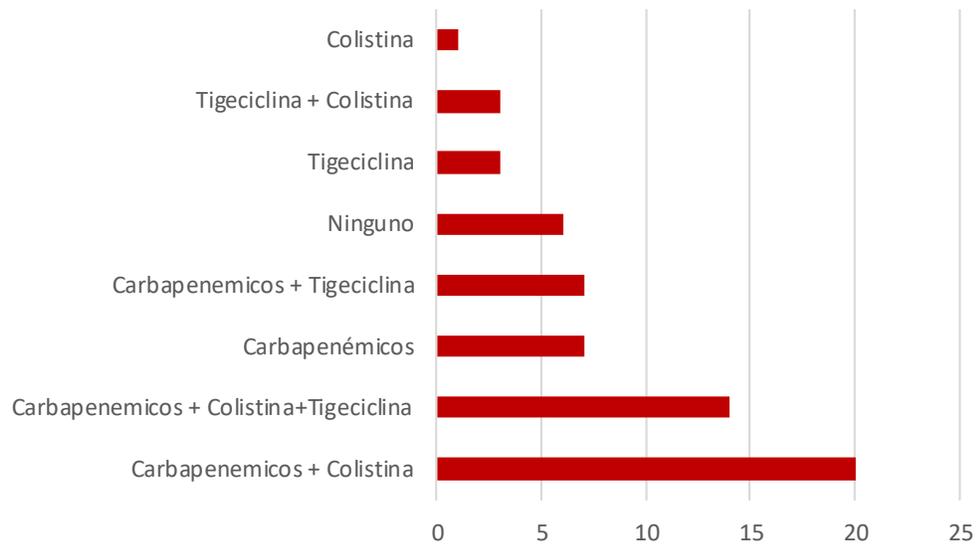
En cuanto a los antibióticos posteriores, se analizaron los carbapenémicos, la colistina y la tigeciclina como los relevantes, así como la combinación de estos mismos, siendo los carbapenémicos y colistina los de mayor uso en los pacientes encontrados.

**Gráfica 2.** Antibióticos usados previamente al resultado el cultivo para pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos



Fuente: Base de datos HGM, 2012 - 2018

**Gráfica 3.** Antibióticos relevantes usados posteriormente al resultado el cultivo para pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos



Fuente: Base de datos HGM, 2012 - 2018

El hisopado rectal fue tomado a 25 pacientes (41%) de los pacientes infectados y de estos, 13 pacientes murieron.

**Tabla 3.** Cantidad de pacientes a los que se le practicaron hisopado rectal infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos

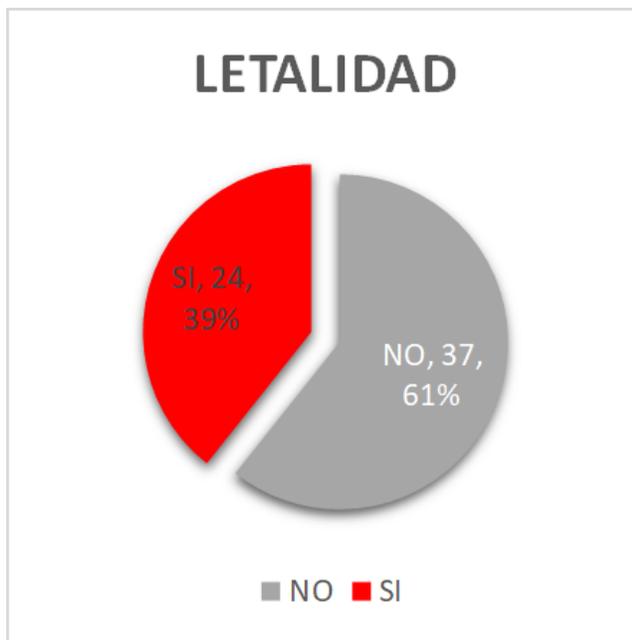
		Hisopado		Total
		NO	SI	
Mortalidad	NO	25	12	37
	SI	11	13	24
Total		36	25	61

Fuente: Base de datos HGM, 2012 - 2018

**Proporción de muertes en pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (Letalidad).**

La letalidad de los pacientes diagnosticados con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos fue del 39,3 %.

