

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

**ESCUELA DE MICROBIOLOGIA**



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

1 8 0 3

**COBERTURA DE TRATAMIENTO EMPIRICO DE LA INFECCION  
INTRAABDOMINAL COMPLICADA EN PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS  
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCION EN MEDELLIN,  
COLOMBIA**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRIA EN MICROBIOLOGÍA Y  
BIOANÁLISIS**

**PRESENTA**

**PAOLA ANDREA AGUDELO MORALES**

**MARZO DE 2022**



ESCUELA DE MICROBIOLOGIA  
UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

CARTA DE ACEPTACION DEFINITIVA DE TESIS DE  
MAESTRIA

Los suscritos, miembros del Comité tutorial de la Tesis de  
Maestría de

PAOLA ANDREA AGUDELO MORALES

Hacemos constar que hemos evaluado y aprobado la tesis: “Cobertura de tratamiento empírico de la infección intraabdominal complicada en pacientes adultos de un hospital de tercer nivel en Medellín, Colombia”. En vista de lo cual extendemos nuestra autorización para que dicho trabajo sea sustentado en examen de grado de Maestría en Microbiología y Bioanálisis con énfasis en Epidemiología Molecular Bacteriana.

\_\_\_\_\_  
Dra. Astrid Vanessa Cienfuegos Gallet  
Directora de la tesis

\_\_\_\_\_  
Dra. Judy Natalia Jiménez Quiceno  
Co asesora

\_\_\_\_\_  
Dra. Mónica María Toro Lezcano  
Co asesora

\_\_\_\_\_  
Dra. Indira Berrio Medina  
Co asesora

Medellín a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVOS.....	16
OBJETIVO GENERAL .....	16
Objetivos específicos .....	16
MARCO TEORICO .....	17
Clasificación.....	17
Mortalidad y morbilidad de la infección intraabdominal. ....	21
Etiología de la infección intra-abdominal .....	22
Resistencia antimicrobiana en microorganismos asociados a infección intraabdominal complicada. ....	23
Manejo y tratamiento de la infección abdominal complicada.....	25
Consecuencias del tratamiento empírico inapropiado.....	27
<i>WISCA Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibigram</i> .....	29
MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
Tipo de estudio y participantes .....	31
Datos clínicos y demográficos.....	31
Recolección de datos microbiológicos.....	32
Determinación de Cobertura de Tratamiento empírico .....	32
Análisis estadístico .....	33
RESULTADOS.....	34
Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con infección intraabdominal complicada. ....	34
<i>Caracterización de la población.</i> .....	36
<i>Caracterización de la Infección intra-abdominal complicada de origen comunitario y hospitalario.</i> .....	39
CAPÍTULO 2: .....	53
Coverage of antimicrobial empirical treatment in complicated intraabdominal infection in adult patients admitted in a tertiary care hospital in Medellín, Colombia .....	53
CONCLUSIONES GENERALES .....	81
PERSPECTIVAS .....	82
REFERENCIAS .....	83
ANEXOS .....	89

<b>Material Suplementario 1. Definiciones de las variables principales analizadas en el estudio.</b>	89
<b>Material suplementario 2. Resistencias intrínsecas y sensibilidades supuestas de acuerdo a las recomendaciones establecidas por CLSI y EUCAST.</b>	90
<b>Material suplementario 3. Sensibilidad de los aislados más frecuentes en el primer episodio de infección según el sitio de adquisición de la infección, el compromiso y el riesgo de muerte.</b>	102
A. Sitio de adquisición de la infección	102
B. BPeritonitis primaria, secundaria y terciaria	104
C. Riesgo de muerte	106
<b>Material suplementario 4. Frecuencia de aislados portadores de BLEE y carbapenemasas en el primer episodio de infección.</b>	108
<b>ANEXO 1. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA</b>	109
<b>ANEXO 2 DESCRIPCION DE VARIABLES</b>	120

## TABLA DE FIGURAS

Ilustración 1 Microorganismos más frecuentes según el sitio de infección	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Figure 2 Flow chart of patient inclusion	58
Figure 3 Microorganisms most frequently isolated in patients diagnosed with cIAI. (A) Microorganisms isolated in the first episode of infection. Microorganisms classified according to (B) site of acquisition, (C) type of infection, (D) patient's risk of death	59
Figure 4 Microorganisms and susceptibilities in second infection episodes (A) Most frequent microorganisms (B) Antibiotic susceptibility of Enterobacterales* isolated in subsequent episodes of infection	64
Figure 5 Antibiotic empirical treatment coverage in cIAI patients between 2015 to 2019.	70

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Microorganismos encontrados frecuentemente según el tipo de peritonitis que presenta el paciente	18
Tabla 2 Factores utilizados para la identificación de pacientes de alto riesgo de falla en el tratamiento en infección intra-abdominal	20
Tabla 3 Características de los pacientes	37
Tabla 4 Características pacientes que fallecieron	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 5 Antibióticos utilizados según clasificación del sitio de adquisición de la infección	41
Tabla 6 Tratamiento según clasificación de la infección	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 7 Sensibilidades acumuladas de los microorganismos aislados	45

Table 9 Clinical characteristics of patients diagnosed with intra-abdominal infection according to site of acquisition, type of infection, and patient's risk of death.....	60
Table 10 Frequent pathogens isolated in the first episode of infection and its susceptibility profile .....	61
Table 11 Empirical, targeted and appropriate treatment according to classification of infection, risk of death and site of acquisition in patients diagnosed with cIAI .....	66
Table 12 Heat table depicting the coverage of empirical antibiotic therapy recommended by the hospital guide in patients diagnosed with cIAI* .....	69
Table 13 Heat table depicting the coverage of empirical antibiotic therapy recommended by SIS and IDSA in patients diagnosed with cIAI .....	71

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA**

Este trabajo se hizo con ayuda del personal administrativo del Hospital General de Medellín, estadistas y personal de laboratorio, a ellos mis más sinceros agradecimientos.

Dedicado a mi familia por el apoyo incondicional

## RESUMEN

Las infecciones intraabdominales son causa importante de morbilidad a nivel mundial y frecuentemente están asociadas a un mal pronóstico; por esto, la caracterización clínica y microbiológica de este tipo de infecciones es esencial para orientar el tratamiento empírico del paciente. Usualmente, la selección del tratamiento empírico antimicrobiano se basa entre otros aspectos, en el sitio de adquisición de la infección, comunitaria o adquirida en el hospital; el compromiso de la infección, y en la clasificación del paciente según el riesgo de muerte. Las recomendaciones establecidas previamente por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*Infectious Disease Society of America –IDSA-*) y la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (*Surgical Infection Society –SIS-*) instan a un mejor reconocimiento de la etiología y los patrones de resistencia a los antimicrobianos en estudios locales para adecuar la terapia empírica al contexto específico hospitalario. Sin embargo, también es reconocido que el análisis de la combinación patógeno-antibiótico, como tradicionalmente se realiza a partir de los resultados del antibiograma, no es suficiente para el establecimiento de guías de tratamiento empírico, debido a que estas infecciones suelen ser polimicrobianas y se analizan características del paciente y la infección. El objetivo de este trabajo es determinar la cobertura del tratamiento empírico de la infección abdominal complicada según la clasificación del paciente de acuerdo al sitio de adquisición, compromiso de la infección y riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de atención de Medellín, entre enero de 2015 a diciembre de 2019. Para esto, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de infección intraabdominal complicada según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) y que tuvieron un cultivo positivo del sitio de infección primaria. Se evaluaron las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, la etiología y perfil de sensibilidad de los aislados mediante estadística descriptiva. Adicionalmente, se utilizó la metodología de Antibiograma Combinado Síndromico Ponderado por Incidencia (*Weighted-incidence syndromic combination antibiogram -WISCA-*) para determinar la cobertura del tratamiento empírico recomendado en la guía para el manejo de la infección intrabdominal de la institución hospitalaria de estudio y de la IDSA/SIS. Se incluyeron 446 pacientes, con una mediana de edad de 57,5 (36,0-70,0), siendo el 57,0 % (n= 241) hombres.

