



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**Evaluación del Gianella Risk Score en pacientes adultos con colonización rectal por *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, durante el periodo de enero 2018 a junio 2019.**

**AUTORES:**

**Salazar Alvarado, Angelo Ivan  
Plaza Plaza, Gabriel Alejandro**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de  
MÉDICO**

**TUTOR:**

**Dra. Altamirano Vergara, María Gabriela**

**Guayaquil, Ecuador**

**1 de mayo del año 2021**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Salazar Alvarado, Angelo Ivan**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

**TUTOR (A)**



Dra. Gabriela Altamirano  
Medicina Interna y Geriatria

f. \_\_\_\_\_

**Dra. Altamirano Vergara, María Gabriela**

**DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_

**Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis, Mgs**

**Guayaquil, al día 01 del mes de mayo del año 2021**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Plaza Plaza, Gabriel Alejandro**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

**TUTOR (A)**



Dra. Gabriela Altamirano  
Medicina Interna y Geriatria

f. \_\_\_\_\_

**Dra. Altamirano Vergara, María Gabriela**

**DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_

**Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis, Mgs**

**Guayaquil, al día 01 del mes de mayo del año 2021**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

## DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Salazar Alvarado, Angelo Ivan**

### DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Evaluación del Gianella Risk Score en pacientes adultos con colonización rectal por *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, durante el periodo de enero 2018 a junio 2019**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, al día 01 del mes de mayo del año 2021**

### EL AUTOR

f. \_\_\_\_\_

**Salazar Alvarado, Angelo Ivan**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Plaza Plaza, Gabriel Alejandro**

### **DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Evaluación del Gianella Risk Score en pacientes adultos con colonización rectal por *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, durante el periodo de enero 2018 a junio 2019**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, al día 01 del mes de mayo del año 2021**

**EL AUTOR**

f. \_\_\_\_\_

**Plaza Plaza, Gabriel Alejandro**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

Yo, **Salazar Alvarado, Angelo Ivan**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Evaluación del Gianella Risk Score en pacientes adultos con colonización rectal por *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, durante el periodo de enero 2018 a junio 2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, al día 01 del mes de mayo del año 2021**

**EL AUTOR:**

f. \_\_\_\_\_

**Salazar Alvarado, Angelo Ivan**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
(FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS)  
(CARRERA DE MEDICINA)

## AUTORIZACIÓN

Yo, **Plaza Plaza, Gabriel Alejandro**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Evaluación del Gianella Risk Score en pacientes adultos con colonización rectal por *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, durante el periodo de enero 2018 a junio 2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

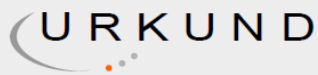
**Guayaquil, al día 01 del mes de mayo del año 2021**

**EL AUTOR:**

f. \_\_\_\_\_

**Plaza Plaza, Gabriel Alejandro**

# REPORTE URKUND



## Urkund Analysis Result

Analysed Document: TESIS P66 SALAZAR PLAZA.docx (D101552579)  
Submitted: 4/14/2021 7:34:00 AM  
Submitted By: angelo.salazar@cu.ucsg.edu.ec  
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

**TUTOR (A)**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Gabriela Altamirano".

Dra. Gabriela Altamirano  
Medicina Interna y Geriatria

f. \_\_\_\_\_

**Dra. Altamirano Vergara, María Gabriela**



## **AGRADECIMIENTO**

Conforme pasan los años mis logros académicos se van forjando bajo el apoyo y tutela de mi familia, a ellos les debo todo mi agradecimiento. Mis padres con su infinita paciencia y generosidad, así como mis hermanos con sus desinteresados actos de apoyo hacia mí merecen el reconocimiento de mi eterna gratitud ante sus magnánimas muestras de cariño hacia mí. Por último, agradezco al Doctor Juan Luis Rodríguez, director de UCI del Hospital General del Norte de Guayaquil por su labor en la guía para este estudio.

**Salazar Alvarado, Angelo Ivan**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por permitirme haber completado una parte de mi vida. A mi familia por apoyarme y estar conmigo en las buenas y en las malas. A la persona que estuvo junto a mi durante casi toda la carrera por ser el motor para haberla completada. A mis amigos por acompañarme a disfrutar hermosas experiencias. A mi compañero de tesis por toda su dedicación y paciencia. Y a todas las personas que he conocido y aún están presentes les agradezco por haber sido una pieza de mi rompecabezas llamado felicidad.

**Plaza Plaza, Gabriel Alejandro**

## **DEDICATORIA**

Por darme el refuerzo de confianza que todo hijo necesita en sí mismo y las grandes palabras de aliento a dar siempre algo más, dedico esta investigación mi vida universitaria y futuros logros académicos a mis padres.

**Salazar Alvarado, Angelo Ivan**

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis a mis padres por haber confiado en mí durante todos mis estudios a pesar de mis dudas y tropiezos; a mis hermanas por acompañarme durante todo este proceso de formación tanto profesional como personal; y a mi hermano por ser un pilar fundamental para que me haya decidido a estudiar esta sacrificada pero importante carrera. También dedico este trabajo a mis abuelos que me hubiera gustado conocerlos y compartir con ellos este triunfo, sin embargo, sé que ellos estarían orgullosos de lo que he conseguido hasta esta etapa de mi vida.

**Plaza Plaza, Gabriel Alejandro**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_

**Dr. Aguirre Martínez Juan Luis**  
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. \_\_\_\_\_

**Dr. Ayón Genkuong, Andrés Mauricio**  
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. \_\_\_\_\_

OPONENTE

# INDICE

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN.....   | 2  |
| CAPITULO I: EL PROBLEMA.....  | 3  |
| 1.2 OBJETIVOS.....  | 3  |
| Objetivos específicos .....   | 3  |
| 1.3 HIPOTESIS.....  | 4  |
| 1.4 Justificación.....  | 4  |
| CAPITULO II: MARCO TEÓRICO .....  | 5  |
| 2.1 SEPSIS.....   | 5  |
| 2.1.1 TERMINOLOGÍA .....  | 5  |
| 2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA .....   | 6  |
| 2.1.3 ETIOLOGÍA .....   | 6  |
| 2.1.4 FISIOPATOLOGÍA.....   | 6  |
| 2.1.5 SÍNDROMES SÉPTICO.....  | 7  |
| 2.1.6 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....                                   | 9  |
| 2.1.7 DIAGNÓSTICO.....  | 10 |
| 2.1.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....                                     | 12 |
| 2.1.9 TRATAMIENTO .....   | 13 |
| 2.2 RESISTENCIA BACTERIANA, ENTEROBACTERIAS y GIANELLA RISK SCORE ..... | 15 |
| 2.2.1 RESISTENCIA BACTERIANA .....                                      | 15 |
| 2.2.2 ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS .....               | 16 |
| 2.2.3 GIANELLA RISK SCORE .....   | 16 |
| CAPÍTULO III: MATERIALES Y METODOS .....                                | 17 |
| 3.1 DISEÑO DE ESTUDIO:.....   | 17 |
| 3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO: .....                               | 17 |
| 3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....                                     | 17 |
| 3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....                                      | 17 |
| 3.2.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y METODO DE MUESTREO .....       | 18 |
| 3.3 MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS.....                                    | 18 |
| 3.4 VARIABLES .....   | 19 |
| 3.5 ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE DATOS .....                        | 20 |
| 3.6 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....                            | 21 |
| CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....   | 22 |

|                            |    |
|----------------------------|----|
| CAPÍTULO V: DISCUSIÓN..... | 26 |
| CONCLUSIONES.....          | 28 |
| RECOMENDACIONES.....       | 29 |
| BIBLIOGRAFÍA.....          | 30 |
| GRÁFICOS.....              | 34 |
| TABLAS.....                | 40 |
| ANEXOS .....               | 49 |

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

|   |    |
|---|----|
| Gráfico 1. Pacientes que con bacteriemia por Kp-Kpc (14 pacientes) del total de la muestra (97 pacientes).....                  | 34 |
| Gráfico 2. Número de Pacientes clasificados en no infección (40), infección no Kp-Kpc (25) e infección Kp-Kpc (32).....         | 34 |
| Gráfico 3. Frecuencias de pacientes que estuvieron en UCI .....   | 35 |
| Gráfico 4. Frecuencias de pacientes que tuvieron procesos abdominales invasivos. ....   | 35 |
| Gráfico 5. Frecuencias de pacientes que tuvieron colonización no rectal por Kp-Kpc. ....  | 36 |
| Gráfico 6. Frecuencias de los pacientes que recibieron quimioterapia/radioterapia .....   | 36 |
| Gráfico 7. Frecuencias de los procesos abdominales invasivos que tuvieron los pacientes de la muestra en estudio.....           | 37 |
| Gráfico 8. Frecuencias de sitios de colonización no rectal por Kp-kpc que tuvieron los pacientes de la muestra en estudio ..... | 37 |
| Gráfico 9. Diagrama de cajas mostrando distribución del puntaje GRS y el resultado de hemocultivo .....                         | 38 |
| Gráfico 10. Curva ROC expresada por la sensibilidad y 1 - especificidad de cada punto de corte. ....                            | 38 |
| Gráfico 11. Área bajo la curva (AUC) con desviación estándar, nivel de significancia e intervalo de confianza.....              | 39 |
| Gráfico 12. Clasificación CART de 2 nodos: hemocultivo vs puntaje GRS..   | 39 |
| Gráfico 13. Porcentaje de la tasa de letalidad según el punto de corte GRS .....  | 40 |

## INDICE DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Características de los 97 pacientes colonizados con Kp-Kpc según clasificación de la infección y valor p de cada variable. Se muestra la frecuencia y porcentajes de cada variable. ....   | 40 |
| Tabla 2. Prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov para las variables edad y puntaje GRS.....   | 41 |
| Tabla 3. Análisis ANOVA entre: variable dependiente clasificación de la infección y factor edad. ....   | 41 |
| Tabla 4. Prueba de Kruskal Wallis entre puntaje GRS y clasificación de la infección.....  | 41 |
| Tabla 5. Tabla cruzada entre hemocultivo y clasificación de la infección ....   | 42 |
| Tabla 6. Tabla cruzada y significancia entre colonización no rectal por Kp-kpc y clasificación de la infección .....  | 42 |
| Tabla 7. Frecuencias y porcentajes de los procesos abdominales invasivos que tuvieron los pacientes de la muestra en estudio .....  | 43 |
| Tabla 8. Frecuencias y porcentajes de los sitios de colonización no rectal por Kp-kpc que tuvieron los pacientes de la muestra en estudio .....   | 44 |
| Tabla 9. Coordenadas de la curva ROC con la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR-para cada punto de corte. Se señala en amarillo el punto de corte ideal obtenido por el índice de Youden. ....  | 45 |
| Tabla 10. Características de los pacientes clasificados según el punto de corte ideal ( $GRS \geq 7$ ) y el valor p de cada variable. Para la edad se muestra la mediana y rango intercuartil y en las demás variables se muestra las frecuencias y porcentajes ..... | 45 |
| Tabla 11. Tabla cruzada y significancia entre clasificación de la infección y punto de corte $GRS \geq 7$ . ....  | 46 |
| Tabla 12. Tabla cruzada y significancia entre hemocultivo y punto de corte $GRS \geq 7$ .....   | 47 |
| Tabla 13. Tabla cruzada entre $GRS \geq 7$ y hemocultivo con la estimación de riesgo entre estas dos variables. ....  | 47 |
| Tabla 14. Prueba chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher por una casilla con un recuento menor a 5, entre las variables $GRS \geq 7$ y hemocultivo.....  | 48 |

## ANEXOS

|  |    |
|--|----|
| Anexo 1. Puntuación Quick SOFA .....   | 49 |
| Anexo 2. Puntuación SOFA .....   | 49 |
| Anexo 3. Factores de riesgo del GRS para predecir bacteriemia por Kp-Kpc. .... | 50 |



## RESUMEN

**Introducción:** En el 2014 Gianella et al. creó el Gianella Risk Score (GRS) capaz de predecir bacteriemias por *klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas tipo KPC (Kp-Kpc) en pacientes con colonización rectal por esta bacteria. Dado que la mortalidad de infección por KPC es del 41%, el objetivo de este estudio es evaluar la certeza predictiva del GRS. **Materiales y método:** Se realizó un estudio de casos y controles, observacional, retrospectivo, transversal y analítico con los datos de historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante enero 2018 a junio 2019. **Resultados:** Las bacteriemias Kp-Kpc presentaron una tasa de incidencia 5,63% (95% IC: 3,07-9,44) y prevalencia del 14,43%. La curva ROC determinó: punto de corte óptimo  $GRS \geq 7$ , AUC 0,768 (95% IC: 0,631 - 0,904; valor p 0,001), sensibilidad 71,4%, especificidad 74,7%, VPP 32,2%, VPN 93,9%, RV+ 2,82 y RV- 0,382. Tener un  $GRS \geq 7$  resultó ser un factor de riesgo independiente para desarrollar bacteriemias por Kp-Kpc (OR: 7,38; 95% IC: 2,09-26,04; valor p <0,001). Las tasas de letalidad fueron del 50% en los que tenían un  $GRS < 7$  y en los pacientes con  $GRS \geq 7$  del 60%. **Conclusión:** A pesar de la baja prevalencia e incidencia de bacteriemias, con el punto de corte  $\geq 7$ , el mayor riesgo de bacteriemias por encima del punto de corte, y la alta tasa de letalidad al tener  $GRS \geq 7$ , se demuestra la eficacia predictiva del GRS para predecir las bacteriemias por Kp-Kpc en pacientes con colonización rectal por esta bacteria.

**Palabras claves:** Gianella risk score, bacteriemia, colonización, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemasas, septicemia.

## ABSTRACT

**Introduction:** In 2014, Gianella et al. created the Gianella Risk score (GRS) which is able to predict bloodstream infection (BSI) due to *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing K. pneumoniae (Kpc-Kp) in patients with Kp-Kpc rectal colonization. KPC infection have a mortality of 41%, for this reason the objective of this study is to evaluate the predictive certainty of the GRS in patients with Kpc-Kp rectal colonization. **Materials and method:** A cases and controls, observational, retrospective, cross-sectional and analytical study was carried out with information from medical records of patients treated at the “Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos” from January 2018 to June 2019. **Results:** Kp-Kpc bloodstream infection had an incidence rate of 5.63% (95% CI: 3.07-9.44) and prevalence of 14.43%. ROC curve reveal: optimal cut-off points  $GRS \geq 7$ , AUC 0.778 (95% CI: 0.64 -0.91; p-value 0,001), sensitivity 71.4%, specificity 77.1%, PPV 34.5%, NPV 94.1%, LR + 3.11 and LR- 0.371. To Have a  $GRS \geq 7$  turned out to be an independent risk factor for Kp-Kpc BSI development (OR: 7.20; 95% CI: 2.00-25.90; p value <0.001). Fatality rate due to bacteremia was 50% in those with a  $GRS < 7$  and in patients with  $GRS \geq 7$  was 60%. **Conclusions:** Despite the low prevalence and incidence rate of Kp-Kpc BSI, with the cutoff point  $\geq 7$ , the higher risk of BSI above this cutoff point and the high letality rate in those with  $GRS \geq 7$ , the predictive efficacy of the GRS for BSI due to Kpc-Kp in patients with Kp-Kpc rectal colonization is shown to be valid.