**Gráfica 4.** Letalidad de pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos



Fuente: Base de datos HGM, 2012 - 2018

**7.2 Análisis bivariado**

Se determinó la normalidad de las variables cuantitativas y se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y los datos se muestran en la siguiente tabla: El análisis de la tabla muestra que ninguna de las variables tiene una distribución normal.

**Tabla 4.** Análisis de normalidad para las variables cuantitativas para el estudio sobre pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov**

		Peso	Edad	Tiempo de inicio	Estancia Hospitalaria
N		50	61	53	61
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	64.52	57.93	45.0366	54.62
	Desviación estándar	19.416	20.002	46.12119	44.211
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0.169	0.117	0.164	0.163
	Positivo	0.169	0.067	0.137	0.163
	Negativo	-0.117	-0.117	-0.164	-0.129
Estadístico de prueba		0.169	0.117	0.164	0.163
Sig. asintótica (bilateral)		.001 <sup>c</sup>	.036 <sup>c</sup>	.001 <sup>c</sup>	.000 <sup>c</sup>

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors.

Fuente: Base de datos HGM, 2012 – 2018

**Asociación entre las variables cuantitativas y la mortalidad.**

No existe una significancia clínica entre la mortalidad y el tiempo de inicio del antibiótico posterior al cultivo.

No hubo significancia clínica que demostrara la asociación entre la mortalidad y las variables cuantitativas (peso, estancia hospitalaria, tiempo de inicio del antibiótico y la edad)

**Tabla 5.** Análisis de asociación para las variables cuantitativas para el estudio sobre pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	Peso	Tiempo de inicio	Estancia Hospitalaria	Edad
U de Mann-Whitney	245.000	283.500	341.500	420.500
W de Wilcoxon	741.000	454.500	641.500	1123.500
Z	-0.991	-0.592	-1.514	-0.347
Sig. asintótica (bilateral)	0.322	0.554	0.130	0.729

a. Variable de agrupación: Mortalidad

Variables clínicas: Peso, Tiempo de inicio y estancia hospitalaria.

Variable sociodemográfica: Edad.

Fuente: Base de datos HGM, 2012 - 2018

Relación entre los factores sociodemográficos y clínicos con la mortalidad en pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae*.

**Tabla 6.** Análisis de asociación para las *variables cualitativas para el estudio sobre pacientes infectados por Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenémicos*

		MORTALIDAD			Chi-cuadrado de Pearson	
		SI	NO	Porcentaje	Valor	Significación asintótica (bilateral)
Género	Masculino	18	23	43.90	1.089a	0.297
	Femenino	6	14	30.00		
Estado civil	Sin dato	4	7	36.36	.973b	0.965
	Casado	8	10	44.44		
	Separado	0	1	-		
	Soltero	7	12	36.84		
	Unión libre	2	3	40.00		
	Viuda	3	4	42.86		
Régimen salud	0 SUB	0	8	-	10.584c	0.102
	1 SUB	12	12	50.00		
	2 SUB	7	5	58.33		
	3 SUB	1	2	33.33		
	A CON	3	7	30.00		
	A CON	0	1	-		
	C CON	1	0	100.00		

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7.87.

b. 7 casillas (58.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .39

c. 10 casillas (71.4%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .41.

**Fuente:** Base de datos HGM, 2012 - 2018

En el análisis de las comorbilidades asociadas y su relación con la mortalidad, se encuentra que en su gran mayoría no se presentó una asociación estadísticamente significativa, siendo únicamente el cáncer la comorbilidad asociada en la que se encontró una asociación estadísticamente significativa en relación con la mortalidad ( $p= 0,031$ ) y un OR de 4,125 (IC95% 1,08 – 15,76).