En total, 309 (68,8%) fueron clasificados con Infección Adquirida en Comunidad (IAC) y 137 (30,7%) con Infección Asociada a la Atención en Salud (IAAS). Según el compromiso, 62 (13,9%) pacientes se clasificaron como peritonitis primaria, 317 (71,1%) con peritonitis secundaria y 67 (15,0%) pacientes con peritonitis terciaria o grave. De acuerdo con el riesgo de muerte, 289 pacientes se consideraron de riesgo alto (64,8%) y 157 de riesgo bajo (35,2%). Los pacientes con IAAS presentaron más alta comorbilidad (75,4%) en comparación con los pacientes con IAC (60,2%). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E. coli* (36.01%, n = 247), *K. pneumoniae* (9.33%, n = 64), *E. faecalis* (7.87%, n = 54) y *Candida albicans* (6.85%, n = 47). Se observó una alta sensibilidad a carbapenémicos entre los bacilos

gram-negativos; a penicilina en los cocos gram-positivos y a caspofungina en los hongos. El porcentaje de pacientes que recibieron terapia empírica adecuada fue de 21,3%. La mayor cobertura de tratamiento en pacientes con peritonitis primaria, peritonitis secundaria, adquirida en la comunidad y de bajo riesgo se encontró con el régimen de ceftazidima más ampicilina. Mientras que, en la peritonitis terciaria, las infecciones asociadas a la atención de la salud y los pacientes de alto riesgo, la mayor cobertura se obtuvo con la terapia combinada de cefepima, ampicilina y caspofungina. Nuestro análisis mostró que a pesar de una alta cobertura que podría lograrse con el uso de un carbapenem o piperacilina-tazobactam más una equinocandina, una alternativa adicional con alta cobertura es el uso de un antibiótico activo de menor espectro contra la mayoría de bacilos gramnegativos tales como cefepime. La inclusión de ampicilina resultó de la detección común de especies de *Enterococcus* y la inclusión de caspofungina fue importante para el tratamiento de las infecciones causadas por *Candida* en pacientes críticamente enfermos. Los resultados de este trabajo demuestran que la metodología WISCA es una poderosa herramienta para orientar la selección de la terapia antibiótica empírica con la mayor cobertura y menor espectro para evitar el aumento de la resistencia a los antibióticos y contribuir a disminuir la mortalidad en este tipo de infecciones.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones intraabdominales (IIA) son una causa importante de morbilidad y con frecuencia se asocian con un mal pronóstico, particularmente en pacientes de alto riesgo [1 - 3]; adicionalmente, son la segunda causa más común de sepsis severa y de mortalidad en pacientes en cuidado intensivo [2 - 6]. La incidencia de la infección intra-abdominal ha sido estimada en 2.3/10.000 pacientes-año, y la letalidad es estimada en 10.5% a nivel mundial. Los predictores de mortalidad identificados son la edad, la presencia de perforación intestinal, la admisión a UCI, el paciente inmunosuprimido y la intervención inicial retrasada, siendo esta última el único factor que se podría modificar e intervenir en la atención del paciente [7].

Sturkenboom et al. [8] reportaron el tratamiento antibiótico inadecuado aumenta el riesgo de falla clínica (OR= 3,4; IC95% 1,3 - 9,1), está asociado a estancias hospitalarias más largas y altos costos de hospitalización. Aunque no se ha observado una asociación entre las tasas de mortalidad y el control adecuado o no de la fuente, si se ha reportado que el inicio de la terapia antibiótica con más de 24 horas de inicio de síntomas, se asocia con un aumento en la mortalidad [3, 7, 9 – 11]. Adicionalmente, la falla clínica y la mortalidad de pacientes con IIA complicada (IIAc) se asocia con la edad, comorbilidades cardiovasculares, endocrinológicas, inmunosupresión, y el origen de la infección [6, 8 - 10, 12 - 14]. Lo anterior evidencia la importancia de considerar la clasificación del paciente en la elección de un tratamiento antibiótico empírico apropiado [14 – 16].

La elección de la terapia debe considerar severidad de la infección, los factores del riesgo del paciente, el espectro de microorganismos asociados al síndrome clínico, y la presencia de mecanismos de resistencia particulares [9, 14, 16 – 18]. Por lo anterior, es fundamental el conocimiento de los patrones de resistencia a los antimicrobianos para elegir el régimen de antibióticos adecuado [7, 9, 10].

En la IIAC, se han encontrado enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), bacilos gram negativos productores de carbapenemasas, estafilococos resistentes a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina, siendo la producción de BLEE el mecanismo mas frecuente [19 - 24]. En Latinoamérica se ha registrado una mayor frecuencia de BLEE en *K. pneumoniae* del 41.9% [19, 25], mientras que en Colombia, el único estudio multicéntrico con datos de IIAC adquirida en la comunidad reporta un porcentaje de *E. coli* productora de BLEE de 6.0% [26]. En Antioquia, no se tienen reportes específicos de BLEE en pacientes con IIAC, sin embargo, de acuerdo con los datos de vigilancia locales la frecuencia de *E. coli* productora de BLEE varía del 11.9% al 19.1% y en *K. pneumoniae* de 17.7 al 21.3%, dependiendo de si el paciente fue internado en UCI, servicios de hospitalización o urgencias [27].

Con el fin de realizar una selección apropiada del tratamiento empírico con base en patógenos asociados a un síndrome clínico y su perfil de sensibilidad, en los últimos años se ha implementado el Antibiograma Combinado Sindrómico Ponderado por Incidencia (*Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibiogram -WISCA-*) [28 - 31]. La ventaja de esta metodología es que permite conocer la cobertura de tratamiento de un antibiótico o un régimen de varios antibióticos y seleccionar aquel tratamiento que cubre mayor porcentaje de microorganismos asociados a un síndrome usando el antibiótico de menor espectro.

Hebert et al [29], utilizaron la metodología en pacientes con infección intraabdominal biliar e infección urinaria, encontrando que a pesar de la sensibilidad de determinado microorganismo a un antibiótico, el uso de éste no cubría el mismo porcentaje de infecciones, por lo que antibiograma acumulado no era un buen indicador para el tratamiento de las infecciones. Por su parte, Randdawa et al [28] utilizaron esta metodología para la selección del tratamiento empírico de infecciones en pacientes en unidad de cuidado intensivo (UCI), y recomendaron una terapia combinada con dos antibióticos, con la que lograron una tasa de cobertura entre el 18% y 56% más alta que con el tratamiento actual.

La ventaja de WISCA sobre el uso del antibiograma, es que en este último la unidad de análisis es el microorganismo y el resultado es la susceptibilidad; por el contrario, en WISCA, la unidad de interés es el paciente y el resultado es la cobertura de la infección. De esta forma, es posible conocer la cobertura de diferentes tratamientos antibióticos para un síndrome infeccioso, teniendo en cuenta, las características de los pacientes, el potencial de infección polimicrobiana, el uso de un régimen en monoterapia o terapia combinada. La evaluación de la cobertura de los tratamientos recomendados y utilizados podría mejorar tratamiento de los pacientes, el uso adecuado de antibióticos, y disminuir las fallas clínicas y mortalidad de la infección [28 - 32]

El objetivo de este trabajo es determinar la cobertura de tratamiento empírico de pacientes adultos con IIAc en un hospital de tercer nivel de Medellín, evaluando los regímenes de tratamiento recomendados en las guías internacionales, así como aquellos implementados en el hospital de estudio, para seleccionar el tratamiento con mayor eficacia y menor impacto en la remoción de microbiota y selección de bacterias resistentes.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección intraabdominal (IIA) se define como la inflamación del peritoneo en respuesta a la presencia de microorganismos, resultando en purulencia en la cavidad peritoneal [13,14,26]. Esta se clasifica en infección complicada o no complicada, de acuerdo con la severidad del compromiso de la víscera afectada y a la presencia de colecciones o compromiso del peritoneo, aunque la distinción no siempre es clara, las infecciones complicadas se definen como aquellas que salen de la víscera hueca de origen y se extienden al espacio peritoneal, con la formación de un absceso asociado o de una peritonitis, mientras que aquellas denominadas no complicadas implican inflamación intramural del tubo digestivo o un único órgano, pero tienen una probabilidad de evolucionar a enfermedad complicada sino se realiza tratamiento adecuado [14,26,27]. La infección complicada se produce por perforación o inflamación de la pared intestinal, resultado de la translocación e infección de la microbiota gastrointestinal y por tanto, suelen ser infecciones polimicrobianas, con predominio de bacterias anaerobias [15,26,28].