**Keywords:** Gianella risk score, bloodstream infection, colonization, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemase, septicemia.

## INTRODUCCIÓN

En un estudio llevado a cabo por Gianella et al. publicado en el 2014 se establecieron los factores de riesgo para adquirir bacteriemia por *klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas tipo KPC (Kp-Kpc) en pacientes con colonización rectal por esta bacteria. De este estudio de 715 pacientes se determinó que los factores de riesgo en pacientes con colonización rectal por KPC-KP se podían agrupar en una sola puntuación que determinaría el riesgo de bacteriemia, la cual se denominó como Gianella Risk score (GRS), la cual tuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de 93%, 42%, 29% y 93%, respectivamente.(1)

Ha habido un estudio prospectivo por Cano et al. publicado en el 2018, que analizó la eficacia de GRS, indicó que aquellos pacientes con un puntaje  $\geq 7$  en el GRS tenían la mayoría de bacteriemias por KPC en la población en estudio, con resultados estadísticamente significativos.(2)

Kumar et al. realizaron un estudio prospectivo en 1000 pacientes, donde hubieron 70 de 173 pacientes colonizados por Enterobacterias que tenían susceptibilidad reducida al imipenem, pero todos los 70 pacientes eran susceptibles a la colistina.(3) Actualmente, las KPC son resistentes a casi todos los antibióticos, a excepción de la gentamicina, colistina y tigeciclina. Los fármacos mencionados fueron establecidos por el INSPI como opciones terapéuticas para las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* tipo Kpc.(4,5)

En Ecuador, desde abril de 2016 hasta mayo del 2018 en el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito, se reportaron 11809 casos de infecciones por la familia Enterobacteriaceae, de las cuales 20,95% eran por *Klebsiella pneumoniae* y de este subgrupo, el 32,9% (797) tenían resistencia al meropenem (6).

Uno de los métodos más importantes en la prevención de la transmisión de enterobacterias mutidrogorresistentes son los hisopados rectales que se

realizan de forma rutinaria para identificar la colonización por Kp-Kpc, además de otras medidas generales como el lavado de manos, minimizar el uso de dispositivos invasivos, entre otros.(7,8)

## **CAPITULO I: EL PROBLEMA**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las infecciones por KPC van en aumento, un metaanálisis que recopiló investigaciones desde 1996 al 2017 demostró que la mortalidad en pacientes infectados con este patógeno fue de 41.0% con un nivel de confianza de 95% y un intervalo de confianza de 37.0–44.0. Incluso la mortalidad aumentaba específicamente en pacientes oncológicos.(9) Esto demuestra la importancia de la investigación sobre la resistencia bacteriana que es cada vez más frecuente.(10) Con el fin de indagar en la eficacia del GRS en el Ecuador, para establecer correctas medidas preventivas.

### **1.2 OBJETIVOS**

#### **Objetivo General**

Evaluar la certeza predictiva del Gianella Risk Score en pacientes con colonización rectal por *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC.

#### **Objetivos específicos**

- Indicar la prevalencia y la tasa de incidencia de pacientes con hemocultivo positivo por *klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas.
- Establecer el punto de corte del Gianella Risk Score comparando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo

negativo, razones de verosimilitud y el índice de Youden entre las coordenadas de la curva ROC.

- Confirmar la validez predictora del punto de corte obtenido, usando la clasificación CART.
- Reconocer el riesgo en desarrollar bacteriemias en los pacientes por encima del punto de corte establecido.
- Identificar la tasa de letalidad en pacientes con hemocultivo positivo *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa según los grupos establecidos por el punto de corte del Gianella Risk Score.

### **1.3 HIPOTESIS**

El Gianella Risk Score es un predictor eficaz de las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC en los adultos que se atendieron en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante el periodo de enero 2018 a junio 2019.

### **1.4 Justificación**

Cada año, alrededor de 700.000 pacientes mueren por infecciones por bacterias multirresistentes. Además, es probable que para el 2050 la condición de resistencia a antimicrobianos sea la causa de alrededor de 10 millones de muertes cada año.(4) Por lo tanto, es necesario un estudio que demuestre la eficacia de métodos para detectar el riesgo de tener infecciones por bacterias multirresistentes y así proponer medidas de prevención adecuadas al sistema de salud del Ecuador.

## **CAPITULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 SEPSIS**

#### **2.1.1 TERMINOLOGÍA**

##### **Bacteriemia**

La existencia de bacterias en sangre detectadas en las pruebas de hemocultivos se denomina bacteriemia. (11)

##### **Sepsis**

A lo largo del tiempo se han establecido diferentes definiciones que engloban el término de sepsis como un síndrome clínico. En 1992 fue definida como una respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociada a una infección. En el 2001 se establecieron cambios que van desde los criterios de SRIS a parámetros en signos vitales (temperatura, frecuencia cardíaca), parámetros inflamatorios (leucocitosis, PCR alto) y parámetros hemodinámicos, disfunción orgánica y de perfusión tisular. En el 2016 hasta la actualidad se define a la sepsis como un síndrome caracterizado por una disfunción orgánica que altera la homeostasis secundaria a una respuesta anormal del huésped frente a una infección. Con esta definición se resalta el reconocimiento adecuado mediante diferentes scores y criterios clínicos acompañado del tratamiento precoz de esta manifestación. (12)

##### **Shock Séptico**

Se define como un subconjunto de la sepsis en el que las anomalías celulares, metabólicas y circulatorias subyacentes se asocian con un mayor riesgo de mortalidad que la sepsis única. Estos pacientes pueden identificarse con hipotensión persistentes que requiere vasopresor para mantener una PAM de 65 mmHg o más y un nivel de lactato sérico mayor de 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia. (12)

### **2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

Tanto la sepsis como el shock séptico representan la principal causa de muerte en las unidades de cuidado intensivos de todo el mundo. A nivel mundial la mortalidad es variable, con un aproximado de un 30% en países desarrollados o un 80% en países en vía de desarrollo. En Estados Unidos la incidencia anual de sepsis severa y shock séptico es de 300 casos por cada 100,000 habitantes. En el Ecuador en la actualidad se desconoce el perfil de presentación de cuadros sépticos y costos que significan para el país. (13,14) Las bacterias están relacionadas con mayor frecuencia a conducir a un cuadro séptico, de manera que la sepsis continúa siendo una afección que afecta al 12-34% de los pacientes egresados de la Unidad de cuidados intensivos. (14). Estudios multicéntricos muestran que la tercera parte de los pacientes admitidos en UCI presenta o desarrolla sepsis. (15)

### **2.1.3 ETIOLOGÍA**

Es fundamental reconocer los microorganismos responsables considerando la importancia de instaurar un tratamiento rápido y adecuado en pacientes con sospecha de sepsis. Los gérmenes Gram negativos están relacionados con mayor frecuencia como causantes de sepsis y shock séptico con cuadros hasta en un 40% de los casos, entre ellos se encuentran: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Pseudomonas*. Así mismo hay un aumento de la incidencia de sepsis por gérmenes Gram positivos y en menor medida por hongos y micobacterias debido a la resistencia bacteriana, terapias inmunosupresoras y generalización de catéteres y dispositivos endovasculares. (16)

### **2.1.4 FISIOPATOLOGÍA**

Los microorganismos patógenos desencadenan estímulos celulares y humorales debido a activadores denominados comportamientos moleculares asociados a patógeno (PAMP), que son componentes dependientes del germen infectante. Las bacterias gramnegativas poseen a la endotoxina y los

cocos grampositivos a los peptidoglucanos, ácido lipoteicoico, lipoproteínas y modulina, así como la flagelina que puede estar en ambos grupos. (17). Los PAMP junto con las alarminas, que es proteína que se libera por destrucción de las células, van a constituir el comportamiento molecular asociado a lesión (DAMP), que es el daño tisular realizado por estas proteínas y van a ser reconocidos por los TLR que son receptores de las células inmunitarias para ser detectados e iniciar las respuestas de defensa del huésped. Estos receptores presentes en la membrana celular, citoplasma o núcleo se establecen en moléculas específicas, ya sea del germen o de la sustancia que este libera. El receptor TLR2 es específico para lipoproteínas y ácido lipoproteico, el TLR9 es para DNA bacteriano, TLR4 para el lipopolisacárido y TLR4 para detectar la flagelina. Una vez que entran en contacto se producen señales de transducción intracelular que activan genes y proteínas que liberan citocinas afectando la coagulación, en donde se va a generar disfunción endotelial, aumento de la permeabilidad capilar y edema. (18)

### **2.1.5 SÍNDROMES SÉPTICO**

El daño orgánico inducido por la sepsis se debe a un desajuste entre la perfusión y los requisitos metabólicos de los tejidos. El estado de hipoperfusión inducido por sepsis se establece como hipotensión, disminución del llenado capilar, cambios de colores en la piel y extremidades frías. (19)

#### **Disfunción Cardiovascular**

Se presenta una mala distribución del flujo sanguíneo a los órganos con hiperdinamia. El gasto cardiaco aumenta seguida de depresión miocárdica con disfunción ventricular izquierda. La hipoxemia da lugar a una respuesta refleja con vasoconstricción originando una hipertensión pulmonar con disfunción ventricular derecha por incremento de la postcarga. (20)



## **Disfunción Respiratoria**

La sepsis es la causa más común de SDRA en el que se produce por un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y lesión endotelial. Está presente en el 40% de los pacientes con una mortalidad que oscila entre el 35 y 46%. (19)

## **Riñones**

La sepsis es el factor contribuyente más común a lesión renal aguda (IRA) en pacientes críticos y más de la mitad de los individuos con sepsis lo desarrollan. La falla renal aguda se presenta en 40% a 50 % de los pacientes sépticos dependiendo de la gravedad, aumentando de 6 a 8 veces más el riesgo de muerte intrahospitalaria y la progresión a enfermedad renal crónica. (21)

## **Sistema de coagulación**

Entre los pacientes con sepsis y choque séptico, hasta un 55% tienen trombocitopenia y el 61% padecen CID que se produce por interacción entre la respuesta inflamatoria y procoagulante del huésped frente a la infección. Estas afecciones se asocian a un riesgo mayor de hemorragias graves y muerte. (19)

## **Hígado**

El 46% de los pacientes con sepsis tienen disfunción hepática concomitante. Las alteraciones hemodinámicas, la formación de microtrombos, la obstrucción sinusoidal y disfunción del endotelio pueden alterar la perfusión hepática que causa descenso de la síntesis proteica y disminución del aclaramiento de ácido láctico e hiperglucemia. La necrosis centrolobulillar, la afección de la metabolización del ácido láctico y el agravamiento de la acidosis metabólica son producidas por la disminución de la perfusión. (19)

## **Sistema nervioso central**

El 70% de los pacientes críticos con sepsis padecen algún grado de encefalopatía asociada a sepsis definida como una disfunción cerebral difusa secundaria a la respuesta sistémica de la infección y se presenta como primera disfunción orgánica en muchos pacientes sépticos. La inestabilidad hemodinámica supera los mecanismos de regulación de la perfusión ajustados del SNC, lo que da lugar a lesiones cerebrales isquémicas. Además, la presencia de arritmias cardíacas y coagulopatías inducida por sepsis puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico entre estos pacientes. (19,22)

### **2.1.6 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD**

Las manifestaciones de disfunción multiorgánica aparecen si no se controla la infección en sus fases iniciales. Entre ellas están el Síndrome de dificultad respiratoria aguda, hipotensión, Insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada y acidosis láctica. En la evolución de la sepsis y shock séptico se distinguen tres fases: una fase inicial en donde se produce taquicardia, vasoconstricción periférica y retención de líquidos por la liberación de catecolaminas, reflejos barorreceptores, secreción de ADH y estimulación simpática que intentan compensar el shock. La fase progresiva que se caracteriza por hipoperfusión tisular, activación de la respiración intracelular anaerobia con producción de ácido láctico y consecuente acidosis metabólica, vasodilatación, empeoramiento del gasto cardíaco, lesiones anóxicas de las células endoteliales y CID. Por último, se produce una fase irreversible en donde se provoca extravasación de enzimas lisosómicas, aumento de producción de ácido nítrico, isquemia intestinal, insuficiencia renal, deterioro de la función cardíaca, disfunción multiorgánica y muerte. (23)

### 2.1.7 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sepsis es un reto que de manera óptima debe hacerse en etapas tempranas de la enfermedad. A pesar de que hay alrededor de 200 biomarcadores para sepsis, aún no hay un método diagnóstico del todo establecido (24)

La valoración clínica es primordial para el diagnóstico temprano de sepsis, cuando es tardío el diagnóstico clínico o el microbiológico se relaciona con un mayor severidad y aparición de complicaciones a corto, mediano y largo plazo. Anteriormente, en la evaluación clínica un paciente tenía sepsis cuando cumplía con los criterios de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica desencadenado por una infección. Se cumple con diagnóstico de SIRS con 2 o más de estos criterios: hipo o hipertermia ( $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ ), taquicardia (latidos por minuto  $>90/\text{min}$ ), leucocitosis o leucopenia ( $>12\ 000/\text{mm}^3$  o  $<4000/\text{mm}^3$  o  $>10\%$  células en banda), y un distrés respiratorio con hipercapnia ( $>20$  respiraciones/min o  $\text{PaCO}_2 <32$  mm Hg). (12,25)

Detección temprana o predictiva de sepsis: Actualmente la definición de sepsis cambio y ahora es necesario identificar el estado de salud que es propenso a desarrollar sepsis. Aquí se incluyen a aquellos pacientes con bacteriemia comprobada por hemocultivo o con sospecha de infección y el objetivo es prevenir la severidad del síndrome séptico. En un comienzo a estos tipos de pacientes se lo evalúa con la escala quick SOFA (qSOFA) de manera rápida y sin necesidad de pruebas de laboratorio, los criterios del qSOFA son: alteración de la conciencia, presión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg y frecuencia respiratoria  $\geq 22$  rpm (12). (Anexo 1)

