

FACTORES RELACIONADOS CON DESENLACES ADVERSOS EN BACTERIEMIA POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

PAULA JOHANA PINEDA¹, SANDRA MILENA BOTERO BAENA²

Recibido para publicación: 09-03-2020 - Versión corregida: 11-07-2022 - Aprobado para publicación: 05-05-2023

Johana-Pineda P., Botero Baena S.M. **Factores relacionados con desenlaces adversos en bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae*.** Arch Med (Manizales). 2023. 23(1):132-143.
<https://doi.org/10.30554/archmed.23.1.4067.2023>

Resumen

Objetivo: relacionar factores demográficos, clínicos y terapéuticos con desenlaces adversos en pacientes mayores de 18 años con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Manizales, Caldas, Colombia.

Metodología: estudio observacional, relacional, retrospectivo. Se seleccionaron 79 pacientes de un hospital de la ciudad de Manizales entre enero 2017 y diciembre 2018; se recolectaron variables demográficas, clínicas, terapéuticas y desenlaces adversos. Se realizó análisis bivariado con el paquete estadístico SPSS Statistics Versión 22.

Resultados: el sexo masculino predominó con el 62 %; la edad promedio fue de 58 años; el antecedente de procedimiento quirúrgico fue del 73,4 %; el uso de antibióticos fue evidente en el 75,8 % y los dispositivos invasivos antes del diagnóstico de la bacteriemia del 89,9 %; el 72,2 % tuvo ingreso a UCI; el 74,7 % presentó sepsis; el 48,1 % shock séptico; el 59,5 % necesidad de ventilación mecánica; el 67,1 % soporte inotrópico o vasopresor; el 15,2 % terapia de reemplazo renal; la mortalidad intrahospitalaria fue 38 %. Los factores protectores para la presentación de desenlaces adversos fueron: edad >60 años, lactato <4 mmol/l, recibir tratamiento dirigido, monoterapia con meropenem y APACHE <15. Dentro de los factores de riesgo para desenlaces adversos están el uso de sonda vesical y catéter venoso central y, en el sexo femenino, antecedente de cirugía reciente, albúmina sérica <2mg/dl, comorbilidades como la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus. **Conclusiones:** la bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* genera desenlaces adversos, entre ellos, larga estancia hospitalaria y alta mortalidad. Además, existen factores que pueden relacionarse con su presentación, por lo que se requieren estudios prospectivos y multicéntricos que aborden esta temática.

Palabras clave: bacteriemia; *Klebsiella pneumoniae*; complicaciones; mortalidad; mortalidad hospitalaria; sepsis.

1 Médica, epidemióloga, Universidad de Caldas, Manizales, Caldas, Colombia.

2 Hospital Departamental Santa Sofía de Manizales, Caldas, Colombia.

Factors Related to Adverse Outcomes in *Klebsiella Pneumoniae* Bacteremia

Abstract

Objective: Relate demographic, clinical and therapeutic factors with adverse outcomes in patients over 18 years of age with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in a level III Hospital in the city of Manizales. **Methods:** An observational, retrospective study was conducted in which 79 patients were selected from a hospital in the city of Manizales between January 2017 and December 2018. Data analyzed included demographic, clinical, therapeutic and adverse outcomes. A bivariate analysis was made with the statistical package Spss Statistics Version 22. **Results:** 62% of the patients were male, the average age was 58 years. 46% of the patients were in the ICU at the time of diagnosis. 73.4% underwent some type of surgical procedure. 75.8% received at least one antibiotic and 89.9% had invasive devices before the diagnosis of bacteremia. 67.1% required some type of support due to organic dysfunction. 72.2% were admitted to the ICU, 74.7% had sepsis, 48.1% septic shock, 59.5% needed mechanical ventilation, 67.1 % needed Inotropic or vasopressor support and 15.2% renal replacement therapy; an in-hospital mortality rate of 38% was found. The study found factors against negative outcomes for patients aged less than 60 years, lactate less than 4 mmol/L, use of targeted treatment, monotherapy with meropenem and APACHE less than 15. On the other hand, the use of a bladder catheter and central venous catheter, being of female sex, a history of recent surgery, serum albumin less than 2 mg / dl and co-morbidities such as heart failure and diabetes mellitus were risk factors that produced worse outcomes. **Conclusions:** *Klebsiella pneumoniae* bacteremia generates adverse outcomes, including long hospital stays and high mortality. There are also other factors that may be related to this presentation, so further prospective and multicenter studies that address this issues will be required.

Keywords: Bacteremia; *Klebsiella pneumoniae*; complications; mortality; hospital mortality; sepsis.

Introducción

Entre las enfermedades infecciosas la bacteriemia y la sepsis generan gran impacto en la salud, encontrándose entre las principales causas de mortalidad en los Estados Unidos [1]; además las tasas brutas de mortalidad entre los pacientes con bacteriemia son más altas que las observadas para otros tipos de infecciones [2] con un aumento total de tres veces el riesgo de muerte hospitalaria [3] y un número significativo de pacientes que mueren dentro de los dos días de ingreso [4]; asimismo,

una mayor duración de la estancia en la unidad de cuidado intensivo (UCI) y, en consecuencia, el aumento de costos [3].