La Infección Intraabdominal complicada (IIAc) es una causa importante de morbilidad y con frecuencia se asocian con un mal pronóstico [2,5,8]. Su rango de severidad puede variar desde apendicitis hasta peritonitis [11,28,29] y se ha identificado como la segunda causa más común de sepsis severa y de mortalidad en pacientes en unidades de cuidado intensivo (UCI) [29–31]. La incidencia de IIAc en la población es de 2.3/10000 pacientes al año (95% CI 2.0 – 2.7) [6] y la mortalidad puede variar entre 10 y 40% , dependiendo del tipo de infección y características del paciente [28–30, 32, 33]. Entre los factores asociados a la mortalidad de la IIAc se resaltan la presencia de comorbilidades [9,11,12], la estancia en UCI [3,9,29], la edad avanzada [5,9,12], el origen de la infección [11,32,33], la intervención inicial retrasada (inicio del tratamiento >24 horas después de iniciados los síntomas) [2,14] y la terapia empírica inapropiada [9,33,34]. Entre estos, los únicos factores que se podrían modificar para disminuir el riesgo de mortalidad es la intervención inicial retrasada [5,8] y el tratamiento empírico inapropiado [9,32,33].

El tratamiento empírico inapropiado además, conduce a otros desenlaces desfavorables como una resolución clínica tardía [9,32–34], el aumento en el número de re-hospitalizaciones y mayores costos por estancias prolongadas y por el uso de antibióticos [32–34]. Reciben más días de terapia antibiótica, tienen estancias más prolongadas e incurrir en más gastos hospitalarios. En el estudio de Tellado et al [32], el aumento en estancia hospitalaria aumenta un 16%, en el de Chong et al [9] representa 5,6 días más de hospitalización, en este último estudio esto representó un costo adicional de US \$3287 que incluye los días de antibióticos adicionales que son de 2,9 días más.

Para evitar estos desenlaces adversos es necesaria la instauración de un tratamiento empírico apropiado y oportuno, para lo cual es necesario considerar ciertas características del paciente,

como el riesgo de mortalidad, el lugar de adquisición de la infección y el tipo de infección [13–15]. Ello permite identificar los pacientes que están en condición más crítica, o que están en riesgo de presentar microorganismos resistentes y de esta forma optimizar la selección del control de la fuente más adecuada y los antibióticos más eficaces [14,29,33]. Adicionalmente, para contribuir a una mejor selección del tratamiento empírico es necesario reconocer los agentes etiológicos más frecuentes y sus patrones de sensibilidad, lo que permitirá orientar las recomendaciones del tratamiento de acuerdo con la situación de la resistencia antimicrobiana en el medio [13,14].

En el mundo se han encontrado enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), bacilos gram negativos productores de carbapenemasas, estafilococos resistentes a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina, siendo la producción de BLEE el mecanismo más frecuente [18,35–38]. Diversos estudios han mostrado que los microorganismos y los perfiles de sensibilidad difieren según la adquisición de la infección (comunitaria o intrahospitalaria), el uso previo de antibióticos, la estancia en UCI, entre otros [14,28,38]. En las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) se presentan principalmente *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*, mientras que en las Infecciones asociadas a la comunidad (IAC) predominan las enterobacterias [5,8,27,39]. En un estudio multicéntrico realizado a nivel mundial (*Complicated intra-abdominal infections worldwide observational study-CIAOW*) [5], se reportó una baja resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* y *K. pneumoniae*, siendo el porcentaje un poco más alto en aislados de IAAS (6,3% y 5,0% respectivamente) con respecto a los aislados comunitarios (5,4% y 0,1% respectivamente). En Colombia, el único estudio publicado que caracteriza la IIAc [20], reportó un porcentaje de *E. coli* productora de BLEE del 6,0%; sin embargo, la población solo correspondió a pacientes comunitarios y no se obtuvieron datos sobre pacientes con IIAc hospitalaria, ni aquellos con recidivas o recaídas, quienes podrían presentar mayores frecuencias de resistencia antimicrobiana. Adicionalmente, a nivel local no existe información sobre la microbiología de IIAc por lo cual es necesario realizar nuevos trabajos para la caracterización de este síndrome clínico no solo en población hospitalaria sino comunitaria.

En sospecha de IIAc, es necesario instaurar un tratamiento empírico adecuado lo antes posible [2,14,15]. Para ello, se deben considerar factores del paciente, incluyendo el síndrome en cuestión, como las comorbilidades presentes, el compromiso de la infección, los microorganismos comunes y los patrones de resistencia en su contexto. La ayuda tradicional para estas decisiones es el reporte del antibiograma, basado en los resultados históricos de los patógenos aislados y los porcentajes de sensibilidad individual de un microorganismo a un único antibiótico [22,40]. Para un adecuado tratamiento empírico, Hebert y colaboradores [40] propusieron el Antibiograma Combinado Síndromico Ponderado por Incidencia (*Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibiogram -WISCA-*). El antibiograma tradicional provee la sensibilidad de un microorganismo en particular a determinado

antibiótico, en contraste con *WISCA* tiene en cuenta la incidencia local de un patógeno causante de un síndrome, así como el potencial de infecciones polimicrobianas, las características clínicas del paciente y el uso de varios antibióticos en un régimen [22,25,40]. Hebert y cols [40], utilizó la metodología en pacientes con infección intra abdominal biliar e infección urinaria, encontrando que a pesar de la sensibilidad de determinado microorganismo a un antibiótico, el uso de éste no cubría el mismo porcentaje de infecciones, por lo que el antibiograma acumulado no era un buen indicador para el tratamiento de estas infecciones. Por su parte, Randdawa y cols [22] utilizaron esta metodología para la selección del tratamiento empírico de infecciones en pacientes de UCI y recomendaron una terapia combinada con dos antibióticos, con la que lograron una tasa de cobertura entre el 18% y 56% más alta que con el tratamiento actual.

Considerando la necesidad de generar información en el contexto local sobre las características clínicas de los pacientes y resistencia antimicrobiana en IIAC, y dada las recomendaciones de guías internacionales de instaurar un tratamiento empírico que provea la mayor cobertura de microorganismos, utilizando el antibiótico de menor espectro [2,13,14], este trabajo tiene como objetivo determinar la cobertura de tratamiento empírico en adultos con IIAC en un hospital de tercer nivel de Medellín. Los resultados de este estudio permitirán orientar las guías de tratamiento empírico de la infección intraabdominal, acorde con la situación de resistencia a nivel local para brindar un tratamiento empírico adecuado y oportuno que permita disminuir el riesgo de mortalidad.

## JUSTIFICACIÓN

La elección de la terapia antibiótica para el tratamiento de la IIAc es un desafío. Una terapia empírica inefectiva está asociada con altas tasas de falla terapéutica, infección de heridas quirúrgicas, reintervenciones quirúrgicas y altas tasas de mortalidad [29,32,34]. La terapia empírica inicial requiere considerar las características del paciente, los microorganismos más frecuentes y sus patrones de sensibilidad, por lo cual la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (*Surgical Infection Society, SIS*) y la Sociedad Americana de enfermedades infecciosas (*Infectious Diseases Society of America, IDSA*) recomiendan que la elaboración y adaptación de guías de tratamiento y manejo esté basada en el conocimiento de los patógenos y sus patrones de resistencia a nivel local, ya que las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pueden variar entre instituciones de una misma ciudad [13,14].

Dada la situación actual de la resistencia antimicrobiana en la IIAc, el tratamiento empírico debe ser lo suficientemente amplio como para cubrir todos los microorganismos probables asociados al síndrome clínico y así evitar resultados fatales o graves en el paciente y al mismo tiempo restringir en lo posible el uso de antibióticos de última línea para evitar el desarrollo de resistencia [5,13,14]. El tratamiento empírico de la IIAc usualmente incluye tanto regímenes de tratamiento en monoterapia o terapia combinada como cefepime más metronidazol, aztreonam más metronidazol y ciprofloxacina más metronidazol; esto considerando que la IIAc usualmente es polimicrobiana y puede ser causada por microorganismos resistentes [19,37,41,42]. Esto último conlleva a considerar la fuente de la infección, la seguridad o toxicidad del antibiótico, la interacción con otras drogas, la adherencia a guías institucionales, así como la variabilidad microbiológica y resistencias intrínsecas en cada hospital [13–15, 43].