Cuando el qSOFA es  $\geq 2$  más una respuesta inflamatoria por sospecha de una infección, tiene un valor predictivo parecido a la puntuación SOFA y hay posibilidad de presentar evolución desfavorable, pudiendo desarrollar sepsis. Posteriormente se puede realizar la puntuación SOFA del paciente y si esta es mayor a 2, entonces se hace el diagnóstico de Sepsis, debido a que se la

define como la infección con disfunción orgánica que se evidencia con la puntuación SOFA. (25) (Anexo 2)

## **Imágenes**

Las radiografías, tomografías y resonancias magnéticas, entre otras, pueden ser útiles en la sospecha de infección. (23)

## **Cultivos**

Es preferible que los hemocultivos se obtengan antes de haber iniciado la terapia antibiótica, si es que se puede obtener los resultados inmediatamente. Pero el beneficio es mayor que el riesgo si se administra antibióticos inicialmente antes de tener los resultados del hemocultivo, si este no puede ser obtenido rápidamente. Además, es preferible obtener muestras de todos los fluidos potenciales de infección: sangre periférica u obtenida de un catéter intravascular, líquido cefalorraquídeo, heridas, secreciones respiratorias, entre otras. (26)

## **Biomarcadores y laboratorio**

Los biomarcadores se clasifican según su utilidad, pueden ser de ayuda diagnóstica para identificar una causa infecciosa, pronóstica y terapéutica para controlar la efectividad del tratamiento. (26) Estos biomarcadores son:

Procalcitonina: se eleva ante un estímulo proinflamatorio, se detecta a las 4 horas del estímulo o infección y tiene los niveles más altos a las 6 horas, además puede permanecer detectable hasta las 25 a 30 horas y esto hace que sea el biomarcador más investigado en los pacientes con sepsis. Los niveles entre 0.1 a 0.5 ng/mL son indicativos de infección bacteriana con necesidad de terapia antibiótica. (27)

Lactato sérico: los elevados niveles de lactato (>2 mmol/L) son indicativos de hipoperfusión y daño tisular por lo que se relacionan al daño orgánico de la

sepsis, es utilizado para diagnosticar shock séptico y de utilidad terapéutica. (28)

Proteína c reactiva: incrementa cuando hay injuria de un tejido por infección en los estados agudos de inflamación severa, se eleva 10000 los valores normales en sepsis y shock séptico. (29)

Laboratorio: trombocitopenia < 100.000/ml, oliguria de 0,5 ml/kg/hora con elevación de la creatinina sérica, hiperglucemia, leucocitosis, hiperbilirrubinemia, hipoxemia, >10% células banda inmaduras. (23)

### **Criterios de gravedad**

Actualmente el término sepsis severa se considera redundante pues la sepsis de por sí ya compromete de forma grave la vida del paciente, incluso los pacientes con diagnóstico de sepsis con un SOFA mayor a 2 se considera que tienen una mortalidad mayor al 10%. El shock séptico es la complicación de la sepsis hacia un estado más grave, se considera shock séptico cuando tiene hipotensión que necesita fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mmHg y lactato  $>2$  mmol/L a pesar de la adecuada reanimación con líquidos intravenosos. (12)

### **2.1.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Las anteriores definiciones de sepsis indicaba que era un SIRS desencadenada por una infección, esta definición cambio , pero a pesar de eso el diagnóstico diferencial de sepsis son las otras causas no infecciosas de SIRS, tales como: pancreatitis aguda, vasculitis, síndrome antifosfolípido primario o enfermedades autoinmunes, politraumatismos, quemaduras, postoperatorios, infecciones respiratorias, del sistema nervioso central, urinarias, abdominales, entre otras, ausentes de disfunción orgánica. (23)

### **2.1.9 TRATAMIENTO**

Se debe identificar la fuente anatómica de infección lo más inmediatamente posible, esto comprende: eliminar la fuente de infección, evitar la contaminación y restaurar la anatomía y función normal. (30)

#### **Antibioticoterapia**

Los antibióticos deben administrarse en el paciente con sepsis o shock séptico inmediatamente después de haber hecho el diagnóstico o dentro de la primera hora. De manera empírica se usan antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos (meropenem, imipenem, entre otros) y la combinación betalactámica/inhibidores de las betalactamasas (piperacilina/tazobactam o ticarcilina/clavulanato) y añadir una cefalosporina de 3era generación como parte de la terapia múltiple. Aunque también se puede dar un tratamiento más específico dependiendo del sitio de infección. También es necesario dar cobertura contra las bacterias multidrogorresistentes, las bacterias productoras de betalactamasas incluido los estafilococos resistentes a la metilicina (SARM) y contra las bacterias productoras de carbapenemasas. (26)

Es recomendable utilizar aminoglucósidos y fluoroquinolonas, los aminoglucósidos deben ser usados en aquellos pacientes con función renal normal diariamente, la gentamicina a dosis de 5–7mg/kg es sugerida, pero en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica se sugiere administrar cada 3 días. Por otro lado, las fluoroquinolonas utilizadas son la ciprofloxacina a dosis de 600 mg cada 12 horas o levofloxacina a dosis de 750 mg cada 24 horas en una función renal preservada. (26)

Otra opción terapéutica es la vancomicina en dosis de carga de 25–30 mg/kg por vía intravenosa. (26). Los betalactámicos se sugiere que se usen dosis mínima del 60% de tiempo sobre la concentración inhibitoria mínima ( $T > CIM$ ) de intervalo entre dos dosis, pero en casos severos se debe usar 100%  $T >$

CIM, esto se logra aumentando la frecuencia de las dosis, por ejemplo, la piperacilina/tazobactam en dosis de 4.5 g cada hora puede usarse a dosis de 3.375 g cada 6 horas para aumentar el T > CIM.(26,31)

Los niveles de procalcitonina sérica deben ser medidos diariamente para disminuir la duración del tratamiento en caso de que los niveles disminuyan hasta valores normales (26,32). Es recomendado dar terapia por 7 días, pero si no hay mejoría clínica, existe bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y son inmunodeprimidos, puede prolongarse la duración del tratamiento antibiótico o agregar antifúngicos y antivirales según sea el caso. (26)

### **Fluidoterapia**

En la hipoperfusión inducida por la sepsis y en el shock séptico se debe administrar 30 mL/kg de cristaloides por vía intravenosa en las primeras 3 horas y las dosis siguientes deben ser de acuerdo a la evaluación frecuente del estado hemodinámico del paciente (26,33).

### **Vasopresores**

Cuando la reanimación con líquidos no aumenta la PAM, es necesario considerar la norepinefrina como primera elección administrando 100 mg/ml preparando una dilución de 50 mg en 500 ml y se ajusta la velocidad de infusión para alcanzar la PAM mayor o igual a 65 mmHg. Otras opciones terapéuticas son la vasopresina y la dobutamina. (23,34)

### **Ventilación mecánica por SDRA inducido por sepsis**

En estos casos se debe ajustar la ventilación mecánica a un volumen tidal de 6 mL/kg del peso corporal predicho y una presión de plateau de 30 cm H<sub>2</sub>O. (33)

## **2.2 RESISTENCIA BACTERIANA, ENTEROBACTERIAS y GIANELLA RISK SCORE**

### **2.2.1 RESISTENCIA BACTERIANA**

El surgimiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos es un proceso evolutivo inevitable (L, La resistencia a los antibióticos). Los mecanismos de resistencia bacteriana son varios estos pueden surgir de manera natural en las cepas de una misma especie bacteriana como un proceso natural determinado genéticamente. Mientras que la resistencia también puede ser adquirida siendo una característica propia de una especie bacteriana que fue modificada genéticamente por mutación. (35)

Los mecanismos de resistencia bacteriana son: bombas de eflujo con consecuente expulsión del antibiótico del interior de la célula bacteriana, inactivación del antibiótico mediante enzimas hidrolíticas, penetración bloqueada del antibacteriano mediante modificación del sitio activo, disminución de la permeabilidad de la membrana celular bacteriana. (36)

El mecanismo más frecuente de resistencia antimicrobiana es la acción de las enzimas hidrolíticas, por ejemplo, las betalactamasas y las carbapenemasas. (36) . Las que mayor impacto clínico causan son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Estas son capaces de hidrolizar las penicilinas, cefalosporinas cefalosporinas de primera y segunda generación, oximinocefalosporinas y monobactámicos. Otro tipo de betalactamasas son los AMPc que son capaces de hidrolizar a las cefalosporinas de tercera generación y cefamicinas. (37)

Por otro lado, las betalactamasas de tipo carbapenemasas son: IMP/NMC, SME, KPC y GES, entre otras. Las enzimas KPC (*Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas) son las de mayor prevalencia a nivel mundial, tienen la capacidad de hidrolizar a las penicilinas, las cefalosporinas, los monobactámicos y los carbapenémicos. (37)



### **2.2.2 ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS**

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas son aquellos microorganismos en los que por medio de análisis microbiológicos se demuestra la resistencia a fármacos carbapenémicos. Los microorganismos dentro de este grupo son aquellas enterobacterias, ya sea, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, entre otras, que tengan una Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) igual o mayor al punto de corte de resistencia dispuestos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para fármacos carbapenémicos (meropenem, imipenem, ertapenem o doripenem) (38). Algunos factores de riesgo para contraer infecciones por estas bacterias son: la internación prolongada especialmente en UCI, vía venosa central y sonda vesical, trasplante de órganos, endemicidad de estas bacterias en ciertos hospitales, entre otros (39).

En los últimos años ha habido un incremento de las enterobacterias productoras de carbapenemasas, dentro de estas la *Klebsiella pneumoniae* es la más frecuente seguida de *Enterobacter spp.*, las carbapenemasas producidas por estas bacterias se dividen en la clase A compuesta principalmente por las tipo KPC, las clase B que incluyen a VIM, IMP y NDM y las tipo C principalmente la OXA-48. Es frecuente que estas bacterias se presenten con resistencias que hagan que no sean sensibles a los fármacos no betalactámicos, lo que las convierte en panresistentes. (40)

### **2.2.3 GIANELLA RISK SCORE**

En el año 2014 Gianella et al. crearon una puntuación para predecir bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* tipo KPC (Kp-Kpc) cuando la puntuación total es igual o mayor a 2, posteriormente en el 2017 Cano et al. estableció el score para predecir infecciones Kp-Kpc con un punto de corte  $\geq 7$ . Las variables o criterios evaluados son: admisión en la unidad de cuidados intensivos (2 puntos), procedimientos abdominales invasivos (3 puntos), radioterapia/quimioterapia (4 puntos) y otros sitios de colonización no rectal por Kp-Kpc. (5 puntos por cada sitio adicional) (2). (Anexo 3)

## CAPÍTULO III: MATERIALES Y METODOS

### 3.1 DISEÑO DE ESTUDIO:

Se emplea un diseño de investigación de tipo casos y controles, retrospectivo, observacional, transversal y analítico.

### 3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO:

La población de este estudio fueron aquellos pacientes que tienen colonización rectal por *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo kpc (kp-kpc), detectado por hisopado rectal, durante su estadía en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante el periodo de enero 2018 a junio 2019.

#### 3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Pacientes con hisopado rectal positivo para *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo kpc.
- b) Pacientes con hemocultivo positivo para *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo kpc. dentro de los 90 días posteriores al hisopado positivo para kp-kpc.

#### 3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Pacientes menores de 18 años
- b) Pacientes con hemocultivos con crecimiento bacteriano de múltiples especies.
- c) Embarazadas
- d) Pacientes con terapia antibiótica previa al hisopado positivo para kp-kpc.
- e) Pacientes con hisopado rectal con una muestra mal recogida o contaminada.
- f) Presencia de clínica de infección o respuesta inmunológica al momento del hisopado rectal.

### 3.2.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y METODO DE MUESTREO

Se indago en 780 historias clínicas buscando a pacientes que tuvieron 1 o varios hispados rectales positivos para *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo kpc., de las cuales 129 pacientes fueron admitidos en el estudio según los criterios de inclusión y exclusión, por lo cual se realizó un muestreo probabilístico aleatorio simple teniendo en cuenta un intervalo de confianza (IC) de 95% y error de 5%, lo cual resultó en 97 pacientes para el estudio.

$$n = \frac{z^2 * p * q * N}{e^2 * (N-1) + z^2 * p * q}$$

N=129  
n=?  
p=50%  
q=50%  
z=95%  
e=5%

$$n = \frac{1,96^2 * 0,5 * 0,5 * 129}{0,05^2 * (129-1) + 1,96^2 * 0,5 * 0,5}$$

n= 96,75  
n=97

### 3.3 MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Revisión de datos demográficos, microbiológicos y clinicos-quirugicos que se encuentren en las historias clínicas de la base de datos proporcionada por el HGNG-C durante el periodo enero 2018 a junio 2019.