**Tabla 7.** Análisis de asociación para las comorbilidades en el estudio sobre pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos

		MORTALIDAD			Chi-cuadrado de Pearson		OR	Intervalo de confianza de 95 %	
		SI	NO	Porcentaje	Valor	Significación asintótica (bilateral)		Inferior	Superior
Diabetes mellitus	SI	4	9	30.77	.509a	0.476	0.622	0.168	2.306
	NO	20	28	41.67					
Enfermedad renal crónica	SI	2	5	28.57	.385b	0.535	0.582	0.103	3.273
	NO	22	32	40.74					
Cirugía Abdominal	SI	8	12	40.00	.005c	0.942	1.042	0.349	3.107
	NO	16	25	39.02					
Fármaco - dependencia	SI	2	3	40.00	.001d	0.975	1.030	0.159	6.670
	NO	22	34	39.29					
Trauma Raquimedular	SI	1	0	100.00	1.567e	0.211	2.609	1.893	3.596
	NO	23	37	38.33					
Otros	SI	8	8	50.00	1.032f	0.310	1.813	0.571	5.750
	NO	16	29	35.56					
Enfermedad cardiovascular	SI	8	15	34.78	.322g	0.570	0.733	0.251	2.144
	NO	16	22	42.11					
Cáncer	SI	8	4	66.67	4.673h	0.031	4.125	1.080	15.762
	NO	16	33	32.65					

- a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5.11.  
 b. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.75.  
 c. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7.87.  
 d. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.97.  
 e. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .39.  
 f. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6.30.  
 g. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9.05.  
 h. 1 casillas (25.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4.72.

**Fuente:** Base de datos HGM, 2012 – 2018

Respecto a la mortalidad asociada a la terapia antibiótica posterior al resultado del cultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae*, se encontró que los pacientes tratados solo con carbapenémicos la mortalidad fue del 85,7. Con respecto a quienes recibieron tigeciclina y colistina fallecieron el 66,67% mientras que los que recibieron carbapenémicos y colistina fallecieron el 15% ( $p < 0.01$ ) OR 0.17 (IC95% 0,04 – 0,66).

**Tabla 8.** Análisis de asociación para los antibióticos posteriores relevantes en el estudio sobre pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos

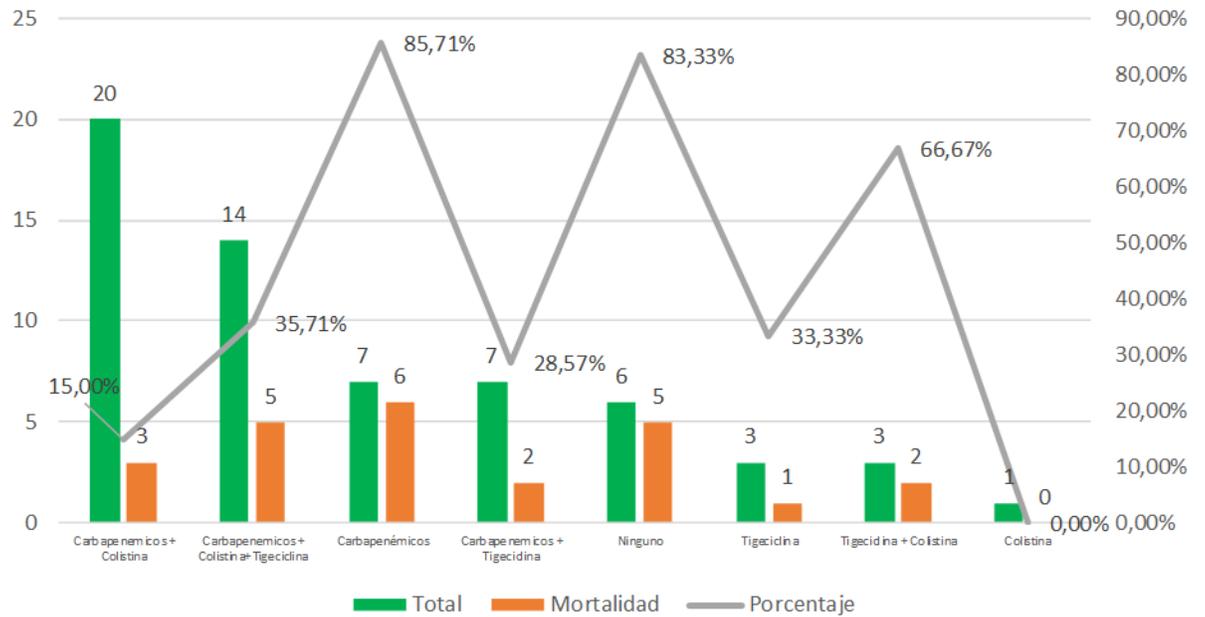
		MORTALIDAD			Chi-cuadrado de Pearson		OR	Intervalo de confianza de 95 %	
		SI	NO	Porcentaje	Valor	Significación asintótica (bilateral)		Inferior	Superior
CARBAPENEMICO	SI	6	1	85.71	7.125a	0.008	12.000	1.341	107.363
	NO	18	36	33.33					
TIGECICLINA	SI	1	2	33.33	.048b	0.827	0.761	0.065	8.883
	NO	23	35	39.66					
COLISTINA	SI	0	1	0.00	.659c	0.417	1.667	1.356	2.049
	NO	24	36	40.00					
COLISTINA+TIGECICLINA +CARBAPENEMICO	SI	5	9	35.71	.100d	0.751	0.819	0.237	2.826
	NO	19	28	40.43					
TIGECICLINA+COLISTINA	SI	2	1	66.67	.987e	0.320	3.273	0.280	38.244
	NO	22	36	37.93					
CARBAPENEM + COLISTINA	SI	3	17	15.00	7.390f	0.007	0.168	0.043	0.663
	NO	21	20	51.22					
CARBAPENEM + TIGECICLINA	SI	2	5	28.57	.385g	0.535	0.582	0.103	3.273
	NO	22	32	40.74					
NINGUNO	SI	5	1	83.33	5.396h	0.020	9.474	1.031	87.036
	NO	19	36	34.55					