Para orientar las recomendaciones de tratamiento empírico en las instituciones hospitalarias, actualmente la mayoría de los estudios se basan en el análisis de los datos de sensibilidad acumulada obtenidos mediante el antibiograma [5,8,12]. Aunque los datos del antibiograma son útiles para la toma de decisiones clínicas y el desarrollo de políticas, tiene algunas limitaciones. La principal limitación se deriva de los enfoques convencionales para sintetizar datos en un programa de gerenciamiento de antibióticos, el cual se centra en los patógenos y su perfil de sensibilidad para cada elección de antibiótico. Considerando que, desde un punto de vista clínico y de gerenciamiento para seleccionar el tratamiento empírico apropiado, la pregunta más relevante es: "¿Qué antibiótico funciona mejor para la afección que se está tratando?". Una forma alternativa de responder a esta pregunta es a través de una medida compuesta denominada antibiogramas de combinación sindrómica de incidencia ponderada (*Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibiogram, WISCA*) [22,25,40,44]

La herramienta WISCA (Antibiograma Combinado Sindrómico Ponderado por Incidencia) proporciona la cobertura esperada de un régimen de antibióticos seleccionado en términos de

probabilidades y permite la comparación directa entre diferentes antibióticos en la misma escala. Con este se combina el diagnóstico clínico y la información microbiológica, permitiendo clasificar a los pacientes por síndrome y determinar para cada paciente según el síndrome si un régimen de antibióticos (de uno o más) cubre todos los microorganismos recuperados en una infección. Esto significa que se evalúa la posibilidad de que un régimen en particular cubra una infección específica, más que un microorganismo [22,23,45].

El estudio de Hebert [40] demostró que es útil para pacientes en UCI y que los regímenes antimicrobianos empíricos derivados de WISCA tienen el potencial de reducir el tiempo para el inicio de una terapia adecuada; en esa misma línea Randhawa y cols [22] también demostraron que con WISCA se reduce el tiempo de inicio de la terapia y que esto podría estar asociado a un mejor desenlace clínico. Davenport y colaboradores [23] encontraron los niveles de sensibilidad a antibióticos en asilos de adultos mayores y demostraron diferencias significativas entre los hogares, hallando que donde se administraron los antibióticos según WISCA, se obtuvieron mejores sensibilidades que en los hogares donde se basaron en el antibiograma tradicional, por lo que WISCA podría ser una herramienta útil para monitorear las tendencias en la resistencia a los antibióticos en una institución, demostrando su utilidad a largo plazo.

La necesidad de contar con datos locales como sugiere la *IDSA* y *SIS*, justifica la obtención de información para la institución, que permita obtener información para la elaboración de guías con información propia que, mejore no solo el pronóstico de los pacientes sino también el uso racional de antibióticos.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la cobertura del tratamiento empírico de la infección intraabdominal complicada según la clasificación del paciente con respecto al sitio de adquisición, compromiso y riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de atención de Medellín, entre enero de 2015 a diciembre de 2019

### **Objetivos específicos**

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con infección abdominal complicada.
2. Describir la etiología de la infección abdominal complicada y los patrones de sensibilidad a los antibióticos.
3. Determinar el porcentaje de cobertura de los regímenes de tratamiento empírico utilizados en el hospital para el tratamiento de infecciones abdominales complicadas

## MARCO TEORICO

La infección intraabdominal se define ampliamente como la inflamación del peritoneo en respuesta a microorganismos, resultando en purulencia en la cavidad peritoneal. Las infecciones intraabdominales (IIA) son muy frecuentes y se producen casi siempre por perforación o inflamación de la pared intestinal, especialmente a partir de la microbiota gastrointestinal. A veces se originan por vía hematógena, inoculación o extensión de procesos de la proximidad. Pueden afectar a todo el contenido abdominal pero habitualmente se excluyen y se estudian como entidades diferentes las infecciones del tracto urinario, las genitales y las intraluminales del tubo digestivo [1–3]. Estas infecciones son a menudo polimicrobianas, incluyendo una amplia variedad de bacilos gran-negativos aeróbicos y facultativos, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gran-negativos no fermentadores [1,4,5]

### Clasificación

La infección intraabdominal puede clasificarse según la severidad del compromiso, el sitio de adquisición de la infección o el riesgo de muerte [3,6–8]. De acuerdo con la severidad del compromiso de la víscera comprometida y a la presencia de colecciones o el compromiso del peritoneo la infección intraabdominal puede clasificarse en complicada o no complicada [1,3,7]. La infección no complicada involucra inflamación intramural del tracto gastrointestinal (TGI) sin interrupción anatómica. Su tratamiento a menudo es simple, pero cuando se retrasa o es inapropiado, o la infección involucra un microorganismo nosocomial, el riesgo de progresar a una infección complicada se vuelve significativo. La infección complicada se extiende más allá del órgano fuente al espacio peritoneal, causando inflamación peritoneal y está asociado con peritonitis difusa. La peritonitis localizada a menudo se manifiesta como un absceso en tejido desbridado, bacterias, neutrófilos, macrófagos y fluido exudativo en capsula fibrosa. La peritonitis difusa es categorizada en primaria, secundaria y terciaria (Tabla 1). Entre los pacientes que desarrollan peritonitis, muchos pueden progresar a sepsis severa, definida como una respuesta sistémica inflamatoria severa a la infección asociada a disfunción orgánica aguda [7,8,11]

La peritonitis primaria se conoce como peritonitis espontánea bacteriana. Es el resultado de la translocación bacteriana a la pared intacta del intestino. Son infecciones comúnmente monomicrobianas y el microorganismo causante está asociado con algunas características demográficas de los pacientes. Por ejemplo, se ha descrito que mujeres jóvenes a menudo tiene infecciones por estreptococos, los pacientes cirróticos infecciones por enterococos y los pacientes en diálisis peritoneal infecciones por *S. aureus* [1,4,7].

La peritonitis secundaria es causada por contaminación microbiana a través de perforación, laceración o segmentos necróticos del TGI. Es la infección intraabdominal más frecuente (80-90%) y está causada por la contaminación microbiana o química de la cavidad estéril peritoneal debido a múltiples enfermedades y entre ellos se encuentran enfermedades o lesiones de los aparatos digestivo o genitourinario, p. ej., perforación de una úlcera péptica; el estómago o el intestino delgado o grueso; perforación espontánea asociada con fiebre tifoidea, úlceras por tuberculosis, amebas, *Strongyloides* o *citomegalovirus* en personas inmunodeprimidas; apendicitis, diverticulitis o neoplasias intestinales entre otras. La peritonitis secundaria es típicamente polimicrobiana y depende de la microbiota asociada a la enfermedad primaria, la cual puede estar alterada por terapia antibiótica previa, otros fármacos y factores específicos del huésped [1,3,7].

La peritonitis terciaria representa una infección persistente o recurrente en mas de 48 horas del manejo adecuado de la peritonitis primaria o secundaria. Es muy común en pacientes críticos o inmunocomprometidos. Indica fallo en el control del foco, fracaso del tratamiento antimicrobiano y/o de los mecanismos defensivos. La inmunosupresión, el estado nutricional deficiente, las comorbilidades y la presencia de microorganismos multirresistentes son algunos de los factores de riesgo que predicen el desarrollo de la peritonitis terciaria. Se asocia con microorganismos menos virulentos como *Enterococcus*, *Candida*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterobacter* [3,7,12].

Tabla 1 Microorganismos encontrados frecuentemente según el tipo de peritonitis que presenta el paciente

Peritonitis	Microorganismos
Primaria	Monomicrobiana
	Cirrosis hepática: <i>E. coli</i>

Secundaria	Polimicrobiana según localización
	Cocos gram positivos: <i>Enterococcus</i> spp
	Enterobacterias: <i>E. coli</i>
	Anaerobios: <i>Bacteroides</i> spp
Terciaria	Mono o polimicrobiana
	Microorganismos nosocomiales: <i>S. aureus</i> meticilino resistente, <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecium</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>Candida</i> spp.