### 3.4 VARIABLES

| Variable                                 | Definición de la variable  | Tipo                  | Resultado final  | Independiente/ dependiente |
|--|--|-----------------------|--|----------------------------|
| <b>Edad</b>                              | Años cumplidos desde el nacimiento   | Cuantitativa discreta | Edad cumplida en años  | Independiente              |
| <b>Sexo</b>                              | Según sexo biológico   | Catagórica nominal    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>  | Independiente              |
| <b>Colonización rectal</b>               | Presencia de bacteria multirresistente en recto obtenido por hisopado rectal, en pacientes sin clínica sugestiva de infección      | Catagórica nominal    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de colonización por Kp-Kpc</li> <li>• Colonización por Kp-Kpc</li> </ul>   | Independiente              |
| <b>Uci</b>                               | Ingreso a UCI o estadia en hospitalización   | Catagórica nominal    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 puntos al GRS: Ingresó a UCI</li> <li>• 0 puntos al GRS: Estadia en hospitalización</li> </ul>  | Independiente              |
| <b>Proceso abdominal invasivo</b>        | Procedimiento que requirió ingreso a la cavidad abdominal  | Catagórica nominal    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 puntos al GRS: procedimiento abdominal invasivo</li> <li>• 0 puntos al GRS: sin procedimiento abdominal invasivo</li> </ul>                                 | Independiente              |
| <b>Colonización no rectal por kp-kpc</b> | Cultivos que hayan salido positivo para Kp-Kpc y no provenientes de heces o hisopado rectal, en pacientes sin clínica de infección | Catagórica nominal    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 puntos al GRS por cada sitio adicional: colonización no rectal por Kp-Kpc</li> <li>• 0 puntos al GRS: ausencia de colonización rectal por Kp-Kpc</li> </ul> | Independiente              |
| <b>Quimioterapia /radioterapia</b>       | Tratamiento contra neoplasias malignas   | Catagórica nominal    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 puntos al GRS: recibió quimioterapia o radioterapia</li> <li>• 0 puntos al GRS: No recibió quimioterapia o radioterapia</li> </ul>                          | Independiente              |
| <b>Gianella risk score (GRS)</b>         | Puntuación que califica el riesgo de bacteriemia por Kp-Kpc  | Catagórica ordinal    | Puntaje final obtenido por cada suma de los criterios.   | Independiente              |

Continuación....

| <b>Variable</b>                          | <b>Definición de la variable</b>                            | <b>Tipo</b>        | <b>Resultado final</b>  | <b>Independiente/dependiente</b> |
|--|---|--------------------|---|----------------------------------|
| <b>Hemocultivo</b>                       | Bacteriemia por Kp-Kpc                                      | Categórica nominal | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo para Kp-Kpc</li> <li>• Negativo para Kp-Kpc</li> </ul>                    | Dependiente                      |
| <b>Clasificación de infección kp-kpc</b> | Presencia o ausencia de infección por Kp-Kpc                | Categórica nominal | <ul style="list-style-type: none"> <li>• No infección</li> <li>• Infección no Kp-Kpc</li> <li>• Infección Kp-Kpc</li> </ul> | Dependiente                      |
| <b>Condición al egreso</b>               | Estado del paciente luego de salir de UCI u hospitalización | Categórica nominal | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vivo</li> <li>• Muerto</li> </ul>  | Dependiente                      |

### 3.5 ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE DATOS

A través del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos (HGNG-C) se extrajo una base de datos de los pacientes que cumplían con el diagnóstico de Septicemia (cie 10: A41.9). Los datos de historias clínicas previo al diagnóstico de septicemia se recopilaron en Excel según las variables del estudio, los criterios de inclusión y exclusión para aprobar o rechazar la hipótesis de este estudio a través de evidencia estadística. Los análisis estadísticos fueron hechos mediante: IBM® SPSS® software versión 26, Epidat® versión 4.2, Minitab® Statistical software versión 20 y Microsoft Excel versión 2019. Los principales resultados de microbiología del estudio fueron obtenidos por incubación de los hisopados rectales en agar MacConkey y antibiograma Carbapenemasa, posteriormente se revisó sensibilidad y resistencia a fármacos en el VITEK 2. Por otro lado, con los hemocultivos, se detectó la presencia de bacterias por medio del sistema BACT/ALERT® 3D y posteriormente se revisó la sensibilidad y resistencia farmacológica con el VITEK 2®.

### 3.6 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos obtenidos se detalló la tasa de incidencia de hisopados rectales positivos Kp-Kpc y de los hemocultivos Kp-Kpc, teniendo en cuenta el tiempo de desarrollo del resultado microbiológico positivo desde que ingresaron al hospital. Los resultados de las variables fueron expresados como frecuencias para las variables categóricas nominales, mientras que en las variables categóricas ordinales y numéricas discretas se usó la mediana para la muestra de resultados en nuestras tablas estadísticas

Las variables categóricas nominales fueron analizadas estadísticamente mediante la prueba de chi cuadrado o exacta de Fisher. Por otro lado, se analizó las variables cuantitativas edad y sexo mediante la prueba Kolmogórov-Smirnov. La variable puntaje GRS mostró una distribución anormal, por lo cual se usó prueba estadística no paramétrica, en cambio se utilizó prueba paramétrica para la variable edad por tener una distribución normal. La variable puntaje GRS fue analizada mediante Kruskal-Wallis y la edad mediante Anova de un factor, para más de dos muestras independientes, mientras que solo en la edad se usó la prueba t de student, para dos muestras independientes. Se determinó como estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$  para todos los análisis con un nivel de confianza de 95%.

El punto de corte del puntaje del GRS se estableció mediante la curva ROC y el área bajo la curva (AUC), luego se identificó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razones de verosimilitud (LR+ o LR-). El índice de Youden permitió descubrir el punto de corte óptimo, posteriormente confirmado mediante la clasificación CART.

Por último, se analizó las características de los pacientes dependiendo del punto de corte establecido, el riesgo de desarrollar bacteriemia en los pacientes por encima del punto de corte y la tasa de letalidad para los que desarrollaron bacteriemia.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

### Características de la muestra y datos demográficos

Fueron recogidos los datos de 780 pacientes con diagnóstico de septicemia y se identificó a un total de 129 pacientes que tuvieron hisopados rectales que demuestren colonización por Kp-Kpc previo al diagnóstico de septicemia, por lo que se seleccionó a 97 pacientes para la muestra de este estudio (**gráfico 1**).

Se detalla las características de los 97 pacientes clasificados en: no infectados (40 pacientes o 41,2% de la muestra), infectados por otro microorganismo distinto a Kp-Kpc (25 pacientes o 25,8% de la muestra) y los infectados por Kp-Kpc (32 pacientes o 33% de la muestra) (**gráfico 2**), para establecer los valores de significancia de cada variable (**tabla 1**). Las variables sexo, ingreso a UCI, procedimientos abdominales invasivos, colonización no rectal por Kp-Kpc y condición al egreso son categóricas dicotómicas, por lo que, se utilizó la prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, mientras que en la variable edad por ser paramétrica se usó Anova de 1 factor y para la variable puntaje GRS por ser no paramétrica se utilizó Kruskal-Wallis (**tabla 2**). La edad (valor p 0,002), puntaje GRS (valor p 0,005) y hemocultivo (valor p <,001) tuvieron resultados altamente significativos (**tabla 2, 3, 4 Y 5**). Por otro lado, las demás variables no mostraron significancia por método de chi cuadrado a excepción de colonización no rectal por Kp-Kpc con valor p 0,027 siendo significativo (**tabla 6**). Es decir, para las variables: edad puntaje GRS, hemocultivo y colonización no rectal por Kp-kpc se rechaza la hipótesis nula y los datos recogidos de estas variables si difieren significativamente dependiendo del tipo de infección en el paciente.

Además, se analizó las frecuencias y porcentajes de los criterios del puntaje GRS para los 97 pacientes de la muestra. Del total de pacientes 90/97 (92,78%) ingresaron a UCI, 35/97 (36,08%) pacientes tuvieron procesos abdominales invasivos, 35/97 (36,08%) tuvieron colonización no rectal por Kp-kpc y solo 4/97 (4,12%) pacientes recibieron quimioterapia/radioterapia

durante su estadía hospitalaria (**gráfico 3,4,5 y 6**). De los pacientes que tuvieron procesos abdominales invasivos, 10/35 personas (28,57%) fueron sometidas a colecistectomías, siendo este el proceso invasivo más frecuente (**gráfico 7**) (**tabla 7**). En cambio, la colonización no rectal por Kp-kpc más frecuente fue el cultivo de herida con 10/35 casos (10,31%) (**gráfico 8**) (**tabla 8**).

### **Prevalencia y tasa de incidencia de bacteriemias por Kp-Kpc**

Del total de la muestra conformada por 97 pacientes, 14 de ellos tuvieron bacteriemia por Kp-Kpc, es decir, los hemocultivos positivos por Kp-Kpc tuvieron una prevalencia del 14,43% y una tasa de incidencia del 5,63% (IC: 3,07-9,44) o 4 casos cada 1000 personas/día dentro del periodo de estudio (**gráfico 1**).

### **Punto de corte optimo según coordenadas de la curva ROC**

El diagrama de cajas entre las variables: hemocultivo Kp-Kpc y puntaje GRS, demuestran que los pacientes con hemocultivo positivo para Kp-Kpc tienen valores más altos del puntaje GRS que los que tiene hemocultivo negativo para Kp-Kpc. Las medianas de las dos distribuciones demuestran que la variable hemocultivo es asimétrica positiva donde las medias son mayores que las medianas (**gráfico 9**).

Se estableció el punto de corte mediante la curva de ROC utilizando las variables puntaje GRS y resultado de hemocultivo, en el que se determinó la sensibilidad y especificidad de cada uno de los puntos de corte identificados por las coordenadas de la curva. El área bajo la curva (AUC) fue de 0,768 (95 % IC:0,631 -0,904) con un valor-p significativo de 0,001 por lo que los resultados se consideran confiables (**gráfico 10 y 11**).

La curva de ROC se ubicó por encima de línea de referencia que representa al 50 % de la muestra, por lo que los valores son correctos. Según las coordenadas de la curva, se estableció el punto de corte  $\geq 7$  como el ideal, el



cual tenía el mayor índice de Youden de 0,461. Las pruebas de validez diagnósticas fueron las siguientes: sensibilidad de 71,4% (4 casos de bacteriemia de 66 pacientes con  $GRS < 7$ ), especificidad de 74,7% (10 casos de bacteriemia de 31 pacientes con  $GRS \geq 7$ ), valor predictivo positivo de 32,2%, valor predictivo negativo de 93,9%, LR+ de 2,823 y LR- de 0,382 (**tabla 9**).

### **Validez predictora según clasificación CART**

Para verificar la validez del punto de corte se realizó la clasificación CART, el cual dividió el nodo inicial en dos terminales según el mismo punto de corte establecido por la curva ROC, mostrando el diagrama de árbol óptimo con la variable predictora: puntaje GRS. Siendo un total de 66 pacientes (4 bacteriemias) por debajo del punto de corte y 31 personas (10 bacteriemias) por encima del punto de corte ideal (**gráfico 12**).

Se estableció la significancia en las variables según presenten un GRS menor a 7 y GRS mayor/igual a 7, para el análisis estadístico se usó Chi-Cuadrado para las variables dicotómicas y para la edad se usó U de Mann Whitney (**tabla 10**). Las variables edad y sexo no mostraron significancia estadística con el punto de corte  $GRS \geq 7$ , por lo que los resultados de estas variables no difieren según los grupos establecidos por el punto de corte. Además, se reveló que las variables de clasificación de la infección (no infectados, infectados no Kp-Kpc, infectados Kp-Kpc) (valor p 0,008) y hemocultivo Kp-Kpc (valor p 0,001) obtuvieron resultados altamente significativos, por lo que para el interés de este estudio si hay diferencias estadísticamente significativas en la adquisición de bacteriemias en los grupos que definió el punto de corte (**tabla 11 y 12**).

### **Riesgo en el desarrollo de bacteriemias en pacientes $GRS \geq 7$**

Haber desarrollado bacteriemia por Kp-Kpc fue el criterio para considerar a estos pacientes como casos y los que no tuvieron bacteriemias Kp-Kpc se consideraron como controles, el factor de exposición fue el puntaje  $GRS \geq 7$ .

De esta manera, realizando la tabla cruzada las variables  $GRS \geq 7$  y hemocultivo positivo se encontró un OR: 7,38 (95% IC: 2,09-26,04); valor p 0,001 por prueba exacta de Fisher. **(tabla 13 y 14).**

### **Tasa de letalidad por bacteriemias**

Por último, la tasa de letalidad de bacteriemia fue del 50% en los que tenían un  $GRS < 7$  y en los pacientes con  $GRS \geq 7$  la tasa de letalidad fue del 60% **(gráfico 12).**

## CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

En el 2014 se publicó un artículo por Gianella y colaboradores, el cual detectó los factores de riesgo relacionados significativamente con la bacteriemia en 1813 pacientes con colonización rectal por Kp-Kpc, el estudio reportó que 143 pacientes desarrollaron bacteriemia por esta misma bacteria. Los factores de riesgo establecidos fueron: ingreso a UCI, proceso abdominal invasivo, colonización no rectal por Kp-Kpc y haber recibido quimioterapia/radioterapia, los cuales se volvieron parte de los criterios del Gianella Risk Score (GRS) para predecir bacteriemia, con un punto de corte  $\geq 2$  establecido por curva ROC e índice de Youden. (1)

Luego en el 2017, Cano y colaboradores publicaron otro artículo sobre el GRS, pero sobre la capacidad predictora de infección por Kp-Kpc en 94 pacientes con colonización rectal por esta misma bacteria, de los cuales 42 se infectaron y 22 tuvieron bacteriemia, pero esta vez el punto de corte fue  $\geq 7$ , establecido por curva ROC. (2)

En la presente investigación llevada a cabo en el HGNG-C en 97 pacientes con hisopado Kp-Kpc, 32 pacientes tuvieron infección por esa bacteria y 14 desarrollaron bacteriemia, la curva ROC y el índice de Youden determinó un punto de corte  $\geq 7$  para el GRS, similar al establecido por el estudio de Cano y colaboradores, pero para predecir bacteriemia y no otros sitios de infección como lo indicó originalmente Gianella et al. Además, se presentó menor sensibilidad (71,4% vs 92,9%) y especificidad (77,1% vs 84,4%) comparado con el artículo de Cano et al. pero el objetivo del GRS no es el mismo. Por otro lado, la sensibilidad (71,4% vs 93%) fue menor comparado con el artículo de Gianella et al. pero la especificidad fue mayor (74,7 vs 42%), aunque el punto de corte fue diferente al de este estudio. Por lo tanto, comparado con los resultados de Gianella et al. se demuestra que el punto de corte seleccionado en este estudio es más confiable para determinar a un paciente con alto riesgo de bacteriemia Kp-Kpc cuando tiene un GRS  $\geq 7$ , pero menos confiable que el estudio de Gianella y colaboradores para determinar a un paciente como bajo riesgo para bacteriemia cuando tiene un GRS  $< 7$ . (1,2)

Adicionalmente, el punto de corte tuvo un bajo VPP y alto VPN debido al bajo número de pacientes que desarrollaron bacteriemia: prevalencia (14,43%) y tasa de incidencia (5,63%). A pesar de que el punto de corte de este estudio muestra mejor especificidad que investigaciones anteriores, el VPP es bajo, lo que indica el riesgo de falsos positivos de la prueba. Por otro lado, la alta sensibilidad, VPN de este estudio demuestra la gran capacidad de detectar realmente a los pacientes sin riesgo de bacteriemia Kp-Kpc cuando tienen un GRS <7, además, la moderadamente baja RV- ayuda como método post-prueba para confirmar como sin riesgo de bacteriemia a los resultados por debajo del punto de corte.

A pesar de esto, la curva ROC se presentó por encima de la línea de referencia y el área bajo la curva fue de 0,778 (IC :0,64 -0,91) con un valor-p significativo de 0,001, lo cual demuestra la aceptable capacidad discriminativa del GRS para predecir el alto riesgo en desarrollar bacteriemia por Kp-Kpc en los pacientes, más aún cuando el 95% IC del AUC no incluye al valor 0,50.