Dentro de los gérmenes relevantes en la etiología de las bacteriemias, se encuentra la *Klebsiella pneumoniae*, un bacilo gramnegativo, no esporulado, inmóvil que pertenece a la familia Enterobacteriaceae; su relevancia clínica parte del hecho de ser una bacteria oportunista y altamente invasiva con capacidad de formar biopelículas en dispositivos médicos que la protegen de la respuesta inmune del

huésped y de los antibióticos, además de acumular plásmidos que llevan genes de virulencia y resistencia [5,6].

Estudios realizados en Canadá han mostrado tasas de incidencia de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* de 7,1 por cada 100.000 habitantes por año, con alta morbilidad y tasas de mortalidad de 1.3 por cada 10.000 habitantes por año [7].

En Colombia, los estudios son escasos al respecto, sin embargo, se sabe que en el departamento de Caldas, según el informe de vigilancia de resistencia bacteriana 2017, la infección asociada a dispositivos más frecuente fue la infección del torrente sanguíneo asociada al catéter central (ITS-AC) con 71 casos, representando el 49 % del total [8]. Además, en un estudio realizado en la ciudad de Medellín, se reportó a esta bacteria en el 64 % de los aislamientos en sangre, siendo la más común [9]. De manera similar, en el perfil microbiológico del año 2017 del Hospital Departamental Santa Sofía de Manizales, la *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo más frecuentemente aislado en sangre en los servicios de cuidado intensivo y hospitalización [10], de aquí parte la importancia de realizar estudios que aborden esta infección y las consecuencias generadas en los pacientes afectados.

De acuerdo con la información disponible, las cifras de mortalidad por bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* varían significativamente de acuerdo con las regiones estudiadas, el patrón de resistencia de la bacteria, el sitio de adquisición y las comorbilidades del paciente, oscilando entre el 20 % y el 70 % [11] y pudiendo ser tan altas como del 80 % para pacientes con trasplante de células madres hematopoyéticas [12].

De igual manera, deben tenerse en cuenta otros resultados adversos derivados de la bacteriemia, como el desarrollo de sepsis y shock séptico, necesidad de ingreso a UCI, ventilación mecánica, terapia de reemplazo

renal y soporte vasopresor-inotrópico; sin dejar a un lado el deterioro cognitivo, funcional y de la calidad de vida de los sobrevivientes [13].

En la actualidad no existen estudios en Colombia que documenten las variables relacionadas con la mortalidad y otras complicaciones asociadas a bacteriemia. Por esto, se buscó relacionar factores demográficos, clínicos y terapéuticos con desenlaces adversos en pacientes mayores de 18 años con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en el Hospital Departamental Santa Sofía de Manizales entre los años 2017 y 2018 con el propósito de generar evidencia que permita dar a conocer los efectos en la salud de los pacientes, manifestar la necesidad de atención y generar acciones de prevención. Además, aportar conocimiento que permita promover el desarrollo de futuros estudios a nivel local y nacional.

Métodos

Se realizó un estudio relacional, retrospectivo, observacional en el que se seleccionaron 94 pacientes procedentes de los servicios de urgencias, hospitalización y de unidades de cuidado crítico del Hospital Departamental Santa Sofía de Manizales, una institución de tercer nivel de complejidad de la ciudad de Manizales, donde se atiende población adulta, con disponibilidad de 208 camas y 6.953 admisiones al año.

Se incluyeron aquellos pacientes mayores de 18 años que presentaron al menos un hemocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae* entre el 1 de enero del 2017 y el 31 de diciembre de 2018, los cuales fueron seleccionados a través de la base de datos del laboratorio de microbiología de la institución.

Fueron excluidos 15 pacientes dado que presentaron bacteriemias polimicrobianas (hemocultivos positivos simultáneamente para *Klebsiella pneumoniae* y otra bacteria diferente) y más de un hemocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae*, por lo que se obtuvo

un número total de 79 pacientes; solo el primer hemocultivo fue incluido en el análisis.

Se utilizó el método automatizado para la identificación y pruebas de susceptibilidad de *Klebsiella pneumoniae* MicroScan WalkAway. El test positivo para BLEE fue desarrollado con el sistema automatizado “prueba de difusión en disco” (disc diffusion tests) y la resistencia a carbapenémicos fue definida acorde con Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines 2017 [6]. Se consideró *Klebsiella pneumoniae* BLEE si presentaba test positivo para BLEE, AmpC si tenía resistencia a cefoxitina y presencia de carbapenemasas, si presentaba resistencia al menos a un carbapenémico.