La infección intraabdominal puede clasificarse también de acuerdo con el sitio de adquisición de la misma. La diferenciación entre la Infección Adquirida en la Comunidad (IAC) y la Infección Asociada a la Atención en Salud (IAAS), es útil para definir o predecir los patrones de resistencia e identificar los pacientes que podrían tener infecciones causadas por microorganismos multidrogosresistentes (MDR) [6,7].

El termino IAAS se usa para las infecciones que se adquieren durante el curso de la atención en salud, incluye no solo a las infecciones adquiridas durante una hospitalización sino también las adquiridas por pacientes que viven en albergues, quienes han estado hospitalizados en los últimos 90 días, pacientes que usan terapias medicas agresivas (terapias intravenosas, clínicas de heridas) en casa y terapias invasivas (hemodiálisis, quimioterapia, radioterapia). Son infecciones ausentes durante la admisión y evidente después de 48 horas del ingreso [6,7]. Este tipo de infecciones se caracterizan por ser causadas principalmente por microorganismos nosocomiales como *Candida* o *Enterococcus* [12,14,15]. La IAC se define como la infección detectada al ingreso o en las primeras 48 horas del ingreso del paciente al hospital, y que no cumple los criterios de IAAS [6,7], en estas se suelen aislar bacilos gram negativos, principalmente *E. coli* y *K. pneumoniae*, en menores porcentajes se pueden encontrar *Enterococcus* y *Streptococcus* [12,15,16].

La infección también puede graduarse de leve a grave, pasando por formas moderadas, basándose en los sistemas de escalas fisiológicas aceptadas, como la medición de sepsis o shock séptico, teniéndose en cuenta el estado inmunitario subyacente del paciente y las comorbilidades, siendo la clasificación la siguiente [3,7,17]:

- Foco removible: foco de infección sin perforación de víscera hueca, ni presencia de pus
- Infección leve: peritonitis localizada sin signos de sepsis

- Infección moderada: peritonitis generalizada, con o sin signos y síntomas de infección sistémica leve o moderada y con comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal
- Infección grave: peritonitis generalizada, con signos sistémicos de infección y/o sepsis grave o shock séptico

Los pacientes también se pueden clasificar como de bajo riesgo o de alto riesgo, definiéndose riesgo en el contexto de describir la posibilidad de falla en el tratamiento. Esta clasificación permite la selección apropiada de antibióticos de espectro reducido o de amplio espectro. Los pacientes de alto riesgo se definen según condiciones médicas subyacentes y por su fisiología (Tabla 2) [13,18,19]

Tabla 2 Factores utilizados para la identificación de pacientes de alto riesgo de falla en el tratamiento en infección intra-abdominal.

<b>Factores potenciales para identificar pacientes de riesgo alto en infección abdominal</b>	
Edad avanzada >70 años	Enfermedad hepática o cirrosis
Malignidades	Enfermedad renal
Compromiso cardiovascular	Hipoalbuminemia
Control inicial de la fuente de la infección	Inhabilidad para controlar el foco infeccioso
Peritonitis difusa o generalizada	Características microbiológicas
Inicio tardío del tratamiento	Paciente en el cual se sospecha de patógeno resistente

Un paciente en el cual no se identifiquen factores de riesgo, se consideraría de bajo riesgo y podría ser tratado con antibióticos de bajo espectro dirigidos a gram-negativos y anaerobios. Los cultivos generalmente no son recomendados en este tipo de pacientes y aún si se obtienen y se demuestra un microorganismo resistente, no es necesario cambiar la terapia antibiótica si la respuesta clínica del paciente es adecuada. Los pacientes de alto riesgo requieren el uso de antibióticos de amplio espectro que anticipen la aparición de microorganismos resistentes.

Adicional a esto, los pacientes de alto riesgo deberían ser tratados de acuerdo con la microbiología particular de cada institución. La elección del antibiótico inicial debe considerar el riesgo de que la infección sea causada por un microorganismo meticilino resistente, vancomicina resistente o productor de betalactamasas [10,13,20]

### **Mortalidad y morbilidad de la infección intraabdominal.**

La IIAC representa una causa importante de morbilidad y en su mayoría se encuentran asociadas a mal pronóstico, especialmente en aquellos pacientes clasificados en riesgo alto [12,19–22]; representan la tercera causa de sepsis luego de la neumonía y la infección urinaria y la segunda causa de muerte en unidades de terapia intensiva, siendo la segunda causa más frecuente de sepsis severa [11,19,23].

La mortalidad en infección intraabdominal puede variar entre el 10% y el 40% [12,24,25]. Un estudio realizado en pacientes con IIAC admitidos a UCI [19], reportó una mortalidad del 14,5% en la población de estudio, siendo mayor (23,1%) en IAAS, con respecto a IAC (11,6%). En este estudio también se reportó que la mortalidad estuvo asociada con edad mayor a 75 años (OR= 6,67, IC 95% = 2,56 – 17,36) e infección por *Candida* (OR= 3,05, IC 95%= 1,18 – 7,87).

Otro estudio [10] reportó una mortalidad de 29,1% (752/2588) en pacientes con IIAC. Es importante resaltar que en los pacientes en los cuales se logró controlar la fuente de infección al séptimo día, se encontró menor mortalidad (17,2%, 248/1438) comparado con aquellos casos de inflamación persistente (51,8%, 367/761) y aquellos que requerían revisión quirúrgica (110/389, 28,3%). En este trabajo, la mortalidad se asoció con el sitio de adquisición, alteraciones anatómicas y la severidad en la expresión de la infección. La mortalidad fue de 27,3% en IAC y del 33,9% en IAAS.

Farmer y cols (2017) [46], además analizaron la correlación entre la edad y el desenlace clínico al de recibir terapia antibiótica inadecuada. Analizaron los grupos menores de 65 y mayores de 65 años y encontraron que los sitios de infección fueron similares en ambos grupos, excepto colón o recto (48,3% vs 29,9%) y árbol biliar (16,7% vs 9,1%), siendo más común en el grupo de mayor edad. Entre los desenlaces clínicos, la muerte fue mayor en el grupo de mayores de 65 años (3,3% vs 0,3%); sin embargo, el análisis multivariado no reveló

que la edad fuera un factor predictor de desenlaces clínicos desfavorables, por lo cual el tratamiento no se debería modificar debido a la edad.

En el estudio multicéntrico observacional CIAOW (Complicated intra-abdominal infections worldwide observational study) que se desarrolló en 68 instituciones médicas en todo el mundo [5], se encontró una proporción de mortalidad de 10,5% y el 14,2% de los pacientes presentó condiciones críticas (shock séptico o sepsis severa). De acuerdo con el análisis multivariado la edad (OR= 3,3 IC 95%= 2,2 – 5,0) y la perforación del intestino (OR= 27,6 IC 95 % = 15,9 – 47,8) fueron variables independientes asociadas con la mortalidad, igual que la admisión a UCI (OR= 5,9 IC 95%= 3,6 – 9,5), la presencia de comorbilidades como inmunosupresión (OR= 3,8 IC 95%= 2,1–6,7), malignidades, enfermedades cardiovasculares y el inicio tardío de la intervención (OR= 1,8 IC 95%= 1,5 – 3,7), siendo este último el único factor de riesgo prevenible [5,8,47,48]

### **Etiología de la infección intra-abdominal.**

Las IIAc son infecciones mixtas por microorganismos aerobios y anaerobios de naturaleza polimicrobiana, producidas por la microbiota endógena gastrointestinal [32], ocurren generalmente porque una cavidad abdominal estéril es invadida por microbiota bacteriana, con la posterior liberación a tejidos adyacentes que sobrepasan los mecanismos de defensa del hospedero, resultando en una infección [14,26,33]. Una amplia variedad de microorganismos habita la microbiota del tracto gastrointestinal (TGI), el número y tipo va aumentando mientras se desciende el TGI. El estómago y el intestino delgado poseen una microbiota bacteriana algo escasa que incluye tanto aerobios como anaerobios ( $< 10^4$ /mL). La acidez y la motilidad parecen ser factores importantes que inhiben el crecimiento bacteriano en el estómago. La concentración más alta de microorganismos se encuentra en el colon, donde se pueden detectar cerca de  $10^8$  microorganismos aerobios y  $10^{11}$  anaerobios por gramo de materia fecal o por mL de aspirado intestinal [33,49]. Los microorganismos hallados dependen además del sitio de origen, del tipo de infección, si es IAAS o IAC, así como la severidad de la misma y por supuesto, difieren en número según la institución. Pueden predominar los mismos microorganismos, pero los porcentajes de prevalencia pueden variar.