Con el fin de asegurar la capacidad predictiva del GRS se realizó la clasificación CART la cual mostro un diagrama de árbol con dos nodos terminales determinados por el mismo punto de corte obtenido por la curva ROC, similar al diagrama de árbol de presentado por Cano y colaboradores en su artículo, con la diferencia que en el grupo con GRS  $\geq 7$  la cantidad de pacientes con bacteriemia (32,3%) fue menor que los que no desarrollaron bacteriemia (65,4%) en el artículo de Cano y colaboradores, debido a la mayor sensibilidad .

Luego de reconocer si el GRS  $\geq 7$  predice bacteriemias por Kp-Kpc, el siguiente paso fue determinar cuánto más riesgo tiene los pacientes por encima del punto de corte, utilizando el método odds ratio se determinó que los pacientes con GRS  $\geq 7$  tienen 7,38 veces más riesgo en desarrollar bacteriemias por Kp-Kpc que los pacientes por debajo del punto de corte.

Además, la baja prevalencia de bacteriemias explica las altas tasas de letalidad de bacteriemia por Kp-Kpc, la cuales son del 60% para los pacientes con GRS  $\geq 7$  y del 50% en los pacientes que tuvieron un GRS  $< 7$ . Estas cifras son casi similares a las que reporta la investigación de Zarkotou y colaboradores, quienes identificaron una mortalidad del 52,8% para pacientes con bacteriemia por Kp-Kpc, sin embargo, no especificaron las cifras de acuerdo al puntaje del GRS debido a que el estudio de Zarkotou se llevó a cabo 3 años antes que el de Gianella y colaboradores.(41)

## **CONCLUSIONES**

A pesar de que la baja prevalencia y tasa de incidencia de pacientes con bacteriemia Kp-Kpc no ayudan a obtener mejores valores predictivos, se demuestra la eficacia del Gianella Risk Score para predecir la bacteriemia en pacientes con hisopado rectal Kp-Kpc con un punto de corte  $\geq 7$ , sensibilidad 71,4%, especificidad 74,7%, VPP 32,2%, VPN 93,9%, LR+ 2,82, LR- 0,38 y AUC 0,768 (valor p 0,001), y aún más eficaz para detectar a los pacientes de bajo riesgo cuando tienen un GRS  $< 7$  por su sensibilidad y VPN.

Además, el chi-cuadrado entre GRS $\geq 7$  y hemocultivo dio un valor p 0,001 por lo que es altamente significativo y se rechaza la hipótesis nula, así aceptando la hipótesis alternativa, es decir, el resultado del hemocultivo difiere significativamente dependiendo del puntaje del GRS.

La gráfica del diagrama de árbol expresada mediante la clasificación CART confirma el poder predictivo del GRS, determinando el grupo de alto riesgo en desarrollar bacteriemias por Kp-Kpc dividiendo a la muestra según el punto de corte establecido por la curva ROC. Así mismo, el riesgo de bacteriemias es 7,38 veces mayor por encima del punto de corte, tal como lo demostró la estimación de riesgo entre los grupos de la muestra segmentada por la clasificación CART.

Además, se demostró que los pacientes con bacteriemias tienen una gran tasa de letalidad y esta aumenta un 10% cuando los pacientes son clasificados por encima del punto de corte.

## RECOMENDACIONES

- El uso del GRS en pacientes con hisopado Kp-Kpc debería implementarse en las áreas de emergencia, hospitalización y UCI por la alta mortalidad de estos pacientes.
- Para obtener una mayor sensibilidad de la prueba se sugiere utilizar un punto de corte  $\geq 2$ .
- Los pacientes con 2 o más sitios con colonización no rectal por Kp-Kpc deben ser considerados de alto riesgo para desarrollar bacteriemias por esta bacteria, por la asociación significativa con los hemocultivos y por ser el criterio que más puntaje otorga al GRS.
- Se sugiere realizar estudios que evalúen a la colistina o tigeciclina como tratamiento profiláctico para el desarrollo de bacteriemias en pacientes con hisopado rectal Kp-Kpc y GRS  $\geq 7$ .
- Es recomendable el aislamiento del paciente con colonización rectal por Kp-Kpc, más aún cuando tienen un puntaje por encima del punto de corte elegido por este estudio.
- Todo paciente en UCI debe tener controles rutinarios de hisopados rectales para descartar colonización rectal por Kp-Kpc.
- Sería de gran ayuda un estudio prospectivo de larga evolución sobre el GRS para averiguar el poder predictivo de esta prueba en una población con mayor incidencia de bacteriemias por Kp-Kpc.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Giannellas M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* diciembre de 2014;20(12):1357-62.
2. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin Infect Dis.* 3 de abril de 2018;66(8):1204-10.
3. Khajuria A, Praharaj AK, Kumar M, Grover N. Carbapenem Resistance among *Enterobacter* Species in a Tertiary Care Hospital in Central India. *Chemother Res Pract.* 2014;2014:1-6.
4. Maguiña Vargas C. Infecciones nosocomiales. *ACTA MEDICA Peru.* 5 de diciembre de 2016;33(3):175.
5. Spaziante M, Oliva A, Ceccarelli G, Venditti M. What are the treatment options for resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing bacteria? *Expert Opin Pharmacother.* 17 de junio de 2020;1-7.
6. Morales E, Velasco V, Cárdenas A, Oñate X. Carbapenemasas y sensibilidad a los antibióticos no  $\beta$ -lactámicos en *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en un hospital de tercer nivel de complejidad. Quito – Ecuador.
7. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos GL, Dimopoulos G, et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect.* febrero de 2018;24(2):133-44.
8. Bou G, Chaves F, Oliver A, Oteo J. Procedimientos en Microbiología Clínica: 55. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. 2da ed. Seimc; 2015. 18-19 p.
9. Ramos-Castañeda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldaña-Campos JC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis. *J Infect.* mayo de 2018;76(5):438-48.
10. Fariña N. Bacterial resistance. A global public health problem with difficult solution. *Mem Inst Investig En Cienc Salud.* 10 de mayo de 2016;14(1):4-7.

11. Iqbal-Mirza SZ, Estévez-González R, Serrano-Romero de Ávila V, de Rafael González E, Heredero-Gálvez E, Julián-Jiménez A, et al. Predictive factors of bacteraemia in the patients seen in emergency departments due to infections. *Rev Esp Quimioter*. 23 de enero de 2020;33(01):32-43.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):801.
13. Ramos R. Perfil demográfico y epidemiológico de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.
14. Pertuz-Meza Y, Perez-Quintero C, Pabón-Varela Y. Aspectos epidemiológicos de la sepsis, en unidades de cuidados intensivos Santa Marta, Colombia. *Duazary*. 27 de julio de 2016;13(2):126.
15. Carvajal J, Junoy F, Ospina J. CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON SEPSIS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE BUCARAMANGA, COLOMBIA 2010-2011: ESTUDIO DESCRIPTIVO. *Archivos de Medicina*. 15 de junio de 2016;16(1):53-60.
16. Pérez M. ACTUALIZACIÓN DE LA SEPSIS EN ADULTOS. CÓDIGO SEPSIS. 2014.
17. Montejo González JC, García de Lorenzo A, Marco Garde P, Ortiz Leyba C. *Manual de medicina intensiva*. 2017.
18. Carrillo R, Peña C, Sosa J. *Sepsis*. Academia Nacional de Medicina; 2015.
19. Carballo C. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *YJBM*. :629-40.
20. Vera O. Sepsis y shock séptico. *Cuadernos*. 2019;64.
21. Urquiza G, Chacón P. FALLA RENAL AGUDA POR SEPSIS. *Rev Méd La Paz*. 2019;25(1).
22. Pampín-Huerta FR, Lozano-Requelme ML, Galeiras-Vázquez RM, Moreira-Gómez D. Encefalopatía asociada a la sepsis como presentación de una infección urinaria bacteriémica por *Proteus mirabilis*. *Infectio*. julio de 2016;20(3):169-71.
23. Avíles, Figueira, Rotaeché, Sánchez. Bacteriemia, sepsis y shock séptico. *Medicine*. 2018;12(52):3059-114.
24. Ortiz-Ruiz G, Dueñas-Castell C, Springer Science + Business Media LLC. Sepsis [Internet]. 2018 [citado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7334-7>

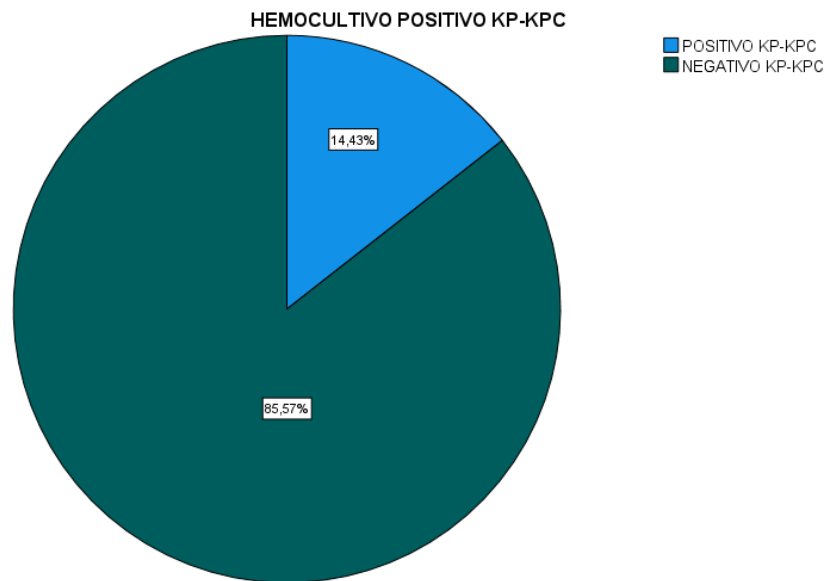


25. Ward NS, Levy MM, Springer International Publishing. Sepsis Definitions, Pathophysiology and the Challenge of Bedside Management [Internet]. 2017 [citado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-48470-9>
26. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* marzo de 2017;45(3):486-552.
27. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin.* enero de 2018;34(1):139-52.
28. Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate. *Crit Care Clin.* enero de 2020;36(1):115-24.
29. Opal SM, Wittebole X. Biomarkers of Infection and Sepsis. *Crit Care Clin.* enero de 2020;36(1):11-22.
30. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillamat-Prats R, Gomà G, Suárez D, et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock\*: *Crit Care Med.* enero de 2017;45(1):11-9.
31. Esteve-Pitarch E. OTAC: Optimización de la Terapia Antibiótica en el paciente Crítico. Antibióticos betalactámicos en perfusión continua. *Farm Hosp.* 1 de septiembre de 2019;(05):151-7.
32. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, Tomini F, Joore M, Armstrong N, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* noviembre de 2015;19(96):1-236.
33. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 28 de febrero de 2017;317(8):847.
34. Kim HI, Park S. Sepsis: Early Recognition and Optimized Treatment. *Tuberc Respir Dis.* 2019;82(1):6.
35. Pérez H, Robles A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *REVISTA MÉDICA MD.* 2013;4(3):187-91.
36. Calderón G, Aguilar L. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: MICROORGANISMOS MÁS RESISTENTES Y ANTIBIÓTICOS CON MENOR ACTIVIDAD. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA.* 2016;621:757-763,.
37. Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomédica.* 1 de mayo de 2019;39:199-220.

38. Ocampos Ugarte JG, Takahasi Alvarez VE. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes del Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional de Itauguá. *Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna*. 12 de octubre de 2015;2(2):33-42.
39. Ocampos Ugarte JG, Takahasi Alvarez VE. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes del Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional de Itauguá. *Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna*. 12 de octubre de 2015;2(2):33-42.
40. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. diciembre de 2014;32(10):666-70.
41. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. diciembre de 2011;17(12):1798-803.

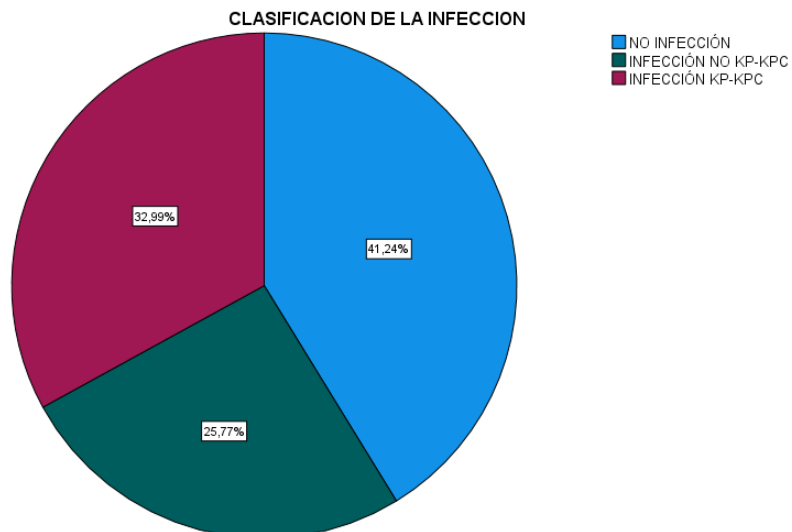
## GRÁFICOS

**Gráfico 1. Pacientes que con bacteriemia por Kp-Kpc (14 pacientes) del total de la muestra (97 pacientes).**



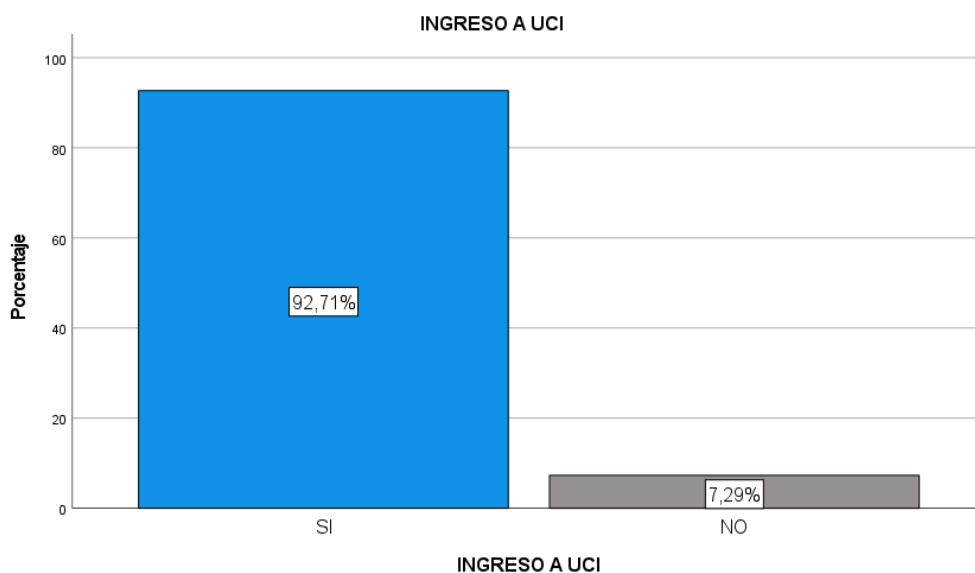
Fuente: Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.  
Autores: Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Gráfico 2. Número de Pacientes clasificados en no infección (40), infección no Kp-Kpc (25) e infección Kp-Kpc (32).**