Las variables del estudio fueron recolectadas a través de los registros de historia clínica y agrupadas en **variables demográficas** (edad, sexo, régimen de afiliación, procedencia, forma de ingreso a la institución); **variables clínicas** (uso de esteroide, comorbilidades, antecedente de procedimiento quirúrgico, uso previo de antibióticos, uso de catéter venoso central, sonda vesical y nutrición parenteral total, severidad de la enfermedad con puntaje SOFA y APACHE II, índice de comorbilidad de Charlson, diagnóstico de ingreso, servicio de toma de la muestra, fuente de infección, resultados de pruebas de laboratorio -creatinina, lactato, albúmina, proteína C reactiva y leucocitos-, perfil de resistencia de la *Klebsiella pneumoniae*; **variables terapéuticas** (terapia empírica y tratamiento dirigido).

De igual manera, se recolectaron los desenlaces adversos presentados posteriores al diagnóstico de bacteriemia (mortalidad intrahospitalaria, ingreso a UCI, sepsis, shock séptico, ventilación mecánica, soporte inotrópico o vasopresor y terapia de reemplazo renal).

El puntaje SOFA y APACHE II fueron calculados de acuerdo a la fecha del primer aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* en sangre. El índice de comorbilidades de Charlson fue calculado por los investigadores de acuerdo

con los antecedentes reportados en la historia clínica al momento del ingreso hospitalario. El uso previo de esteroides y antibióticos fue definido como la administración oral o intravenosa 30 días antes del hemocultivo positivo. La terapia dirigida se definió como la terapia administrada posterior al momento en que se encontrara disponible el hemocultivo para el clínico.

Se llevó a cabo un análisis estadístico univariante para identificar las características demográficas, clínicas y terapéuticas; se calculó media, desviación estándar, medianas y rangos intercuartílicos para cada variable cuantitativa. Para las variables categóricas se aplicó estadística descriptiva y fueron analizadas como números absolutos y frecuencias relativas. Se realizó análisis bivariado para medir relaciones entre variables, para las variables continuas se aplicó t de Student o Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de los datos y para las variables categóricas chi cuadrado. La base de datos se realizó y analizó en el programa IBM Spss Statistics Versión 22.

Resultados

Se analizaron los datos de 94 pacientes encontrados a través de la base de datos de microbiología del laboratorio de la institución, de los cuales fueron excluidos 15 por presentar bacteriemias polimicrobianas y más de un hemocultivo positivo; para una muestra de 79 pacientes.

El 62 % fueron hombres, el grupo de edad donde se presentó mayor número de casos fue el comprendido entre los 60 y 69 años, la edad promedio entre los pacientes fue de 58 años; para las mujeres la edad promedio fue 59,53 y para los hombres de 57,64 años. Con mayor frecuencia los pacientes se encontraban en la UCI al momento del diagnóstico (46 %).

Los resultados que muestran las variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas más importantes se pueden observar en la Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes atendidos con diagnóstico de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en el Hospital Departamental Santa Sofía de Manizales, 2017-2018.

Variables	Número (79)	%
Sociodemográficas		
Edad (Media DE1, años)	58,11±17,29	
Estancia previa a bacteriemia (Media DE, días)	21,35±30,31	
Estancia posterior a bacteriemia (Media DE, días)	24,44±29,37	
Sexo masculino/femenino (n, %)	49/30	(62/38)
Afiliación subsidiado (n, %)	62	(78,5)
Procedencia urbana (n, %)	58	(73,4)
Clínicas		
Antecedentes		
Uso de esteroide (n, %)	10	(12,7)
Cirugía previa (n, %)	58	(73,4)
Uso previo de antibióticos (n, %)	60	(75,8)
Uso previo de invasivos (n, %)	71	(89,9)
Escalas de gravedad		
APACHE II2 (Media, DE)	15,72±6,19	
SOFA3 (Media, DE)	5,68±4,06	
Índice de Charlson (Media, DE)	3,22±2,41	
Laboratorios		
Creatinina (Media, DE)	1,75±2,19	
Lactato (Media, DE)	3,47±4,84	
Albúmina (Media, DE)	2,46±0,65	
Proteína C reactiva (Media, DE)	19,8±12,97	
Leucocitos (Media, DE)	16,500±10,182	
Terapéuticas		
Tratamiento empírico. Recibe (n,%)	70	(88,6)
Monoterapia (n, %)	41	(51,9)
Terapia combinada	29	(36,7)
Tratamiento dirigido. Recibe (n,%)	64	(81)
Monoterapia (n, %)	42	(53,2)
Terapia combinada (n, %)	22	(27,8)
2 antibióticos (n, %)	11	(13,9)
3 antibióticos (n, %)	10	(12,7)
4 antibióticos (n, %)	1	(1,3)

1 DE: Desviación estándar. 2 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. 3 SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.
Fuente: elaboración propia

Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial 51,9 % (41), diabetes mellitus tipo II 20,3 % (16), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 17,7 %, desnutrición proteico-calórica 15,2 % (12) e insuficiencia cardíaca crónica 13,9 % (11).

El motivo de ingreso más representativo fue la etiología abdominal con un 22,8 % (18), destacándose en este grupo el diagnóstico de abdomen agudo quirúrgico, seguido de la crisis de porfiria intermitente aguda y la pancreatitis; dentro del grupo de las cardiovasculares, el síndrome coronario agudo y, en las infecciosas, la neumonía bacteriana.