En el estudio CIAO (“*Complicated Intra-Abdominal Infection Observational*”) de 2012 [8], una investigación multicéntrica realizada en 68 instituciones de Europa, el 79% (n= 1701) de las infecciones se clasificaron como IAC y el 21% (451) restante, como IAAS. Encontraron en líquido peritoneal que, el 69,2% fueron bacterias gram negativas aerobias, predominando *E. coli* (41,4%, n= 623), *K. pneumoniae* (7,1%, n= 109), *Pseudomonas* (5,2%, n= 80) y *Enterobacter* (4,1%, n= 63). Las bacterias aerobias gram positivas representaron el 31,7% (n= 484) predominando *E. faecalis* (11,0%, n= 169), *Streptococcus* spp (6,6%, n= 100) y *E. faecium* (4,7%, n= 72). Reportaron 197 anaerobios, predominando *Bacteroides* (64,0%, n= 126). Separando IAAS de IAC, reportaron que *E. coli* predominó en ambas (26,8%, n= 152 vs 48,5%, n= 480) y en las IAAS el segundo microorganismo más frecuente fue *E. faecalis* (16,0%, n= 91 vs 7,9%, n= 78). Porcentajes similares se reportaron en el estudio CIAOW (“*Complicated intra-abdominal infections worldwide*”) publicado en el 2014 [5], sin embargo, en este se incluyó *Candida* que represento el 6,4% (n= 117) de todos los aislados, predominando *C. albicans* con 90 aislados (4,9%) y *E. faecalis* (9,2%, n= 169) fue el segundo microorganismo más frecuente tanto en IAAS como en IAC (15,7%, n= 47 vs 10,7%, n= 106) En el estudio de Vallejo y cols (2016) [20] realizado en 4 hospitales colombianos de mediana y alta complejidad, encontraron que el 65% (n=125) de los aislamientos eran bacilos gram negativos aerobios, predominando *E. coli* (80,0%, n= 100), seguido de *K. pneumoniae* (11,2%, n= 14), *P. aeruginosa* (4,8%, n= 6) y *E. cloacae* (4,0%, n= 5). Los cocos gram positivos representaron el 16,7% (n= 32) predominando *Streptococcus* del grupo viridans (28,1%, n= 9), también reportaron hongos con 6,6% (n= 9) y anaerobios estrictos 3 aislados (2,2%). En este estudio solo se tuvieron en cuenta infecciones adquiridas en la comunidad y el hallazgo de hongos y anaerobios estrictos se determinó solo por observación con la tinción de gram

### **Resistencia antimicrobiana en microorganismos asociados a infección intraabdominal complicada.**

En las infecciones intraabdominales se han encontrado diversos patógenos resistentes, entre los que destacan las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), bacilos gram negativos productores de carbapenemasas, estafilococos resistentes a

meticilina y enterococos resistentes a vancomicina, siendo la producción de BLEE el mecanismo más frecuente [5,13,14]. En Estados Unidos y España, se ha reportado una frecuencia similar de BLEE en *K. pneumoniae* (16.2% y 16.3%, respectivamente) y *E. coli* (9,0% y 9,5%, respectivamente) [18,36]. Por otra parte, en un estudio realizado en Latinoamérica [17], donde se recolectaron datos de pacientes hospitalizados en 11 países entre los años 2013 a 2015, se encontró una frecuencia de BLEE de 42,0% para *K. pneumoniae*, en pacientes en UCI fue del 44,7% y en servicios no UCI fue del 41,0%. En el estudio multicéntrico y observacional de Blot y cols [4] se incluyeron pacientes admitidos a UCI con diagnóstico de IIAC, encontrando un porcentaje de BLEEs de 16,4% (n= 326) en una cohorte de 1982 aislados, en latinoamerica el porcentaje fue de 27,7% (69/249).

En el estudio multicéntrico de Blot y cols [4] el porcentaje de resistencia de bacterias gram negativas a carbapenémicos fue de 7,3% (145/1982), reportando el menor porcentaje de resistencia en Europa occidental de 0.5% (3/601) y sin casos de resistencia en Norteamérica (n= 22) y el porcentaje más alto en el sureste y oriente de Europa de 15,2% (23/151). La resistencia a fluoroquinolonas fue del 17,1% (339/1982),

El único estudio realizado en Colombia sobre infección intraabdominal [(20)], reportó un porcentaje de *E. coli* productora de BLEE de 6%, ninguno de los aislados de *K. pneumoniae* (n= 6) fueron productores de BLEE. Uno de los hallazgos más llamativos es la sensibilidad a piperacilina tazobactam en *E.coli* que fue de 44,8% (43/96), mientras que en otro estudio con datos de infecciones adquiridas en la comunidad la sensibilidad a este antibiótico es de 74,3% [27], en IAAS la sensibilidad puede ser incluso más alta que en el estudio de Vallejo y cols, siendo el caso del estudio de Zalacain y cols [18] fue de 94,2%.

La sensibilidad a los antibióticos generalmente es mayor en IAC respecto a las IAAS [19,27,35,50,51]. En el estudio multicéntrico CIAOW [5] encontraron que el 86,7% de las infecciones fueron adquiridas en la comunidad, de estas el 44,3% de los aislamientos fueron de *E. coli*, siendo el 5,4% resistentes a cefalosporinas de tercera generación, este porcentaje para *K. pneumoniae* que fue el segundo microorganismo más aislado, fue de solo el 0,1%. En este mismo estudio las IAAS, el 21% tuvieron aislamientos de *E. coli*, siendo el 6,3% resistentes a cefalosporinas de tercera generación y para *K. pneumoniae* también el segundo microorganismo más aislado, fue del 5%, encontraron 7 aislados productores de carbapenemasas, 2 de *P. aeruginosa* y 5 de *K. pneumoniae*

El fenómeno de la resistencia a los antibióticos puede ser atribuido a muchos factores, pero hay una relación bien establecida entre las prácticas de prescripción de antibióticos y la emergencia de patógenos resistentes. Los patógenos resistentes que emergen pueden ser transmitidos de un individuo a otro. La presión selectiva combinada con prácticas de control de infecciones inefectivas acelera la diseminación de bacterias resistentes [27,51,52]. Además, son pocos los antibióticos nuevos que se han desarrollado para tratar infecciones por microorganismos MDR, por lo que el uso prudente de los antibióticos es vital para retrasar la emergencia de la resistencia [7].

### **Manejo y tratamiento de la infección abdominal complicada**

El resultado clínico del paciente con IIAC está influenciado por un control rápido de la fuente, el inicio rápido y efectivo de tratamiento antibiótico [7,9,10]. En el estudio de Sturkenboom y cols [6] encontraron que un tratamiento con antibióticos inadecuado aumenta el riesgo de falla clínica 3,4 veces. La falla estuvo asociada con estancias hospitalarias más largas y altos costos de hospitalización por paciente. Entre los pacientes que tuvieron falla clínica, el 35,7% recibieron tratamiento antibiótico inadecuado y estos pacientes el 75% tuvieron sobrecostos atribuibles a dicha terapia. En el estudio de Chong y cols [9], la falla en el inicio de terapia con antibióticos estuvo asociada con aumento de costos, morbilidad y mortalidad. Estos pacientes recibieron 2,9 días más de terapia antibiótica, estuvieron hospitalizados 5,4 días adicionales y representaron mayores costos (\$3287 dólares adicionales). En ese mismo estudio los factores de riesgo independientes fueron, infecciones asociadas a la atención en salud, pacientes con cáncer y apache  $\geq 13$ . Las tasas de mortalidad no están estadísticamente asociados a pacientes con control adecuado o no de la fuente, pero el inicio o intervención retrasado (exceder más de 24 horas de inicio de síntomas) si está asociado a aumento en la mortalidad [5,9,12].

El manejo de la IIAC requiere de medidas de resucitación, control de la fuente y tratamiento antibacteriano. Lo más importante de estos factores en el control de la fuente, la cual comprende todas las medidas para eliminar la fuente de la infección y prevenir la contaminación. Hay 3 componentes para el control de la Fuente: el drenaje, desbridamiento de tejido y el manejo definitivo con cirugía y antibióticos [5,8,26].