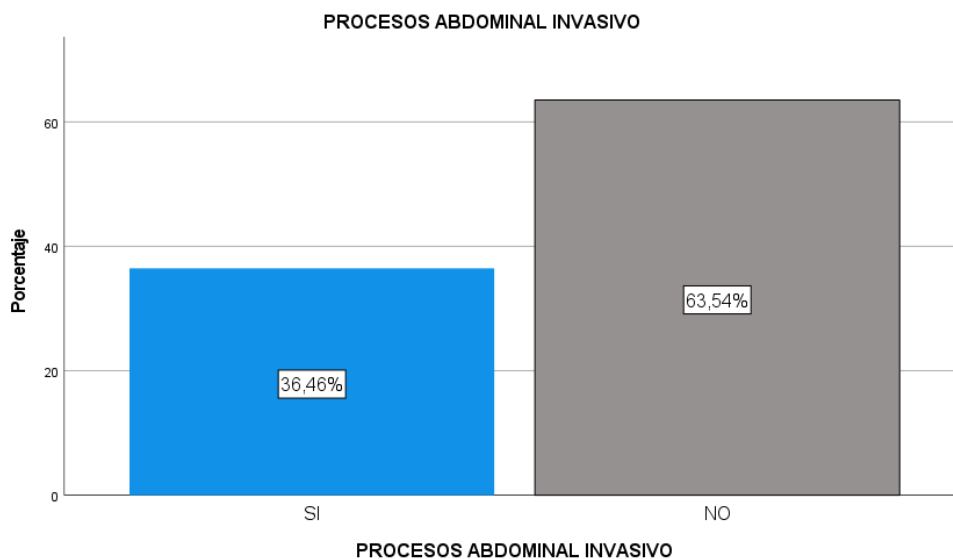
Fuente: Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.  
Autores: Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Gráfico 3. Frecuencias de pacientes que estuvieron en UCI**



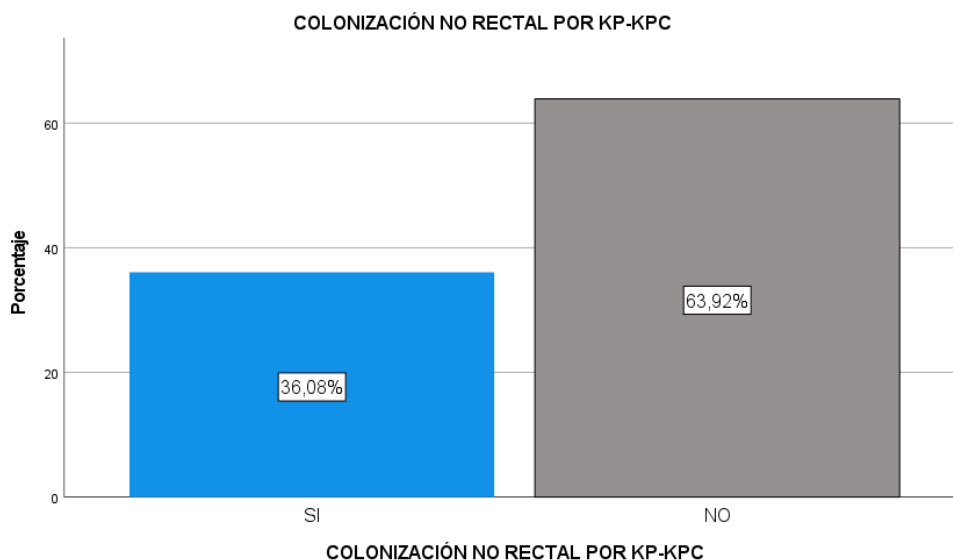
**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.  
Autores: Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Gráfico 4. Frecuencias de pacientes que tuvieron procesos abdominales invasivos.**



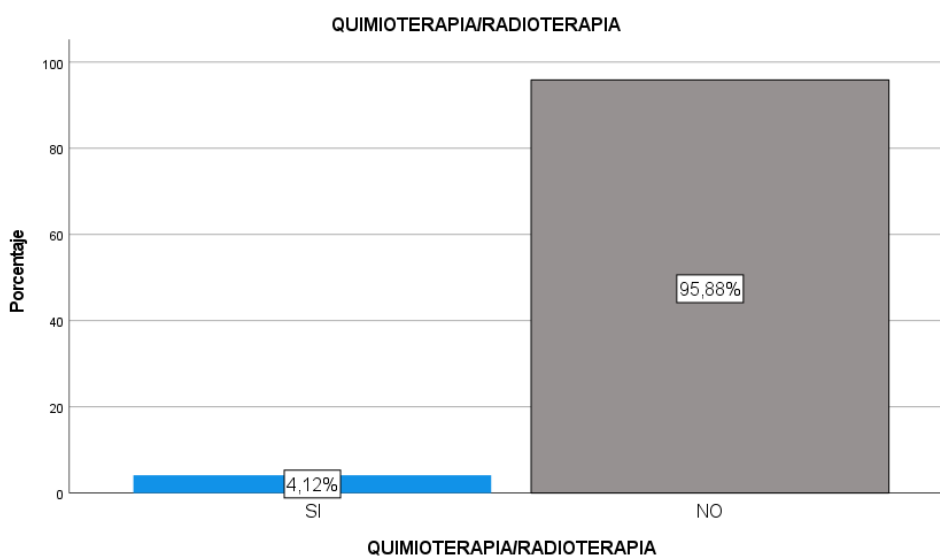
**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.  
Autores: Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Gráfico 5. Frecuencias de pacientes que tuvieron colonización no rectal por Kp-Kpc.**



**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019. Autores: Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Gráfico 6. Frecuencias de los pacientes que recibieron quimioterapia/radioterapia**



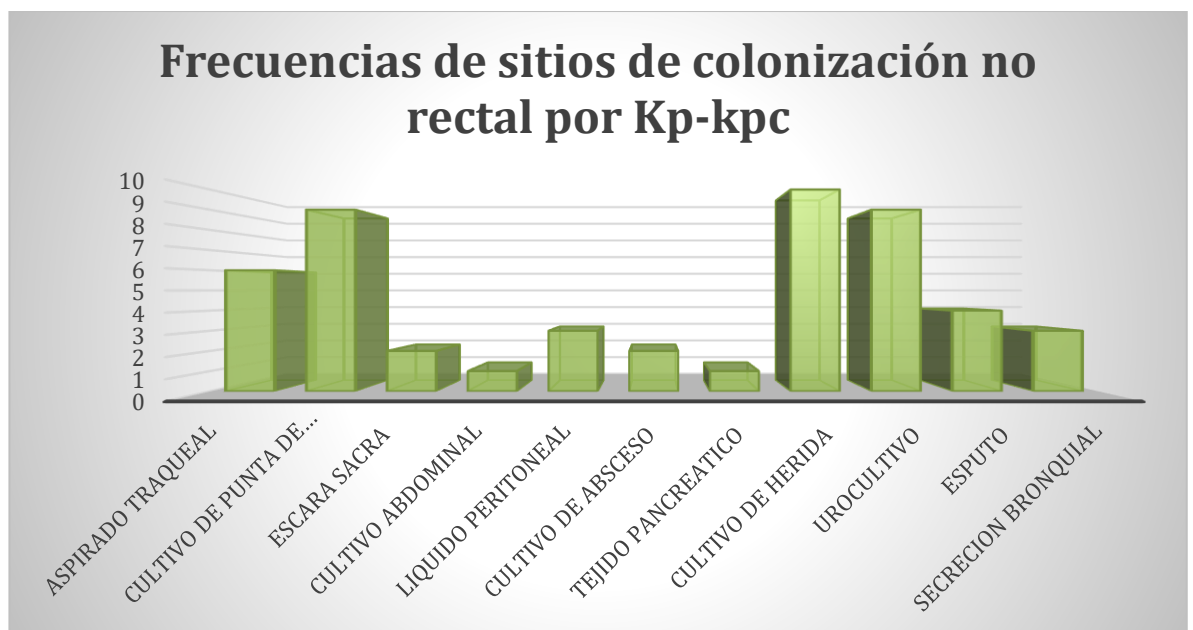
**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019. Autores: Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Gráfico 7. Frecuencias de los procesos abdominales invasivos que tuvieron los pacientes de la muestra en estudio**



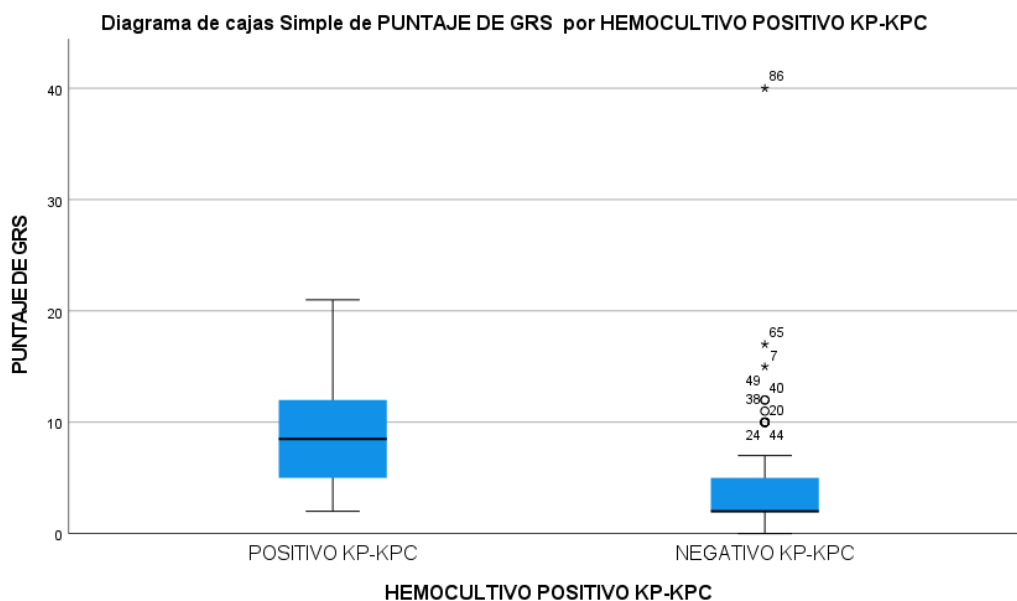
**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.  
**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Gráfico 8. Frecuencias de sitios de colonización no rectal por Kp-kpc que tuvieron los pacientes de la muestra en estudio**



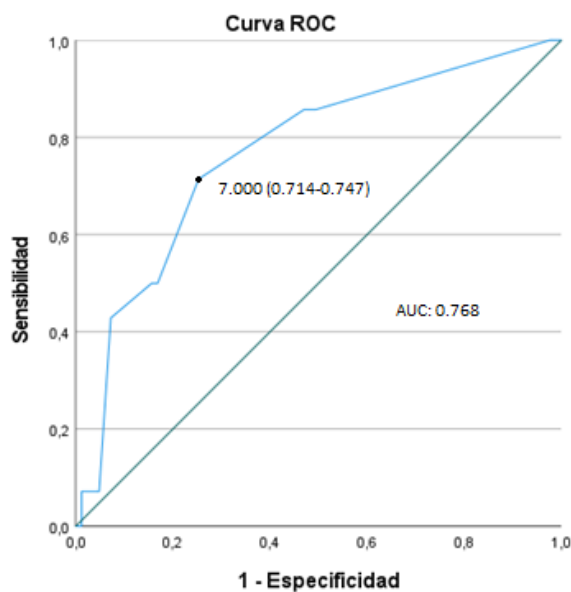
**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.  
**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Gráfico 9. Diagrama de cajas mostrando distribución del puntaje GRS y el resultado de hemocultivo**



**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.  
**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Gráfico 10. Curva ROC expresada por la sensibilidad y 1 - especificidad de cada punto de corte.**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.  
**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Gráfico 11. Área bajo la curva (AUC) con desviación estándar, nivel de significancia e intervalo de confianza**

**Área bajo la curva**

Variables de resultado de prueba: PUNTAJE DE GRS

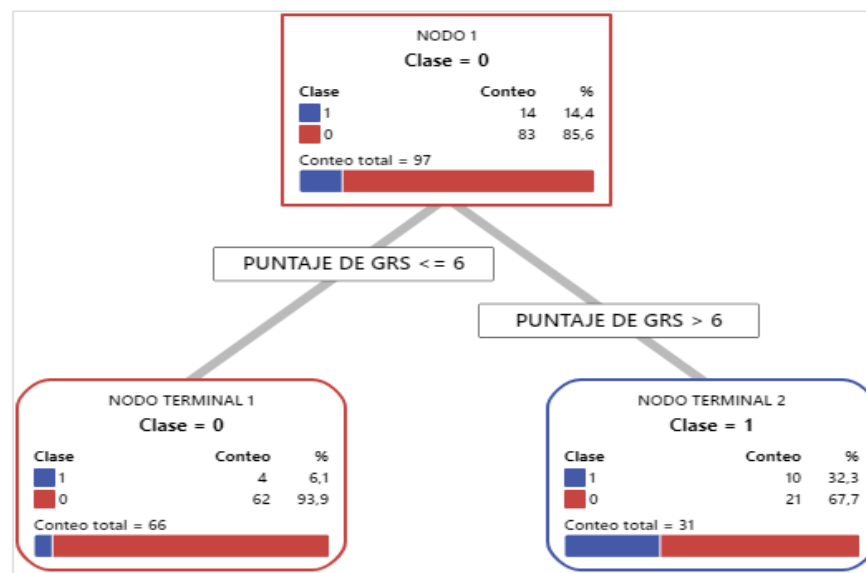
| Área | Desv. Error <sup>a</sup> | Significación asintótica <sup>b</sup> | 95% de intervalo de confianza asintótico |                 |
|------|--------------------------|---------------------------------------|--|-----------------|
|      |                          |                                       | Límite inferior                          | Límite superior |
| ,768 | ,069                     | ,001                                  | ,631                                     | ,904            |

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Gráfico 12. Clasificación CART de 2 nodos: hemocultivo vs puntaje GRS**