Se destaca la cirugía de tipo abdominal en el 32,9 % (26), siendo la laparotomía exploratoria el procedimiento más realizado: 17,7 % (14); seguido de las cirugías de cabeza y cuello 15,2 % (12), grupo en el cual la craneotomía fue la intervención más realizada 11,4 % (9). En las cirugías de tórax, la toracoscopia con decorticación pulmonar; en osteomuscular los lavados con desbridamientos y, en urogenital, las nefrectomías fueron las más frecuentes.

El antibiótico usado más frecuentemente previo a la bacteriemia fue la Piperacilina Tazobactam 38 % (30), seguido de la Ampicilina Sulbactam 4,2 % (27) y Cefazolina en un 19 % (15). Sin ser despreciable el porcentaje de uso de carbapenémicos: Meropenem 16,5 % (13) y Ertapenem 5,1 % (4).

El 87,3 % (69) tenían antecedente de uso previo de catéter venoso central y el 86,1 % (68) sonda vesical. Además, un 17,7 % (14) recibió nutrición parenteral previo al diagnóstico de la bacteriemia.

Respecto a las escalas de gravedad, el mayor porcentaje de pacientes presentó puntaje APACHE II entre 10 y 14, puntaje SOFA entre 0 y 6. De acuerdo con el puntaje Charlson, los pacientes fueron agrupados de la siguiente manera: sin comorbilidad (Charlson 0-1): 25,3 % (20), comorbilidad baja (Charlson: 2) 13,9 % (11) y comorbilidad alta (Charlson ≥3): 60,8 % (48).

En cuanto a las variables de laboratorio, se encontró que el 60,7 % (48) de los pacientes que tenían registro de albúmina en historia clínica, presentaban hipoalbuminemia (Albúmina <3,5 g/dl). Fue llamativo el hecho de que un 43 % (34) de los pacientes presentaron hipoalbuminemia severa (Albúmina <2,5 g/dl). Por otro lado, de los pacientes que tenían registro de lactato sérico, el 56,9 % (45) presentaron niveles elevados (Lactato >2 mmol/L).

En términos de la clasificación de bacteriemia de acuerdo al lugar de adquisición, se documenta que un 78,5 % (62) fueron asociadas al cuidado de la salud y adquiridas en la institución donde fue realizado el presente estudio, y un 25 % asociadas al cuidado de la salud pero extrahospitalarias; solo un 17,1 % fueron consideradas adquiridas en comunidad.

En relación con el perfil de resistencia encontrado, se observó una mayor frecuencia de pacientes con fenotipo “multisensible y otras productoras de betalactamasas”, seguido en frecuencia por el grupo de resistentes a carbapenémicos. Además, se identificaron dos pacientes con doble perfil de resistencia dado por BLEE y AmpC.

La fuente de infección de bacteriemia más común fue la primaria; dentro de las bacteriemias secundarias las que fueron encontradas con mayor frecuencia fueron las asociadas a catéter vascular y las urinarias.

Se encontró que los antibióticos más frecuentemente utilizados para la terapia empírica en monoterapia fueron piperacilina tazobactam y meropenem con igual frecuencia de uso: 21,5 % (17), seguido por cefepime 5,1 % (4). Por otro lado, las combinaciones de antibióticos a base de carbapenémicos fueron las más empleadas: 62,0 % (18).

Asimismo, los antibióticos más utilizados para el tratamiento dirigido en monoterapia fueron piperacilina tazobactam: 20,3 % (16), meropenem: 17,7 % (14) y cefepime: 7,6 % (6). Además, las combinaciones a base de carba-

penémicos también fueron las más usadas: 63,6 % [14].

Respecto a los desenlaces adversos, la sepsis, el ingreso a UCI y la necesidad de ventilación mecánica fueron los desenlaces adversos más frecuentes; el 67,1 % (53) requirieron algún tipo de soporte por disfunción orgánica como se evidencia en la Tabla 2.

Tabla 2. Desenlaces adversos de los pacientes atendidos con diagnóstico de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en el Hospital Departamental Santa Sofía de Manizales, 2017-2018.

Desenlaces	Número (79)	%
Estado al alta vivo/muerto (n, %)	49/30	(62/38)
Ingreso a UCI (n, %)	57	(72,2)
Sepsis (n, %)	59	(74,7)
Shock séptico	38	(48,1)
Necesidad de soporte	53	(67,1)
Ventilación mecánica	47	(59,5)
Soporte inotrópico o vasopresor	42	(53,2)
Terapia reemplazo renal	12	(15,2)

Fuente: elaboración propia.

Se encontró una mortalidad intrahospitalaria del 38 %. De los 30 pacientes que fallecieron, 20 (el 66,6 %) lo hicieron en los primeros siete días de la bacteriemia, observándose una mayor mortalidad entre el día 0 y 1 (9 pacientes).

Análisis bivariado

En la Tabla 3 se presenta el análisis bivariado que permite observar los factores relacionados con cada uno de los desenlaces adversos obtenidos.