- a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.75.
- b. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.18.
- c. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .39.
- d. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5.51.
- e. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.18.
- f. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7.87.
- g. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.75.
- h. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.36.

**Fuente:** Base de datos HGM, 2012 - 2018

En la gráfica 5 se encuentra una comparación de los diferentes tratamientos con respecto a la mortalidad presentada con cada uno de los mismos (en cantidad y porcentaje) en ella se observa que el tratamiento que posee los mejores resultados es el de carbapenémico y colistina, con un factor de protección de más de 5 veces (OR 0,168) y una significancia estadística representativa.

**Gráfica 5. Mortalidad de pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos vs tratamiento con antibióticos posteriores relevantes**



**Fuente:** Base de datos HGM, 2012 - 2018

## 8. DISCUSIÓN

La infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KRC) ha sido un problema frecuente en salud pública y ha cobrado gran importancia por su alta mortalidad. Nuestro estudio obtuvo como resultado una letalidad del 39% en pacientes infectados por esta bacteria, similar a lo reportado en un metaanálisis, donde encontró una letalidad del 42% (43). Según estudios publicados, entre un 20% y 50% de pacientes infectados por KRC fallecen como consecuencia de la infección (2,14,39,40) datos disímiles que pueden responder a las características particulares de cada población asociado a la resistencia y al tipo de terapia administrada.

Un estudio realizado en Medellín por Montufar-Andrade (14) encontró que la media de edad fue de  $45,7 \pm 27$  años, nuestro estudio evidenció que los pacientes fueron mucho mayores, sin embargo, hay que tener en cuenta que en los criterios de inclusión del presente estudio no se contemplaron pacientes menores de edad y esto influyó en los rangos y mediana obtenida de la variable.

Con respecto a la mortalidad no se encontró una significancia estadística con respecto a la edad (27). En un estudio realizado en Canadá se encontró que la edad se asoció independientemente con un mayor riesgo de muerte esto pudo ser debido a que el tamaño de la muestra en este estudio fue más representativo (640 episodios) y todos tenían bacteriemia. Igualmente sucedió con el género donde no se encontró asociación significativa respecto a la mortalidad.

Con relación a las comorbilidades asociadas a los pacientes, se obtuvo que el cáncer presenta una condición que puede aumentar en 3 veces el riesgo de muerte por la infección, un resultado muy similar a este fue reportado en otro estudio (13), realizado en la ciudad de Medellín de pacientes infectados, en los años 2009 y 2010. Lo anterior se podría deber a los estados de inmunosupresión y estar predisponiendo al riesgo de infección por *Klebsiella* e incrementando la mortalidad. Toma especial relevancia que los pacientes que ingresen a la institución con diagnóstico previo de neoplasia se realice una búsqueda activa de colonización por *Klebsiella* y fortalecer el cumplimiento de las medidas de prevención para evitar la transmisibilidad intrahospitalaria.