Diagrama de árbol óptimo

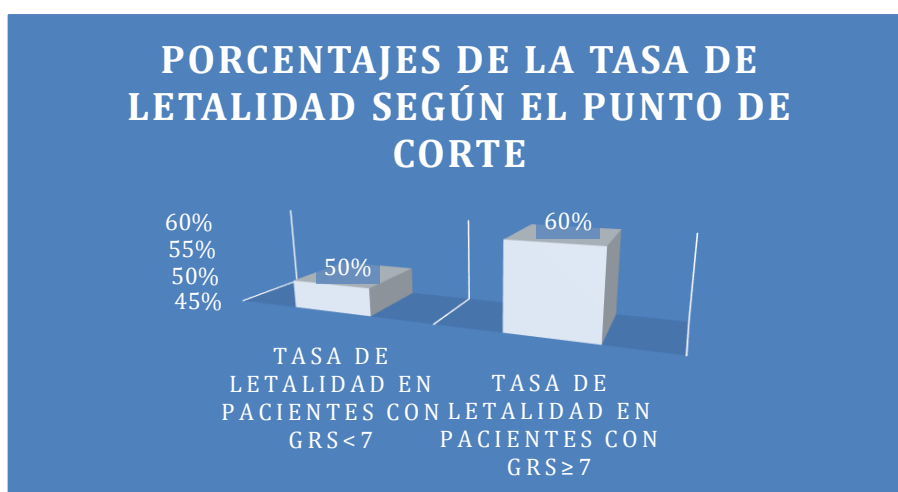


**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.



**Gráfico 13. Porcentaje de la tasa de letalidad según el punto de corte GRS**



**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

## TABLAS

**Tabla 1. Características de los 97 pacientes colonizados con Kp-Kpc según clasificación de la infección y valor p de cada variable. Se muestra la frecuencia y porcentajes de cada variable.**

| CARACTERÍSTICAS DE LOS 97 PACIENTES COLONIZADOS KP-KPC SEGÚN CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN |               |               |               |                    |
|--|---------------|---------------|---------------|--------------------|
| VARIABLES  | NO            | INFECTADOS    | INFECTADOS    | VALOR P            |
|  | INFECTADOS    | NO KP-KPC     | KP-KPC        |                    |
|  | 41,2% (n=40)  | 25,8% (n=25)  | 33% (n=32)    |                    |
| EDAD, media (DE)   | 69,04 (12,62) | 62,18 (15,58) | 62,15 (13,76) | 0,002 <sup>a</sup> |
| SEXO MASCULINO   | 22 (55%)      | 14 (56%)      | 18 (56,25%)   | 0,994              |
| SEXO FEMENINO  | 18 (45%)      | 11 (44%)      | 14 (43,75%)   | 0,994              |
| UCI  | 35 (87,5%)    | 25 (100%)     | 30 (93,75%)   | 0,161              |
| PROCEDIMIENTO ABDOMINAL  |               |               |               |                    |
| INVASIVO   | 17 (42,5%)    | 5 (20%)       | 13 (40,62%)   | 0,134              |
| COLONIZACIÓN NO RECTAL POR KP-KPC  | 4 (10%)       | 2 (8%)        | 29 (90,62%)   | 0,027              |
| QUIMIOTERAPIA/RADIOTERAPIA   | 2 (5%)        | 0 (0%)        | 2 (6,25%)     | 0,468              |
| PUNTAJE GRS, mediana (RIC)   | 5 (2-7)       | 2 (2-7)       | 10 (5-12)     | 0,005 <sup>a</sup> |
| HEMOCULTIVO KP-KPC   | 0 (%)         | 1 (4%)        | 13 (40,62%)   | <,001              |
| CONDICION AL EGRESO  | 21 (52,5%)    | 9 (36%)       | 12 (37,5%)    | 0,307              |

\*: ANOVA DE 1 FACTOR

<sup>a</sup>: KRUSKAL-WALLIS

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Tabla 2. Prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov para las variables edad y puntaje GRS**

**Pruebas de normalidad**

Kolmogorov-Smirnov<sup>a</sup>

| EDAD EN AÑOS   | ,086 | 97 | ,076 |
|----------------|------|----|------|
| PUNTAJE DE GRS | ,236 | 97 | ,000 |

a. Corrección de significación de Lilliefors

**Tabla 3. Análisis ANOVA entre: variable dependiente clasificación de la infección y factor edad.**

**ANOVA**

|                  | Suma de cuadrados | gl | Media cuadrática | F     | Sig. |
|------------------|-------------------|----|------------------|-------|------|
| Entre grupos     | 32,539            | 44 | ,740             | 2,352 | ,002 |
| Dentro de grupos | 16,348            | 52 | ,314             |       |      |
| Total            | 48,887            | 96 |                  |       |      |

**Tabla 4. Prueba de Kruskal Wallis entre puntaje GRS y clasificación de la infección**

**Resumen de contrastes de hipótesis**

|   | Hipótesis nula  | Prueba  | Sig. <sup>a,b</sup> | Decisión                   |
|---|---|---|---------------------|----------------------------|
| 1 | La distribución de PUNTAJE DE GRS es la misma entre categorías de CLASIFICACION DE LA INFECCION (0: NO INFECCION, 1: INFECCION NO KPC, 2: INFECCION KPC). | Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes | ,005                | Rechace la hipótesis nula. |

a. El nivel de significación es de ,050.

b. Se muestra la significancia asintótica.

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Tabla 5. Tabla cruzada entre hemocultivo y clasificación de la infección**

**Tabla cruzada HEMOCULTIVO (POSITIVO KP-KPC= 1, NEGATIVO KP-KPC= 0)  
\*CLASIFICACION DE LA INFECCION (0: NO INFECCION, 1: INFECCION NO KPC, 2:  
INFECCION KPC)**

| Recuento   |                 | CLASIFICACION DE LA INFECCION (0: NO INFECCION, 1: INFECCION NO KPC, 2: INFECCION KPC) |                     |                  | Total |
|--|-----------------|--|---------------------|------------------|-------|
|  |                 | NO INFECCIÓN   | INFECCIÓN NO KP-KPC | INFECCIÓN KP-KPC |       |
| HEMOCULTIVO<br>(POSITIVO KP-KPC= 1,<br>NEGATIVO KP-KPC= 0) | POSITIVO KP-KPC | 0  | 1                   | 13               | 14    |
|  | NEGATIVO KP-KPC | 50   | 33                  | 0                | 83    |
| Total  |                 | 50   | 34                  | 13               | 97    |

**Pruebas de chi-cuadrado**

|                              | Valor               | gl | Significación asintótica (bilateral) |
|------------------------------|---------------------|----|--------------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson      | 89,141 <sup>a</sup> | 2  | <,001                                |
| Razón de verosimilitud       | 71,050              | 2  | <,001                                |
| Asociación lineal por lineal | 55,139              | 1  | <,001                                |
| N de casos válidos           | 97                  |    |                                      |

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Tabla 6. Tabla cruzada y significancia entre colonización no rectal por Kp-kpc y clasificación de la infección**

**Tabla cruzada COLONIZACIÓN NO RECTAL POR KP-KPC\*CLASIFICACION DE LA INFECCION (0: NO INFECCION, 1: INFECCION NO KPC, 2: INFECCION KPC)**

| Recuento                          |    | CLASIFICACION DE LA INFECCION (0: NO INFECCION, 1: INFECCION NO KPC, 2: INFECCION KPC) |                     |                  | Total |
|-----------------------------------|----|--|---------------------|------------------|-------|
|                                   |    | NO INFECCIÓN   | INFECCIÓN NO KP-KPC | INFECCIÓN KP-KPC |       |
| COLONIZACIÓN NO RECTAL POR KP-KPC | SI | 15   | 11                  | 9                | 35    |
|                                   | NO | 35   | 23                  | 4                | 62    |
| Total                             |    | 50   | 34                  | 13               | 97    |

**Pruebas de chi-cuadrado**

|                              | Valor              | gl | Significación asintótica (bilateral) |
|------------------------------|--------------------|----|--------------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson      | 7,201 <sup>a</sup> | 2  | ,027                                 |
| Razón de verosimilitud       | 6,914              | 2  | ,032                                 |
| Asociación lineal por lineal | 4,743              | 1  | ,029                                 |
| N de casos válidos           | 97                 |    |                                      |

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Tabla 7. Frecuencias y porcentajes de los procesos abdominales invasivos que tuvieron los pacientes de la muestra en estudio**

| PROCESO ABDOMINAL INVASIVO                            | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|---|------------|------------|
| HERNIORRAFÍA INGUINAL                                 | 1          | 2,86%      |
| ADENOMECTOMÍA PROSTÁTICA                              | 4          | 11,43%     |
| COLECISTECTOMÍA                                       | 10         | 28,57%     |
| COLOSTOMÍA  | 2          | 5,71%      |
| DIÁLISIS PERITONEAL                                   | 1          | 2,86%      |
| NEFRECTOMÍA   | 1          | 2,86%      |
| RESECCIÓN DE HERNIA INTESTINAL                        | 1          | 2,86%      |
| URETEROLITOTOMÍA                                      | 1          | 2,86%      |
| HERNIORRAFÍA UMBILICAL                                | 1          | 2,86%      |
| HERNIORRAFÍA VENTRAL                                  | 2          | 5,71%      |
| HISTERECTOMÍA   | 1          | 2,86%      |
| LAPAROSCOPIA  | 1          | 2,86%      |
| APENDICECTOMÍA  | 1          | 2,86%      |
| GASTROSTOMÍA  | 4          | 11,43%     |
| ILEOSTOMÍA  | 1          | 2,86%      |
| RESECCIÓN TUMOR MALIGNO                               | 1          | 2,86%      |
| INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA POR ÚLCERA GÁSTRICA PERFORADA | 1          | 2,86%      |
| LIGADURA OVÁRICA                                      | 1          | 2,86%      |
| PARACENTESIS  | 1          | 2,86%      |

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Tabla 8. Frecuencias y porcentajes de los sitios de colonización no rectal por Kp-kpc que tuvieron los pacientes de la muestra en estudio**

| TIPO DE CULTIVO                | FRECUENCIAS | PORCENTAJES |
|--------------------------------|-------------|-------------|
| ASPIRADO                       |             |             |
| TRAQUEAL                       | 6           | 6,19%       |
| CULTIVO DE PUNTA<br>DE CATETER | 9           | 9,28%       |
| ESCARA SACRA                   | 2           | 2,06%       |
| CULTIVO<br>ABDOMINAL           | 1           | 1,03%       |
| LIQUIDO<br>PERITONEAL          | 3           | 3,09%       |
| CULTIVO DE<br>ABSCESSO         | 2           | 2,06%       |
| TEJIDO<br>PANCREATICO          | 1           | 1,03%       |
| CULTIVO DE HERIDA              | 10          | 10,31%      |
| UROCULTIVO                     | 9           | 9,28%       |
| ESPUTO                         | 4           | 4,12%       |
| SECRECION<br>BRONQUIAL         | 3           | 3,09%       |

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Tabla 9. Coordenadas de la curva ROC con la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR-para cada punto de corte. Se señala en amarillo el punto de corte ideal obtenido por el índice de Youden.**

| COORDENADAS DE LA CURVA ROC |    |    |    |    |              |                 |               |  |       |       |       |       |           |
|-----------------------------|----|----|----|----|--------------|-----------------|---------------|--|-------|-------|-------|-------|-----------|
| PUNTO DE CORTE $\geq$ QUE   | VP | VN | FP | FN | SENSIBILIDAD | 1-ESPECIFICIDAD | ESPECIFICIDAD | INDICE DE YOUTEN: (SENSIBILIDAD + ESPECIFICIDAD) - 1 | VPP   | VPN   | RV+   | RV-   | EXACTITUD |
|                             |    |    |    |    |              |                 |               |  |       |       |       |       |           |
| 1                           | 14 | 2  | 81 | 0  | 1            | 0,976           | 0,024         | 0,024  | 0,147 | 1     | 1,025 | 0     | 0,164     |
| 2                           | 14 | 2  | 81 | 0  | 1            | 0,976           | 0,024         | 0,024  | 0,147 | 1     | 1,025 | 0     | 0,164     |
| 3                           | 12 | 42 | 41 | 2  | 0,857        | 0,494           | 0,506         | 0,363  | 0,226 | 0,955 | 1,735 | 0,283 | 0,557     |
| 4                           | 14 | 44 | 2  | 39 | 0,875        | 0,47            | 0,53          | 0,405  | 0,264 | 0,957 | 1,862 | 0,236 | 0,585     |
| 7                           | 10 | 62 | 21 | 4  | 0,714        | 0,253           | 0,747         | 0,461  | 0,322 | 0,939 | 2,823 | 0,382 | 0,742     |
| 8                           | 7  | 70 | 13 | 7  | 0,5          | 0,169           | 0,831         | 0,331  | 0,333 | 0,908 | 2,964 | 0,601 | 0,783     |
| 10                          | 7  | 70 | 13 | 7  | 0,5          | 0,157           | 0,843         | 0,343  | 0,349 | 0,909 | 3,192 | 0,592 | 0,739     |
| 11                          | 6  | 77 | 6  | 8  | 0,429        | 0,072           | 0,928         | 0,357  | 0,499 | 0,905 | 5,929 | 0,616 | 0,855     |
| 13                          | 1  | 79 | 4  | 13 | 0,071        | 0,048           | 0,952         | 0,023  | 0,199 | 0,858 | 1,482 | 0,975 | 0,824     |
| 15                          | 1  | 80 | 3  | 13 | 0,071        | 0,036           | 0,964         | 0,035  | 0,249 | 0,86  | 1,976 | 0,963 | 0,835     |
| 16                          | 1  | 81 | 2  | 13 | 0,071        | 0,024           | 0,976         | 0,047  | 0,333 | 0,861 | 2,964 | 0,951 | 0,845     |
| 21                          | 1  | 82 | 1  | 13 | 0,071        | 0,012           | 0,988         | 0,059  | 0,499 | 0,863 | 5,929 | 0,939 | 0,855     |
| 32                          | 0  | 82 | 1  | 14 | 0            | 0,012           | 0,988         | -0,012   | 0     | 0,854 | 0     | 1,102 | ...       |