Se encontró que las variables: edad <60 años, lactato <4 mmol/L, recibir tratamiento dirigido y meropenem como terapia dirigida fueron factores protectores para mortalidad. El uso previo de sonda vesical, catéter venoso central y el antecedente de cirugía reciente fueron factores de riesgo para ingreso a UCI y uso de ventilación mecánica; por el contrario, la monoterapia con meropenem como tratamiento dirigido se comportó como un factor protector.

Tabla 3. Análisis bivariado de la comparación entre los desenlaces adversos y los factores asociados en 79 pacientes atendidos en el Hospital Departamental Santa Sofía de Manizales, 2017-2018.

DESENLACES	FACTORES	OR	IC 95 %	Valor p
Mortalidad	Edad <60 años	0,32	0,120-0,861	0,021
	Lactato <4 mmol/L	0,18	0,051-0,667	0,006
	Tratamiento dirigido	0,05	0,011-0,273	0,000
	Meropenem*	0,22	0,046-1,064	0,044
Ingreso UCI	Uso de sonda vesical	19,0	3,667-98,845	0,000
	Uso de CVC	15,7	2,997-82,386	0,000
	Meropenem*	0,30	0,091-0,992	0,042
	Cirugía reciente	4,70	1,598-13,827	0,003
Sepsis	APACHE < 15	0,15	0,039-0,623	0,005
	DM tipo II	6,47	0,798-52,606	0,050
	Albúmina < 2 g/dl	1,41	1,161-1,721	0,033
Shock séptico	Sexo femenino	2,72	1,066-6,974	0,034
	APACHE <15	0,35	0,132-0,955	0,038
	Albúmina < 2 g/dl	6,38	1,241-32,893	0,016
Ventilación mecánica	Uso de sonda vesical	20,9	2,516-173,758	0,000
	Uso de CVC	7,50	1,477-38,155	0,006
	Cirugía reciente	6,02	2,002-18,163	0,001
Inotrópico	Albúmina < 2 g/dl	5,25	1,021-26,984	0,034
	Cirugía reciente	4,09	1,382-12,109	0,008
Terapia de reemplazo renal	APACHE II <15	0,08	0,010-0,673	0,005
	DM tipo II	14,75	3,604-60,367	0,000
	Insuficiencia cardíaca	4,28	1,023-17,962	0,035

*Meropenem: tratamiento dirigido.

Fuente: elaboración propia

El APACHE <15 y albúmina <2g/dl fueron factores de riesgo para el desarrollo de sepsis y shock séptico; asimismo, la diabetes mellitus tipo II fue factor de riesgo para sepsis y el sexo femenino para shock séptico. La albúmina <2g/dl y el antecedente de cirugía reciente fueron factores de riesgo para el requerimiento de soporte inotrópico o vasopresor; por otro lado, el APACHE II <15 fue un factor protector y la diabetes mellitus tipo II junto con la insuficiencia cardíaca fueron factores de riesgo para requerir terapia de reemplazo renal.

Para el análisis de las variables cuantitativas de distribución normal, se realizó la prueba de t de Student para muestras independientes, encontrándose diferencias significativas así: la media de leucocitos en el grupo de pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal fue

mayor (valor p=0,023) (996,685-13368,73 IC 95%). La media de proteína C reactiva en los pacientes con sepsis fue mayor (valor p=0,008) (1,824-11,681 IC 95%); la media de proteína C reactiva en los pacientes que requirieron ventilación mecánica fue mayor (valor p=0,020) (0,093-12,650 IC 95%). La media de la albúmina fue menor en los pacientes que requirieron ingreso a UCI (valor p=0,040) (-0,857 - -0,021 IC 95%), sepsis (valor p=0,003) (-0,122 - -0,223 IC 95%) y shock séptico (valor p= 0,039) (-0,721 - -0,020 IC 95%).

Para el análisis de las variables cuantitativas que no presentaron distribución normal, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney, encontrándose diferencias significativas así: los valores de lactato sérico fueron mayores en el grupo de pacientes que fallecieron (valor

$p=0,000$). Puntaje SOFA fue mayor en el grupo de pacientes que presentaron shock séptico (valor $p=0,004$) y requirieron soporte vasopresor e inotrópico (valor $p=0,003$). El puntaje APACHE II fue mayor en el grupo que presentó sepsis (valor $p=0,016$), shock séptico (valor $p=0,068$) y necesidad de terapia de reemplazo renal (valor $p=0,001$).

Discusión

Los hallazgos del presente estudio están a favor de la *Klebsiella pneumoniae* como un microorganismo que afecta principalmente a pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades y con antecedente de cirugías recientes, uso de antibióticos previos y portadores de dispositivos invasivos.

En los estudios revisados se reporta el sexo masculino como el mayormente afectado por bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* [8,15,16,17], sin embargo, existen publicaciones tanto a favor del sexo femenino [2] como del masculino en cuanto a mayor porcentaje de mortalidad [17, 18]; en este estudio no se encontró significancia estadística con mortalidad respecto al sexo, sin embargo, se evidenció una mayor frecuencia de sepsis y shock séptico en las mujeres que en los hombres.