Otra de las variables clínicas y que corresponde a uno de los objetivos planteados es el tiempo del inicio del antibiótico indicado para la infección donde se obtuvo que la mediana fue de 36.27 horas, un tiempo bastante alarmante teniendo en cuenta la

letalidad de la infección, sin embargo, al asociarlo con la mortalidad no fue estadísticamente significativa. Un resultado similar se presentó en un estudio realizado en Grecia donde el inicio oportuno de los antimicrobianos activos no impactó significativamente en la supervivencia del paciente.(44) Es importante revisar las consecuencias de este dato ya que tal y como lo expresa el estudio de Montufar- Andrade(14), se tiene que “el tratamiento fue iniciado después de tener el informe microbiológico y fue dirigido por antibiograma, lo cual lleva implícita una demora de al menos 72 h en el inicio del tratamiento efectivo, situación que pudo impactaren la morbilidad asociada y la mortalidad”, misma situación que afecta a nuestro estudio, ya que a la duración de la obtención del resultado del examen, habría que sumarle las 36,27 horas lo que resulta en un inicio de tratamiento efectivo bastante alto para una enfermedad de una mortalidad tan significativa. El estudio realizado por Daikos, George L (32), no se encontró una relevancia estadística para el tiempo de inicio del tratamiento y la mortalidad definido como antes y después de 48 horas.

En nuestro estudio otra variable que obtuvo significancia estadística con respecto a la mortalidad fue la monoterapia con carbapenémicos esto mismo se observó en un estudio observacional retrospectivo en la ciudad de Atenas (32) donde el 41,67% fallecieron. En estudios revisados se encontró una mayor mortalidad con la monoterapia con tigeciclina o colistina, y un solo paciente que recibió carbapenémico falleció (45), en un estudio realizado China que busco evaluar la eficacia y seguridad de los antimicrobianos encontró que 13 de los 14 pacientes que recibieron monoterapia con carbapenémicos fallecieron (46), lo mismo que ocurrió en nuestro estudio, 6 de 7.

Según los datos disponibles, el tratamiento combinado se ha mostrado superior frente a la monoterapia en términos de supervivencia. (47) Es posible que los regímenes con un solo medicamento no alcancen a cubrir todos los mecanismos de patogenia de estas bacterias y que habría que suplir con otro antibiótico las deficiencias farmacocinéticas que se presenten.

Esto podría considerarse un factor de riesgo asociado a la mortalidad; la variabilidad de los mecanismos de resistencia de la bacteria y el uso indiscriminado de los carbapenémicos podrían jugar un papel importante en la explicación de este resultado.

Se obtuvo una relación estadísticamente significativa en la terapia conjugada de carbapenémicos y colistina, presentando una tasa de mortalidad mucho menor a la

de los tratamientos analizados, en el mismo estudio realizado en Grecia (32), se presentó una mortalidad del 20% muy similar a la proporción encontrada en nuestro estudio. Las combinaciones parecen conferir alguna ventaja terapéutica sobre la monoterapia, sin embargo, otro autor asegura que las sugerencias basadas en la literatura limitada no pueden hacerse de manera segura. (44)

La terapia antibiótica combinada está indicada. Se requieren estudios que determinen cual es la mejor combinación de antibióticos, sin embargo, lo que se evidencia en el estudio es que la terapia antibiótica combinada sería una opción terapéutica claramente indicada.

## 9. CONCLUSIONES

Los pacientes que presentan infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* portadora de carbapenemasas tienen, frecuentemente, una alta mortalidad, ocasionada por la ausencia de antibióticos adecuados para el manejo de su patología y la presencia de comorbilidades.

Se evidenció en nuestro estudio que se infectaron casi 2 hombres por una mujer, lo que concuerda con la literatura consultada, ya que en la mayoría de los estudios se encontró esta similitud.