Las medidas de resucitación se refieren al monitoreo clínico del estado mental y perfusión de órganos para asegurar la entrega adecuada de oxígeno, el objetivo es corregir la deuda de oxígeno celular. El drenaje tiene por objetivo evacuar el material purulento, el fluido contaminado o controlar la contaminación entérica. Esto se logra mediante drenaje percutáneo o intervención quirúrgica. El desbridamiento es esencial para remover cuerpos extraños, materia fecal, hematomas, tejido necrótico o infectado [1,8,34].

El manejo definitivo involucra la restauración de la anatomía y su función, esta involucra cirugía y terapia con antibióticos. La cirugía es el tratamiento definitivo para IIAc, pero la terapia sistémica es necesaria hacerla en conjunto. El papel del antibiótico es prevenir y tratar la diseminación hematogena y reducir el riesgo de complicaciones. Este tratamiento debe ser iniciado lo más pronto posible, tan pronto se sospeche y en menos de una hora en el caso de sepsis severa. La elección del antibiótico depende principalmente de la fuente de la infección, del estado inmune del paciente y de la posibilidad de microorganismos resistentes u oportunistas [8,26,31].

Cuando la fuente de contaminación se conoce, la selección del antibiótico se hace de acuerdo al sitio y su microbiota asociada. Cuando se desconoce la fuente, la elección del régimen antimicrobiano y su duración se hace guiado por el riesgo del paciente. De acuerdo a la clasificación del paciente en bajo o en alto riesgo, se define iniciar manejo teniendo en cuenta que los pacientes de alto riesgo pueden tener microbiota resistente incluyendo especies de *Pseudomona*, gérmenes productores de beta lactamasas o estafilococo meticilino resistente. Esta actitud maximiza la utilidad de la eficacia del tratamiento y minimiza el riesgo asociado con infecciones emergentes y la selección de patógenos resistentes [3,34,42].

La *SIS* e *IDSa*, recomiendan para la instauración de guías de manejo, la identificación del paciente según el tipo de infección, sea complicada o no complicada, adquirida en la comunidad o asociada a la atención en salud y si el paciente es de bajo o riesgo alto. Además, recomienda que se tenga conocimiento claro de la microbiología local. Este es el dato más importante para evaluar el riesgo del paciente de tener un microorganismo MDR. Cepas resistentes son endémicas en ciertas localidades, este fenómeno podría extenderse a una institución o a un servicio específico dentro de la misma. Es así, como el conocimiento de la ecología local actualizado, puede ayudar a determinar el riesgo del paciente de adquirir una infección por un microorganismo resistente específico [1,13,14].

### **Infección intraabdominal adquirida en la comunidad**

- Bajo riesgo: se deben incluir agentes contra Enterobacterias, estreptococos y anaerobios obligados. No usar antibióticos de amplio espectro que cubran *Pseudomonas*, *Enterococcus* o antifúngicos. Los antibióticos que se recomiendan son cefotaxime o ceftriaxone mas metronidazole, ertapenem, ciprofoloxacina mas metronidazole en quienes tengan alergias severas a betaláctamicos

- Alto riesgo: antibióticos de amplio espectro para cubrir microorganismos menos communes. Tales antibióticos son piperacilina tazobactam, cefepime y carbapenemicos, adicionar metronidazole. El regimen combinado de aztreonam más metronidazole en pacientes con alergia severa a betaláctamicos. Si el paciente no está siendo tratado con piperacilina tazobactam o imipenem, se debe agregar ampicilina o vancomicina

### **Infección intraabdominal asociada a la atención en salud**

Se debe evaluar el paciente respecto al riesgo de tener *Enterococcus*, *Staphylococcus* metilino resistente (SAMR) o bacilos gram negativos resistentes, así como *Candida* sp. Se deben utilizar antibióticos de amplio espectro, identificar al paciente que pueda tener infecciones post operatorias, que ha sido expuesto a antibióticos de amplio espectro, signos de sepsis severa o shock séptico, pacientes colonizados con *Enterococcus* vancomicina resistente (EVR) o en riesgo de infección por *Enterococcus*. También considerar el uso de vancomicina o teicoplanina en pacientes con riesgo de *Enterococcus*, el uso de Linezolid o daptomicina en pacientes colonizados o en alto riesgo de EVR

### **Consecuencias del tratamiento empírico inapropiado.**

La terapia empírica es importante en el manejo de IIAC y debe tratarse de cubrir la mayor cantidad de microorganismos posibles, debido a que un inapropiado inicio está asociado con resultados adversos y desarrollo de resistencia bacteriana. El uso excesivo de antimicrobianos está ampliamente aceptado como un factor importante de infecciones emergentes (como *C. difficile*), selección de patógenos resistentes y el desarrollo de resistencia. La emergencia creciente de organismos MDR y el desarrollo limitado de nuevos antibióticos para contrarrestarlos han provocado una crisis inminente con implicaciones alarmantes, especialmente en lo que respecta a las bacterias gramnegativas [9,10,29].

Son varios los estudios donde se evalúan las consecuencias de un tratamiento empírico inadecuado. Tellado y cols [32] diseñaron un estudio en pacientes con IAC en España, encontrando que solo el 26% de los pacientes que recibieron terapia empírica inadecuada tuvieron éxito clínico (frente al 76% en pacientes que tomaron la adecuada,  $p < 0,01$ ), recibieron terapia adicional (40% vs 7%  $p < 0,01$ ) y tuvieron más re-hospitalizaciones 30 días después del alta (18% vs 3%  $p < 0,01$ ). Resultados del análisis de regresión logística de idoneidad de la terapia antibiótica inicial, demostraron que la terapia inadecuada está asociada a falla clínica (OR 10,8 IC 95% 5,0 – 23,5), en términos de re operaciones, consumo de antibióticos y reingresos hospitalarios, hay 10 veces más posibilidades de falla en el tratamiento

Baré y cols [34], también llevaron a cabo un estudio en pacientes con IAC sobre la importancia de una terapia empírica adecuada en IIAC, donde encontraron que 51 pacientes de 376 recibieron terapia incorrecta. El inicio inadecuado estuvo asociado con la necesidad de antibióticos de segunda línea ( $p < 0,001$ ) (OR 3,59 IC 95% 2,2 – 5,9), pero no con reoperaciones, mortalidad o estadías más largas, estos pacientes tienen 4 veces más riesgo de no resolver la infección con el tratamiento inicial (OR 4,41 IC 95% 2,2 – 8,8). Finalmente recordando el estudio de Chong y cols [(9)] la falla en terapia empírica con antibióticos se asoció con aumento en costos y mayor mortalidad. Los pacientes con terapias empíricas iniciales no exitosas recibieron 2,9 (IC 95% 0,8 – 4,9 días) días más de antibióticos parenterales y fueron hospitalizados 5,3 días más (95% IC 2,0 – 8,5 días), además incurrieron en gastos de US \$3287 adicionales (95% IC US \$2070 - US \$ 4505). Por lo tanto, para mejorar el resultado clínico se debe realizar una evaluación rápida de factores de riesgo y gravedad de la enfermedad, para una selección de antibióticos basada en características del paciente y no solo en los datos de sensibilidad de una institución.

Las guías de manejo clínico de la IIAC [13,14] recomiendan que cada institución tenga datos propios, debido a las diferencias en resistencia que puede haber inclusive entre entidades de una misma ciudad [4,18]. EL antibiograma por sí solo no es suficiente para proveer los datos necesarios para la instauración de una terapia empírica que cubra la mayoría de microorganismos causantes de IIAC, ya que este presenta datos de sensibilidad o resistencia según grupos de microorganismos similares, pero no de posibles infecciones polimicrobianas y tampoco permite la estratificación de pacientes como lo recomiendan IDSA y SIS [13,14],

para esto se presenta la metodología “Antibiograma Combinado Sindrómico Ponderado por Incidencia” (*WISCA Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibigram*), con la cual se pueden obtener datos de sensibilidad por aislados y no por microorganismos, así como la clasificación del paciente según el riesgo de muerte y/o gravedad de la infección [24,25]

### ***WISCA Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibigram***

Con el fin de realizar una selección apropiada del tratamiento empírico con base en el perfil de sensibilidad de los agentes asociados a un síndrome clínico, se ha desarrollado la herramienta *WISCA Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibigram* (“Antibiograma Combinado Sindrómico Ponderado por Incidencia”). Esta metodología permite conocer la cobertura de tratamiento de un antibiótico o un régimen de varios antibióticos y seleccionar aquel tratamiento que cubre mayor porcentaje de microorganismos asociados a un síndrome usando el antibiótico de menor espectro [22–24,53]

*WISCA* se construye con los datos de sensibilidad antimicrobiana evaluados en el laboratorio, incluyendo los que son suprimidos de los reportes clínicos. Las sensibilidades intermedias a un antibiótico se consideran equivalentes a resistentes a ese antibiótico. Si no está disponible un resultado a un antibiótico específico, la sensibilidad se puede suponer cuando sea posible basarse en la literatura y revisiones de experto. Por ejemplo, se asume que todos los bacilos gram-negativos son resistentes a vancomicina y los cocos gram-positivos a aztreonam, dada su resistencia intrínseca [23,24,53]. El resultado final de *WISCA* es el porcentaje de episodios de infección que deberían ser cubiertos por un régimen antibiótico en monoterapia o terapia combinada.