**Tabla 10. Características de los pacientes clasificados según el punto de corte ideal (GRS  $\geq$ 7) y el valor p de cada variable. Para la edad se muestra la mediana y rango intercuartil y en las demás variables se muestra las frecuencias y porcentajes**

| CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA SEGÚN EL PUNTO DE CORTE ESTABLECIDO |               |               |                    |
|---|---------------|---------------|--------------------|
| VARIABLES   | GRS 0-6       | GRS $\geq$ 7  | VALOR P            |
|   | 70,10% (n=68) | 31,95% (n=31) |                    |
| EDAD, media (DE)  | 66,71 (14,33) | 63,58 (14,28) | 0,318 <sup>a</sup> |
| SEXO MASCULINO  | 38 (55,88%)   | 16 (51,61%)   | 0,663*             |
| SEXO FEMENINO   | 28 (41,17%)   | 15 (48,38%)   | 0,663              |
| NO INFECTADOS   | 37 (54,41%)   | 13 (41,93%)   | 0,008              |
| INFECTADOS NO KP-KPC  | 25 (36,76%)   | 9 (29,03%)    | 0,008              |
| INFECTADOS KP-KPC   | 4 (5,88%)     | 9 (29,03%)    | 0,008              |
| HEMOCULTIVO KP-KPC  | 4 (5,88%)     | 10 (32,25%)   | 0,001*             |

<sup>a</sup>: t-STUDENT PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES  
\*: PRUEBA EXACTA DE FISHER

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.  
**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Tabla 11. Tabla cruzada y significancia entre clasificación de la infección y punto de corte  $GRS \geq 7$ .**

**Tabla cruzada CLASIFICACION DE LA INFECCION (0: NO INFECCION, 1: INFECCION NO KPC, 2: INFECCION KPC)\*GRS 7**

Recuento

|  |                     | GRS 7        |         | Total |
|--|---------------------|--------------|---------|-------|
|  |                     | GRS $\geq 7$ | GRS < 7 |       |
| CLASIFICACION DE LA INFECCION (0: NO INFECCION, 1: INFECCION NO KPC, 2: INFECCION KPC) | NO INFECCIÓN        | 13           | 37      | 50    |
|  | INFECCIÓN NO KP-KPC | 9            | 25      | 34    |
|  | INFECCIÓN KP-KPC    | 9            | 4       | 13    |
| Total  |                     | 31           | 66      | 97    |

**Pruebas de chi-cuadrado**

|                              | Valor              | gl | Significación asintótica (bilateral) |
|------------------------------|--------------------|----|--------------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson      | 9,593 <sup>a</sup> | 2  | ,008                                 |
| Razón de verosimilitud       | 8,900              | 2  | ,012                                 |
| Asociación lineal por lineal | 5,700              | 1  | ,017                                 |
| N de casos válidos           | 97                 |    |                                      |

a. 1 casillas (16,7%) han esperado un recuento menor que 5.  
El recuento mínimo esperado es 4,15.

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Tabla 12. Tabla cruzada y significancia entre hemocultivo y punto de corte GRS  $\geq 7$**

**Tabla cruzada HEMOCULTIVO (POSITIVO KP-KPC= 1, NEGATIVO KP-KPC= 0)\*GRS 7**

Recuento

|  |                 | GRS 7        |           | Total |
|--|-----------------|--------------|-----------|-------|
|  |                 | GRS $\geq 7$ | GRS $< 7$ |       |
| HEMOCULTIVO<br>(POSITIVO KP-KPC= 1,<br>NEGATIVO KP-KPC= 0) | POSITIVO KP-KPC | 10           | 4         | 14    |
|  | NEGATIVO KP-KPC | 21           | 62        | 83    |
| Total  |                 | 31           | 66        | 97    |

**Pruebas de chi-cuadrado**

|   | Valor               | gl | Significación<br>asintótica<br>(bilateral) | Significación<br>exacta<br>(bilateral) | Significación<br>exacta<br>(unilateral) |
|---|---------------------|----|--|--|---|
| Chi-cuadrado de Pearson                   | 11,722 <sup>a</sup> | 1  | <,001                                      |  |   |
| Corrección de<br>continuidad <sup>b</sup> | 9,696               | 1  | ,002                                       |  |   |
| Razón de verosimilitud                    | 10,908              | 1  | <,001                                      |  |   |
| Prueba exacta de Fisher                   |                     |    |  | ,001                                   | ,001                                    |
| Asociación lineal por<br>lineal           | 11,601              | 1  | <,001                                      |  |   |
| N de casos válidos                        | 97                  |    |  |  |   |

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

**Tabla 13. Tabla cruzada entre GRS  $\geq 7$  y hemocultivo con la estimación de riesgo entre estas dos variables.**

**Tabla cruzada GRS7\*HEMOCULTIVO  
(POSITIVO KP-KPC= 1, NEGATIVO KP-KPC= 0)**

Recuento

|       | HEMOCULTIVO (POSITIVO KP-KPC= 1, NEGATIVO KP-KPC= 0) |                 | Total |
|-------|--|-----------------|-------|
|       | POSITIVO KP-KPC                                      | NEGATIVO KP-KPC |       |
| GRS7  | 1,00   | 10              | 21    |
|       | 2,00   | 4               | 62    |
| Total | 14   | 83              | 97    |

**Estimación de riesgo**

|   | Valor | Intervalo de confianza de 95 % |          |
|---|-------|--------------------------------|----------|
|   |       | Inferior                       | Superior |
| Razón de ventajas para GRS7 (1,00 / 2,00) | 7,381 | 2,092                          | 26,040   |

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.



**Tabla 14. Prueba chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher por una casilla con un recuento menor a 5, entre las variables GRS  $\geq 7$  y hemocultivo.**

| <b>Pruebas de chi-cuadrado</b>         |                     |    |                                      |                                  |                                   |
|--|---------------------|----|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|  | Valor               | gl | Significación asintótica (bilateral) | Significación exacta (bilateral) | Significación exacta (unilateral) |
| Chi-cuadrado de Pearson                | 11,722 <sup>a</sup> | 1  | <,001                                |                                  |                                   |
| Corrección de continuidad <sup>b</sup> | 9,696               | 1  | ,002                                 |                                  |                                   |
| Razón de verosimilitud                 | 10,908              | 1  | <,001                                |                                  |                                   |
| Prueba exacta de Fisher                |                     |    |                                      | ,001                             | ,001                              |
| Asociación lineal por lineal           | 11,601              | 1  | <,001                                |                                  |                                   |
| N de casos válidos                     | 97                  |    |                                      |                                  |                                   |

**Fuente:** Datos de historias clínicas del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos periodo enero 2018-junio 2019.

**Autores:** Salazar Angelo; Plaza Gabriel.

## ANEXOS

### Anexo 1. Puntuación Quick SOFA

#### Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria

Respiratory rate  $\geq 22$ /min

Altered mentation

Systolic blood pressure  $\leq 100$  mm Hg

Fuente: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).

Autores: Singer et al

### Anexo 2. Puntuación SOFA

| Puntuación SOFA                                       |                    |                    |   |  |   |
|---|--------------------|--------------------|---|--|---|
|   | 0                  | 1                  | 2   | 3  | 4   |
| <b>Respiración</b>                                    |                    |                    |   |  |   |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub><br>(mmHg)          | > 400              | $\leq 400$         | $\leq 300$<br>Con soporte<br>respiratorio                     | $\leq 200$<br>Con soporte<br>respiratorio                                    | $\leq 100$  |
| <b>Coagulación</b>                                    |                    |                    |   |  |   |
| Plaquetas<br>( $\times 10^3$ /mm <sup>3</sup> )       | > 150              | $\leq 150$         | $\leq 100$  | $\leq 50$  | $\leq 20$   |
| <b>Hígado</b>   |                    |                    |   |  |   |
| Bilirrubina<br>(mg/dl)<br>( $\mu$ mol/l)              | <1,2<br><20        | 1,2-1,9<br>20-32   | 2,0-5,9<br>33-101   | 6,0-11,9<br>102-204  | >12,0<br>>204   |
| <b>Cardiovascular</b>                                 |                    |                    |   |  |   |
|   | Sin<br>hipotensión | PAM < 70<br>mmHg   | Dopamina<br>$\leq 5$ o<br>dobutamina<br>(cualquier<br>dosis)* | Dopamina >5<br>o adrenalina<br>$\leq 0,1$ o<br>noradrenalina<br>$\leq 0,1^*$ | Dopamina > 15 o<br>adrenalina > 0,1<br>o noradrenalina<br>>0,1* |
| <b>SNC</b>  |                    |                    |   |  |   |
| Escala de<br>coma de<br>Glasgow                       | 15                 | 13-14              | 10-12   | 6-9  | <6  |
| <b>Renal</b>  |                    |                    |   |  |   |
| Creatinina<br>(mg/dl)<br>o diuresis<br>( $\mu$ mol/l) | <1,2<br><110       | 1,2-1,9<br>110-170 | 2,0-3,4<br>171-229  | 3,5-4,9<br>300-440<br>o < 500 ml/día   | >5,0<br>>440<br>o <200<br>ml/día                                |

\*Fármacos adrenérgicos administrados durante 1 h como mínimo (dosis indicada en  $\mu$ g/kg/min).  
Adaptado de Vincent et al. Intensive Care Med. 1996;22:707-10.

Fuente: Manual de Medicina Intensiva

Autores: Montejo et al.

**Anexo 3. Factores de riesgo del GRS para predecir bacteriemia por Kp-Kpc.**

|   | <b>OR (95% CI)</b> | <b>P-value</b> | <b>Risk score point</b> |
|---|--------------------|----------------|-------------------------|
| Admission to ICU  | 1.65 (1.05–2.59)   | 0.03           | 2                       |
| Invasive abdominal procedures   | 1.87 (1.16–3.04)   | 0.01           | 3                       |
| Chemotherapy/radiation therapy  | 3.07 (1.78–5.29)   | <0.0001        | 4                       |
| Colonization at site besides stool<br>(risk per each additional site) | 3.37 (2.56–4.43)   | <0.0001        | 5 per site              |

ICU, intensive care unit; OR, odds ratio.

**Fuente:** Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers

**Autores:** Gianella et al.



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Salazar Alvarado, Angelo Ivan**, con C.C: # **0927704676** autor/a del trabajo de titulación: **Evaluación del Gianella Risk Score en pacientes adultos con colonización rectal por *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, durante el periodo de enero 2018 a junio 2019**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **01 de mayo de 2021**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Salazar Alvarado, Angelo Ivan**

C.C: **0927704676**



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Plaza Plaza Gabriel Alejandro**, con C.C: # **0931045942** autor/a del trabajo de titulación: **Evaluación del Gianella Risk Score en pacientes adultos con colonización rectal por klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, durante el periodo de enero 2018 a junio 2019**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **01 de mayo de 2021**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Plaza Plaza, Gabriel Alejandro**

C.C: **0931045942**



## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

|   |  |   |    |
|---|--|---|----|
| TEMA Y SUBTEMA:   | Evaluación del Gianella Risk Score en pacientes adultos con colonización rectal por <i>klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasas en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, durante el periodo de enero 2018 a junio 2019.   |   |    |
| AUTOR(ES)   | Angelo Ivan Salazar Alvarado<br>Gabriel Alejandro Plaza Plaza  |   |    |
| REVISOR(ES)/TUTOR(ES)                                       | María Gabriela Altamirano Vergara  |   |    |
| INSTITUCIÓN:  | Universidad Católica de Santiago de Guayaquil  |   |    |
| FACULTAD:   | Ciencias Medicas   |   |    |
| CARRERA:  | Medicina   |   |    |
| TITULO OBTENIDO:  | Medico   |   |    |
| FECHA DE PUBLICACIÓN:                                       | 01 de mayo de 2021   | No. DE PÁGINAS:   | 50 |
| ÁREAS TEMÁTICAS:  | Terapia intensiva – Microbiología – Infectología   |   |    |
| PALABRAS CLAVES/<br>KEYWORDS:                               | Gianella risk score, bacteriemia, colonización, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , carbapenemasas, septicemia.   |   |    |
| RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):                        | <p><b>Introducción:</b> En el 2014 Gianella et al. creo el Gianella Risk Score (GRS) capaz de predecir bacteriemias por <i>klebsiella pneumoniae</i> productoras de carbapenemasas tipo KPC (Kp-Kpc) en pacientes con colonización rectal por esta bacteria. Dado que la mortalidad de infección por KPC es del 41%, el objetivo de este estudio es evaluar la certeza predictiva del GRS. <b>Materiales y método:</b> Se realizó un estudio de casos y controles, observacional, retrospectivo, transversal y analítico con los datos de historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante enero 2018 a junio 2019. <b>Resultados:</b> Las bacteriemias Kp-Kpc presentaron una tasa de incidencia 5,63% (95% IC: 3,07-9,44) y prevalencia del 14,43%. La curva ROC determinó: punto de corte optimo <math>GRS \geq 7</math>, AUC 0,768 (95% IC: 0,631 -0,904; valor p 0,001), sensibilidad 71,4%, especificidad 74,7%, VPP 32,2%, VPN 93,9%, RV+ 2,82 y RV- 0,382. Tener un <math>GRS \geq 7</math> resultó ser un factor de riesgo independiente para desarrollar bacteriemias por Kp-Kpc (OR: 7,38; 95% IC: 2,09-26,04; valor p &lt;0,001). Las tasas de letalidad fueron del 50% en los que tenían un <math>GRS &lt; 7</math> y en los pacientes con <math>GRS \geq 7</math> del 60%. <b>Conclusión:</b> A pesar de la baja prevalencia e incidencia de bacteriemias, con el punto de corte <math>\geq 7</math>, el mayor riesgo de bacteriemias por encima del punto de corte, y la alta tasa de letalidad al tener <math>GRS \geq 7</math>, se demuestra la eficacia predictiva del GRS para predecir las bacteriemias por Kp-Kpc en pacientes con colonización rectal por esta bacteria.</p> |   |    |
| ADJUNTO PDF:  | <input checked="" type="checkbox"/> SI   | <input type="checkbox"/> NO   |    |
| CONTACTO CON AUTOR/ES:                                      | <b>Teléfono:</b><br>+593-983354942<br>+593-993238431   | <b>E-mail:</b> <a href="mailto:angelo.salazar@cu.ucsg.edu.ec">angelo.salazar@cu.ucsg.edu.ec</a><br><a href="mailto:gabriel.plaza@cu.ucsg.edu.ec">gabriel.plaza@cu.ucsg.edu.ec</a> |    |
| CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):: | <b>Nombre:</b> Ayón Genkuong, Andrés Mauricio  |   |    |
|   | <b>Teléfono:</b> +593-997572784  |   |    |
|   | <b>E-mail:</b> <a href="mailto:andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec">andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec</a>  |   |    |
| <b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>                       |  |   |    |
| Nº. DE REGISTRO (en base a datos):                          |  |   |    |
| Nº. DE CLASIFICACIÓN:                                       |  |   |    |
| DIRECCIÓN URL (tesis en la web):                            |  |   |    |