La mortalidad podría asociarse a un mayor tiempo de inicio de los antibióticos indicados posterior al cultivo, sin embargo, esta asociación no tuvo relevancia estadística. No se descarta que el reducir el comportamiento de esta variable pueda ser tenido en cuenta por el equipo clínico, por lo que se considera importante que sea analizada en futuros estudios.

La terapia conjugada con colistina más carbapenémico tuvo un posible factor protector de más de 5 veces, este es un dato interesante que arrojó el estudio y debería ser tomado en cuenta de una manera cuidadosa a la hora de iniciar el tratamiento dirigido al paciente.

Se encontró una mortalidad significativa asociada a la monoterapia con carbapenémicos; se podría inferir que el uso indiscriminado de este grupo de medicamentos no indicados para otras infecciones podría estar causando la alta resistencia a este tipo de medicamentos.

Los pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* tenían como comorbilidades asociadas, enfermedades cardiovasculares, seguido de cirugías abdominales; dichos antecedentes podrían predisponer a la infección, probablemente por inmunosupresión del órgano o sistema afectado.

Los pacientes con cáncer son sometidos de manera habitual a intervenciones, estancias hospitalarias prolongadas e ingresos frecuentes a los hospitales, esto, sumado a un estado de inmunosupresión conlleva a un desenlace en su mayoría, fatal como se encontró en este estudio.

## 10.LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones con las que se encontraron para realizar el presente estudio, se destacan el pequeño tamaño de la población, lo cual podría ser una limitación al momento de confirmar o descartar la asociación entre los factores sociodemográficos y clínicos con la mortalidad de los pacientes, por lo que sería importante aumentar el poder estadístico y de esta manera impactar el tratamiento y el plan de cuidados de manera estandarizada que se le dan a este tipo de infecciones.

Otra gran limitación que se encontró al desarrollar este estudio fue que al revisar las historias clínicas hubo datos faltantes en las mismas, que no permitieron analizar las variables y esto pudo conllevar a cometer sesgos de medida que podrían afectar la calidad del dato.

La confiabilidad del dato relacionada con el tiempo en que se suministró el antibiótico posterior a la realización del cultivo, debido a que la implementación en el sistema de información SAP que se utiliza en el Hospital, fue muy complejo, y requería de desarrollos y capacitaciones del personal, además de una cultura del reporte responsable.

## 11. RECOMENDACIONES

Es importante tener en cuenta que las bases de datos son una de las fuentes más relevantes para todo proceso de investigación y los datos faltantes hacen que un trabajo de investigación pueda perder validez, se sugiere que los 18 ítems sugeridos en la norma 1995 de 1999 sean diligenciados en su totalidad al abrir el episodio en cada historia clínica.

Al ingreso por urgencias los pacientes no son pesados en su totalidad y se deja este dato vacío con lo cual hay riesgos de errores en la toma de decisiones y dosificación terapéutica se sugiere que cuando el paciente adquiera la estabilidad clínica, sea requisito ingresar este dato a su historia clínica.

Se sugiere realizar estudios descriptivos dentro de la institución donde se compruebe la aplicación de lineamientos y que asociado a la falta de cumplimiento pudiese estar aumentando la mortalidad. Se requiere una vigilancia epidemiológica estricta para verificar que esto se cumpla en la totalidad de los pacientes que así lo requieran.

Se recomienda hacerle hisopado rectal a todos los pacientes con cáncer que ingresen a la institución por la asociación estadística que se presentó en este estudio con respecto a la mortalidad.

Uso combinado de colistina y carbapenémico podría considerarse como una opción terapéutica al encontrarse como factor protector.

Realizar nuevos estudios en la institución o con poblaciones similares e investigar sobre otras combinaciones antibióticas como alternativas de tratamiento, además de buscar los eventos adversos asociado a estas combinaciones y que puedan estar interviniendo en la mortalidad.