En términos generales, los promedios de las edades en los diferentes estudios se encuentran entre 51 y 72 años [2,15, 18, 19], en este estudio se encontró un promedio de edad de 58 años, igual a lo reportado por De la Rosa et al. en un estudio de bacteriemias realizado en Colombia [15], y por Zheng et al. en una publicación desarrollada en China [16].

En este trabajo, el 41,9 % de los pacientes fueron mayores de 65 años, siendo superior este porcentaje al reportado en otro estudio donde describen un 72,1 % [2]. Cabe resaltar que, en la misma investigación, se describe el ser mayor de 65 años como factor independiente de mortalidad [2]; estos resultados son semejantes a los documentados en el presente

estudio, donde se encontró como factor protector en mortalidad la edad menor de 60 años.

Por otro lado, en este estudio el 46 % de los pacientes se encontraban en la UCI al momento del diagnóstico de la bacteriemia; en trabajos similares se han reportado porcentajes superiores que van desde el 60 % hasta el 88,5 % [7,18].

En relación a los días de estancia hospitalaria, en el presente estudio se encontró un promedio de 21 días antes del diagnóstico de la bacteriemia; igual a lo reportado en un estudio realizado en Medellín sobre bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenémicos [8]. Otras publicaciones reportan entre 10 y 27 días [18,19]. Adicionalmente, se encontró en esta investigación un promedio de días de estancia posterior al diagnóstico de 24 días, similar a los datos revisados en otros estudios, los cuales fluctúan entre 12 y 33 días [19].

Existen reportes de alto porcentaje de uso previo de dispositivos invasivos como catéter venoso central y sonda vesical; esto lo demuestra un estudio realizado en Bogotá en el que reportaron porcentajes similares a los encontrados en el presente estudio: 94,2 % para catéter de acceso central y 78,3 % para dispositivos en la vía urinaria [7]. Además, se encontró un porcentaje significativo de pacientes con uso previo de antibióticos (75,8 %), resultado similar al reportado en un estudio en China, donde se describió un 78,9 % [2].

En otras publicaciones se describe un porcentaje entre 10-30 % de presentación de bacteriemias primarias [4,20], sin embargo, en este estudio fue significativamente mayor (66 %), esto debido a que el origen de la bacteriemia no fue descrito muchas veces por los médicos tratantes en los registros de historias clínicas.

En relación con el tratamiento antibiótico empírico empleado, se obtuvieron hallazgos similares en un estudio realizado en Bogotá, donde se reportó a los carbapenémicos con 34,9 %, la piperacilina tazobactam con 12,6%

y el cefepime 12,6 % como los usados con mayor frecuencia [7].

En este estudio se encontró que un 16,4 % de los pacientes fallecieron antes de obtener el resultado positivo del hemocultivo, por lo que no recibieron tratamiento dirigido. Este porcentaje es similar al encontrado en un estudio realizado en Italia donde fue de 9 % [17] y en Estados Unidos donde fue del 10 % [21].

En el presente estudio la mortalidad intrahospitalaria fue alta (38 %). En la literatura, las tasas brutas de mortalidad por bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* se encuentran entre 20-70 %, siendo más altas en pacientes con CRKP, admitidos a la UCI y con trasplante de células madres hematopoyéticas [12, 17, 19]. Nosotros consideramos que una posible explicación para la alta tasa de mortalidad encontrada es que la mayoría de los pacientes se encontraban en la UCI al momento del diagnóstico con desarrollo concomitante de sepsis y shock séptico, además de influir la gravedad del diagnóstico de ingreso.

Asimismo, se observó una mayor presentación de desenlaces adversos en relación a publicaciones realizadas en otros países que incluyen a la *Klebsiella pneumoniae* sensible [2, 22, 23, 24]. Los hallazgos del presente estudio son similares a los reportados en una publicación en Turquía con *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, en el que describen que el 82,6 % requirió ingreso a UCI después de la infección, 87,9 % presentó sepsis, 55,3 % shock séptico y 65,7 % necesidad de ventilación mecánica [19]. También fueron similares a los encontrados en un estudio realizado en la ciudad de Bogotá con *Klebsiella pneumoniae* resistente a la cefalosporina de tercera generación, en el cual reportaron que el 50,7 % requirió soporte inotrópico, un 73,9 % presentó sepsis severa y 50,7 % shock séptico [7]. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con necesidad de terapia de reemplazo renal fue similar a la encontrada en los estudios revisados, donde varía entre el 5-19 % [2, 3, 11].

El antecedente de cirugía reciente tuvo asociación con desenlaces adversos como ingreso a UCI, ventilación mecánica y soporte vasopresor o inotrópico, esto podría explicarse teniendo en cuenta que el estado postoperatorio puede generar alteración de la flora natural, disfunción de los mecanismos de defensa del huésped, predisposición a la adquisición de infecciones y, por lo tanto, riesgo de disfunción orgánica y necesidad de algún tipo de soporte [19].

Aunque existen publicaciones que han encontrado que el ser portador de un dispositivo urinario o catéter venoso central se asocia con el aumento de la mortalidad [19], no se encontró significancia estadística con mortalidad pero sí con el ingreso a UCI y ventilación mecánica.

APACHE II es el estándar de oro para la evaluación de riesgo en pacientes críticos y es uno de los puntajes más empleados en sepsis [25]; en este estudio, puntajes inferiores a 15 se asociaron con menor presentación de desenlaces adversos como sepsis, shock séptico y terapia de reemplazo renal, encontrando significancia estadística. Adicionalmente, se encontró asociación entre albúmina <2g/dl y desarrollo de sepsis, shock séptico y requerimiento de soporte vasopresor e inotrópico; esto podría ser explicado por la alteración de la síntesis de albúmina, los cambios correspondientes en la farmacocinética de los antibióticos en los pacientes críticamente enfermos y las repercusiones sobre la efectividad de los mismos [26]. La evidencia científica disponible en la actualidad reconoce asociación de los niveles de lactato sérico con la mortalidad y estos son empleados para el diagnóstico temprano, manejo y estratificación de riesgo en pacientes con shock séptico [27]; lo que está a favor del hallazgo encontrado en este estudio en el cual los niveles de lactato sérico <4 mmol/L se relacionaron con menor mortalidad.

De igual forma, se encontró la diabetes como factor de riesgo para el desarrollo de sepsis, lo cual está ampliamente soportado en la literatura.

tura dado que esta comorbilidad genera en el huésped una desregulación del sistema inmune [28]. Además, se encontró que los pacientes que tenían antecedente de insuficiencia cardíaca crónica y diabetes mellitus presentaron con mayor frecuencia requerimiento de terapia de reemplazo renal; la literatura disponible reconoce estas patologías como factores de riesgo para el desarrollo de falla renal aguda, lo que explicaría la asociación encontrada [29].

Estudios han hallado diferencias en mortalidad con relación al tipo de resistencia de la *Klebsiella pneumoniae*; un estudio realizado en China reveló que la mortalidad hospitalaria, y a los 28 días por CRKP, fue significativamente más alta que para los pacientes con *Klebsiella pneumoniae* sensible a carbapenémicos (CSKP) (33,3 % vs. 16 %) [16]. Sin embargo, en este estudio no se encontró asociación de la resistencia a carbapenémicos con aumento de mortalidad u otros desenlaces adversos. Tampoco se encontró asociación estadística con el índice de Charlson, uso previo de esteroides, neoplasia, enfermedad renal y estancia hospitalaria previa con mortalidad como ha sido reportado en otros estudios relacionados con el tema [19,30, 31].

Entre las principales limitaciones se considera el ser un estudio observacional y re-

trospectivo. Además, el tamaño de la muestra limitó la significancia estadística por lo que no fue posible demostrar asociaciones entre variables reportadas en otros estudios. Al ser un estudio monocéntrico, no es posible extrapolar los resultados a toda la población afectada por bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae*, sin embargo, es una aproximación para evaluar las características y los posibles desenlaces en los pacientes con esta patología en nuestra región. Se plantea para futuras investigaciones realizar estudios prospectivos en los cuales se realice seguimiento y evaluación de la mortalidad a largo plazo ya que en el presente estudio solo fue explorada de manera intrahospitalaria.

Declaración de fuentes de financiación y posibles conflictos de interés: cada una de las autoras certifica que no existen conflictos de interés, que no recibieron subvenciones, patrocinios ni otro estipendio para la investigación ni para la preparación del manuscrito. Además, ninguna ha recibido, de parte de compañías farmacéuticas o de otros patrocinadores, becas, honorarios por consultorías, honorarios por participación en la revisión de los datos o en el análisis estadístico de la investigación, honorarios por escribir o revisar el manuscrito o apoyo para viajar a reuniones relacionadas con la investigación.

Referencias

1. Martinez RM, Wolk DM. Bloodstream Infections. Microbiol Spectrum. 2016; 4(4), DOI: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0031-2016
2. Viale P, Giannella M, Lewis R, Trecarichi EM, Petrosillo N, Tumbarello M. Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2013;11(10): 1053–1063 DOI: 10.1586/14787210.2013.836057
3. Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. Virulence. 2016; 7(3): 267–279. doi: 10.1080/21505594.2015.1134072
4. Man MY, Shum H.P, Chan Y.H, Chan K.C, Yan W.W, et al. Clinical predictors and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in a regional hospital in Hong Kong. Journal of Hospital Infection. 2017; 97: 35-41, DOI: 10.1016/j.jhin.2017.06.007
5. Li B, Zhao Y, Liu C, Chen Z, Zhou D. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. Future Microbiol. 2014; 9(9): 1071–1081, DOI: 10.2217/fmb.14.48