Sensibilizar al equipo clínico en las medidas de prevención como higiene de manos para evitar la propagación dentro de la institución.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos [Internet]. 2018 [citado 19 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibióticos>
2. Chotiprasitsakul D, Srichatrapimuk S, Kirdlarp S, Pyden AD. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a 5-year experience at a tertiary care hospital. *Infect Drug Resist.* febrero de 2019;Volume 12:461-8.
3. Tacconelli E. GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS. 2015;7.
4. Organización Mundial de la Salud. El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo [Internet]. WHO. 2014 [citado 19 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>
5. Morejón García M. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev Cuba Med.* 2013;52(4):272-80.
6. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2018 [citado 19 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antimicrobianos>
7. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2133-43.
8. Evans H, Lefrak S, Lyman J, Smith R. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med.* 2007;35:89-95.
9. Maldonado NA, Múnera MI, López JA, Sierra P. Trends in antibiotic resistance in Medellín and municipalities of the Metropolitan Area between 2007 and 2012: Results of six years of surveillance. *Biomédica.* 2014;34(3):433-46.
10. Rojas LJ, Weinstock GM, De La Cadena E, Diaz L. An Analysis of the Epidemic of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*:

Convergence of Two Evolutionary Mechanisms Creates the “Perfect Storm”. *J Infect Dis.* 2018;217(1):82-92.

11. Morales M, Diaz S, Arbizú E, Barrios J. Resistencia a los carbapenemes en *Klebsiella pneumoniae*: primeros aislamientos clínicos en Guatemala. En 2011.
12. Lopez JA, Correa A, Navon-Venezia S, Correa AL. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(1):52-6.
13. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chil Infectol.* 2012;29(2):175-82.
14. Montúfar-Andrade FE, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio.* 2016;20(1):17-24.
15. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. *Rev Panam Salud Pública.* 2001;10(4):284-93.
16. Díaz C, Estrada M, Franco R, Jaramillo A. *Microbiología de las infecciones humanas.* Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2007.
17. Porreca AM, Sullivan KV, Gallagher JC. The Epidemiology, Evolution, and Treatment of KPC-Producing Organisms. *Curr Infect Dis Rep.* 5 de mayo de 2018;20(6):13.
18. Harrison, editor. *Harrison's infectious diseases.* New York: McGraw-Hill Medical; 2010. 1294 p.
19. Brooks GF, Blengio Pinto JR. Jawetz, Melnick y Adelberg: *Microbiología médica.* México: McGraw Hill; 2011.
20. Mandell GL, Bennett JoE, Dolin R. *Mandell, Douglas y Bennet enfermedades infecciosas: principios y práctica.* Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2002.
21. Puerta-García A, Mateos-Rodríguez F. *Enterobacterias.* Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 2010;10(51):3426-31.

22. Baggini S. LAS ENTEROBACTERIAS (Parte 1) [Internet]. LAS ENTEROBACTERIAS (Parte 1). 2014 [citado 20 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://bagginis.blogspot.com/2014/08/las-enterobacterias-parte-1.html>
23. Restrepo M, Angela. Enfermedades infecciosas. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003.
24. Quiroga J. Introducción a la Microbiología Clínica - Monografias.com [Internet]. 2004 [citado 20 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.monografias.com/trabajos16/microbiologia-clinica/microbiologia-clinica.shtml>
25. Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F. Outbreak of a Multiresistant *Klebsiella pneumoniae* Strain in an Intensive Care Unit: Antibiotic Use as Risk Factor for Colonization and Infection. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):55-60.
26. Grupo GERMEN. Grupo Germen - Publicaciones e investigaciones [Internet]. 2017 [citado 20 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.grupogermen.org/publicaciones-e-investigaciones.html>
27. Meatherall BL, Gregson D, Ross T, Pitout JDD. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Am J Med*. 2009;122(9):866-73.
28. Juan C-H, Huang Y-W, Lin Y-T, Yang T-C. Risk Factors, Outcomes, and Mechanisms of Tigecycline-Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7357-63.
29. Chung H., Jir T., Wen C., Brend S. Risk factors for in-hospital mortality in patients with type 2 diabetes complicated by community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2015 [citado 20 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S092966461500248X?token=E40D58250D5DE13D19AFBCEBBD3C8F781EBD3863750EA2CBA0F401F8DE82178350353DD581A9D1E17C35685271B526C5>
30. Wolfe CM, Cohen B, Larson E. Prevalence and Risk Factors for Antibiotic-Resistant Community-Associated Bloodstream Infections. *J Infect Public Health*. 2014;7(3):224-32.
31. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC. Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. abril de 2012;56(4):2108-13.

32. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2014;58(4):2322-8.
33. Paciel DD, Seija V, Prieto J, Vignoli R. Enterobacterias productoras de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa). *PRESS.* :9.
34. Balasini C, Reina R, Llerena MC. *Infectología crítica: manejo de la patología infecciosa en el paciente grave.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2015.
35. Paterson DL, Doi Y. A Step Closer to Extreme Drug Resistance (XDR) in Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1179-81.
36. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-76.
37. Lespada MI, Córdova E, Roca V, Gómez N. Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años. *Rev Esp Quimioter.* febrero de 2019;32(1):15-21.
38. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal [Internet]. [citado 29 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-pdf-S0123939214000708>
39. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 1 de enero de 2012;18(1):54-60.
40. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG. Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* diciembre de 2008;29(12):1099-106.
41. de Maio Carrilho CMD, de Oliveira LM, Gaudereto J, Perozin JS. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. *BMC Infect Dis [Internet].* 3 de noviembre de 2016 [citado 29 de octubre de 2019];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096338/>
42. Rose DD, Sordillo P, Gini S, Cerva C. Microbiologic characteristics and predictors of mortality in bloodstream infections in intensive care unit patients: A 1-year, large, prospective surveillance study in 5 Italian hospitals. *Am J Infect Control.* 1 de noviembre de 2015;43(11):1178-83.

43. Ramos-Castañeda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. *J Infect.* 1 de mayo de 2018;76(5):438-48.
44. Rafailidis P, Falagas M. Options for treating carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Curr Opin Infect Dis.* diciembre de 2014;27(6):479-83.
45. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* 1 de diciembre de 2011;17(12):1798-803.
46. Sun WM, Zhou H, Shen LS, Yang Q. [The efficacy and safety of different antimicrobial regimens in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1 de agosto de 2019;58(8):566-71.
47. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. [Therapeutic options for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* septiembre de 2015;28 Suppl 1:12-5.

### 13. ANEXOS

**Tabla 9.** Tabla de variables

VARIABLE	DEFINICION	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	CODIFICACION
<b>Mortalidad</b>	Pacientes fallecidos durante la hospitalización	Cualitativa/Dicotómica	Nominal	Si/No
<b>Edad</b>	En años cumplidos	Cualitativa/Politómica	Razón	Años
<b>Género</b>	Condición biológica de los seres humanos	Cualitativa/Dicotómica	Nominal	Femenino, Masculino
<b>Régimen de salud</b>	Vinculación del individuo al SGSS(a)	Cualitativa/Dicotómica	Nominal	Subsidiado, Contributivo
<b>Peso</b>	Peso en kilogramos al ingreso al hospital	Cuantitativa/continua	Razón	Peso en Kg
<b>Tiempo de inicio del antibiótico posterior al resultado del cultivo</b>	Días desde que ingreso el paciente hasta el día en que se le aplica el primer antibiótico posterior al cultivo	Cuantitativa/Discreta	Razón	No. de horas
<b>Antibióticos recibidos previo al resultado del cultivo</b>	Antibiótico que el paciente recibió de manera empírica según clínica del paciente, antes de tener el resultado del cultivo	Cualitativa/Politómica	Nominal	Carbapemens Betalactámicos Quinolonas Aminoglicosidos Macrólidos Glucopéptidos (vancomicina) Gliciliclinas Otros

<b>Antibióticos recibidos posterior al resultado del cultivo</b>	Antibióticos recibidos por el paciente posterior al resultado del cultivo	Cualitativa/politómica	Nominal	Carbapenémicos Colistina Tigeciclina Carbapenémicos + Tigeciclina Carbapenémicos + Colistina Carbapenémicos + Tigeciclina + Colistina Ninguno
<b>Comorbilidades asociadas</b>	Enfermedades asociadas que se presentan en los pacientes	Cualitativa/Politómica	Nominal	Diabetes mellitus Enfermedad renal crónica Cirugía abdominal Trauma raquimedular Enfermedades cardiovasculares Cáncer Farmacodependencia Otros.
<b>Días de instancia hospitalaria</b>	Tiempo en que el paciente permaneció hospitalizado	Cuantitativa/Discreta	Razón	No de días