6. Ramirez MS, Traglia GM, Lin DL, Tran T, Tolmasky ME. Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance and Virulence in Gram-negatives: the *Klebsiella pneumoniae* Paradigm. Microbiol Spectr. 2014;2(5):1-15, DOI: 10.1128/microbiolspec.PLAS-0016-2013
7. Meatherall BL1, Gregson D, Ross T, Pitout JD, Laupland KB. Incidence, risk factors, and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. Am J Med. 2009; 122(9):866-873. DOI:10.1016/j.amjmed.2009.03.034
8. Hernández BJS, GRUPO GRAM (Grupo de resistencia antibiótica de Manizales). Vigilancia de la resistencia bacteriana en el departamento de Caldas 2017. http://observatorio.saluddecaldas.gov.co/desca/laboratorio/ARTÍCULO_RESISTENCIA_BACTERIANA.pdf
9. Oliveros N A, Uribe N, Sierra P, Jaimes F, González J M. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems: un estudio transversal. Infect. 2015; 19(2): 60-66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2014.11.006>.
10. Esparza G. Interpretación de Antibiógrama en bacterias Gram (-) De la Lectura a la Práctica. Hospital Departamental Santa Sofía; perfil Microbiológico, Enero -Abril 2017
11. Liu Q, Wu J, Wang Z, Wu X, Wang G, Ren J. Polymicrobial Bacteremia Involving *Klebsiella pneumoniae* in Patients with Complicated Intra-Abdominal Infections: frequency, Co-Pathogens, Risk Factors, and Clinical Outcomes. SURGICAL INFECTIONS. 2019. 20 (4), DOI: 10.1089/sur.2018.207
12. Viscoli C. Bloodstream infections: the peak of the iceberg. Virulence. 2016; 7 (3):248–251, DOI: 10.1080/21505594.2016.1152440
13. Yahava D, Leibovici L, Paulb M et al. Bloodstream infections in older patients. Virulence. 2016; 7 (3):341–352, DOI: 10.1080/21505594.2015.1132142
14. Weinstein PM, Patel BJ, Eliopoulos GM, et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
15. De La Rosa G, Leon AL, Jaimes F. Epidemiología y pronóstico de pacientes con infección del torrente sanguíneo en 10 hospitales de Colombia. Rev Chilena Infectol 2016; 33 (2): 141-149. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000200003>.
16. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel EFL. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015; 59 (10): 5873- 5884 DOI: 10.1128/AAC.01019-15
17. Shon AS1, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. Virulence. 2013;5;4(2):107-18 DOI: 10.4161/viru.22718
18. Montúfar AFE, Mesa NM, Aguilar LC, Saldarriaga AC, Quiroga EA, et al. 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 DOI: 10.1016/j.infect.2015.07.003
19. Durdu B, Hakyemez IN, Bolukcu S, Okay G, et al. Mortality markers in nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. SpringerPlus. 2016 (5): 1-9, doi.org/10.1186/s40064-016-3580-8
20. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Semin Respir Crit Care Med. 2015. 36(1): 74–84. doi: 10.1055/s-0035-1544208
21. Balkhair A, Al-Muharmi Z, Al'Adawi B, Al Busaidi I, Taher HB, Al-Siyabi T, Al Amin M, Hassan KS. Prevalence and 30-day all-cause mortality of carbapenem-and colistin-resistant bacteraemia caused by *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*: description of a decade-long trend. Int J Infect Dis. 2019;85:10-15. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.05.004
22. Chaves F, Garnacho MJ, Vallés J, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bacteriemias asociadas con el uso de los catéteres vasculares: que aporta una nueva guía de práctica clínica. Med Intensiva. 2018;42:5-3610.1016, DOI: 10.1016/j.medin.2017.12.009
23. Kaur A, Gandra S, Gupta P, Mehta Y, Laxminarayan R, Sengupta S. Clinical outcome of dual colistin- and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: A single-center retrospective study of 75 cases in India. Am J Infect Control. 2017;45(11):1289-1291. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.06.028
24. Balkan II, Aygün G, Aydın S, Mutcalı SI, Kara Z, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. Int J Infect Dis. 2014; 26:51, DOI: 10.1016/j.ijid.2014.05.012
25. Juan CH, Chuang C, Chen CH, Li L, Lin YT. Clinical characteristics, antimicrobial resistance and capsular types of community-acquired, healthcare-associated, and nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. Antimicrob Resist Infect Control. 2019.3;8:1, DOI: 10.1186/s13756-018-0426-x

26. Ramírez AC, Villalobos V J. Analysis of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in Patients from Mexico hospital. Acta méd. 2016; 58(2): 62-68. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022016000200062&Ing=en
27. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Seminar. 2018:1-13 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
28. Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. Crit Care Med. 2011;39(7):1675-82. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318218a35e
29. Weinstein PM, Patel BJ, Eliopoulos GM, et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
30. G De Rosa FG, Corcione S, Cavallo R, Di Perri G, Bassetti M. Critical issues for *Klebsiella pneumoniae*KPC-carbapenemase producing K. pneumoniae infections: a critical agenda. Future Microbiol. 2015.10(2):283–294. DOI: 10.2217/fmb.14.121
31. Rada A, Hernández C, Restrepo E, & Villegas M. (2019). Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomédica*, 39, 199-220. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4351>