Hebert y cols [24] propusieron esta metodología en 2012, y evaluaron su utilidad en comparación con el antibiograma tradicional en pacientes con diagnóstico final de infección urinaria (IU) o Infección biliar (IB) en cuatro hospitales entre enero de 2006 y junio de 2010. En total analizaron datos de 62308 aislados provenientes de 36897 pacientes, y encontraron que una alta sensibilidad a fluoroquinolonas (84%), ampicilina-sulbactam (82%) e inclusive para trimetropim-sulfametoxazol (75%) en *E. coli*. Cuando se comparó el antibiograma con *WISCA* encontraron que, aunque la sensibilidad de *E. coli* a fluoroquinolonas fue de 84%, este grupo de antibióticos solo cubría el 62% de las IU. Esto debido a que otros microorganismos no pueden ser tratados con ciprofloxacina y este porcentaje es más bajo

para el grupo de IB, donde solo se cubriría el 37% de las infecciones. Así que, el antibiograma acumulado tiene utilidad limitada para orientar el tratamiento empírico de las infecciones.

Randawa y cols (2014) [22] utilizaron esta metodología para seleccionar el tratamiento empírico de infecciones en pacientes de UCI, y evaluaron la cobertura de tratamiento iniciado a las 12, 24 y 48 horas de tomado el cultivo. Solo un tercio de los pacientes recibió cobertura adecuada a las 12 horas, la mitad a las 24 y solo  $\frac{3}{4}$  a las 48 horas, con el régimen antibiótico tradicional. Con el uso de *WISCA* recomendando una terapia de dos antibióticos, las tasas de cobertura teóricas fueron más del 56%, más del 42% y más del 18% altas que con el tratamiento actual en los puntos evaluados.

La ventaja de *WISCA* sobre el uso del antibiograma, es que en este último la unidad de análisis es el microorganismo y el resultado es la susceptibilidad; por el contrario, en *WISCA* la unidad de interés es el paciente y el resultado es la cobertura de la infección. De esta forma, es posible conocer la cobertura de diferentes tratamientos antibióticos para un síndrome infeccioso, teniendo en cuenta, las características de los pacientes, el potencial de infección polimicrobiana, el uso de un régimen en monoterapia o terapia combinada, todo ello construido a partir de los datos microbiológicos específicos del contexto hospitalario. La evaluación de la cobertura de los tratamientos recomendados y utilizados podría mejorar tratamiento adecuado de los pacientes y el uso racional de antibióticos [22–25,53]

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio y participantes.**

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años admitidos en el Hospital General de Medellín (HGM) entre enero de 2015 a diciembre de 2019 que tenían un diagnóstico final consistente con IIAc, basado en los códigos Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), que tuvieron un cultivo positivo del sitio de infección primaria y/o en cuyas historias se describieran presencia de perforación, peritonitis y/o formación de abscesos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de IIAc como apendicitis aguda con peritonitis aguda generalizada, apendicitis aguda no especificada, peritonitis aguda, otras obstrucciones y las no especificadas, apendicitis aguda con absceso peritoneal, perforación del intestino no traumática, úlcera gástrica con perforación, pancreatitis aguda; con indicación de tratamiento quirúrgico o de drenaje por métodos percutáneos guiado por imágenes y obtención de una muestra en quirófano para cultivo microbiológico del sitio de la infección, previa al inicio del tratamiento. Los criterios de exclusión incluyeron los diagnósticos relacionados con infecciones del tracto urinario, de genitales, de intraluminales del tubo digestivo, diagnósticos no relacionados con abdomen, infección de sitio operatorio, pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, infecciones cuyo foco no era claro, así como diagnósticos con información incompleta del reporte microbiológico de los aislados o datos incompletos en la historia clínica.

### **Datos clínicos y demográficos.**

A partir de la historia clínica, se recolectaron datos sociodemográficos, antecedentes clínicos, comorbilidades, características de la infección, etiología y datos de sensibilidad del aislado. Las variables recolectadas fueron edad, sexo, datos generales de la hospitalización como antecedentes clínicos (hospitalizaciones previas, estancia en UCI, cirugías previas, tratamiento con antibióticos), presencia de dispositivos médicos, condiciones inmunosupresoras, presencia de comorbilidades y diagnóstico. Con respecto a la hospitalización actual, se evaluó sitio de estancia (UCI u hospitalización general), puntaje APACHE e índice de Charlson. Adicionalmente se incluyó la información del tratamiento empírico, definido como el tratamiento suministrado en el momento de sospecha de infección y el tratamiento dirigido, definido como aquel que se inició una vez se reportaron los resultados de sensibilidad. Se analizó además los procedimientos quirúrgicos realizados para el control de la infección, reinfecciones y desenlaces para cada paciente. Se evaluó el tratamiento adecuado, definido como el tratamiento con al menos un antibiótico al cual todos los aislados que presenta el paciente son sensibles.

Para la clasificación de los pacientes y el análisis de cobertura, se revisó en la historia clínica y se clasificó el paciente según el lugar de adquisición de la infección, el compromiso de la infección, y el riesgo de muerte. Las definiciones usadas se presentan en el material suplementario 1.

### **Recolección de datos microbiológicos.**

La información sobre los aislados y su perfil de sensibilidad fueron obtenidos a partir de los registros del sistema usado en el laboratorio (Vitek®2). Las MIC fueron exportadas mediante el software WHONET en un archivo plano, y posteriormente se realizó la categorización interpretativa de acuerdo a la guía de CLSI vigente o de ECUAST para los antibióticos que no tenían puntos de corte en CLSI [33, 34]. Adicionalmente, se recolectó la información sobre pruebas especiales de sensibilidad: detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) mediante pruebas fenotípicas, detección de carbapenemasas con pruebas fenotípicas (Test de Hodge, Prueba de sinergismo y CarbaNP) y con pruebas moleculares (Genexper: KPC, NDM, VIM, IMP1, OXA-48)

### **Determinación de Cobertura de Tratamiento empírico:**

Se determinó la cobertura del tratamiento mediante “Antibiograma Combinado Síndromico Ponderado por Incidencia” (*Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibiogram, WISCA*). *WISCA* permite conocer para un síndrome dado, la probabilidad de que un régimen antibiótico sea útil para tratar todos los organismos relevantes recuperados en un paciente con ese síndrome [28, 31, 35]

Para el análisis de cobertura se realizaron los siguientes procedimientos:

1. Se obtuvieron los resultados de sensibilidad a cada antibiótico evaluado para cada patógeno detectado a partir de WHONET.
2. Se editaron los resultados de sensibilidad a los antibióticos de acuerdo con los resultados de las pruebas fenotípicas (material suplementario 2)
3. Para aquellos antibióticos no evaluados se establecieron los supuestos de cobertura considerando: (i) resistencia intrínseca de los microorganismos, (ii) recomendaciones establecidas en la guía M100S19 y M60 de CLSI, así como (iii) recomendaciones establecidas en la guía de EUCAST [50] (material suplementario 2)
4. Se establecieron las reglas para la definición de cobertura para más de un aislado presente en la muestra del paciente (material suplementario 3).
5. Se evaluaron cada uno de los regímenes de tratamiento empírico utilizado en el Hospital General de Medellín (HGM) y aquellos recomendados por la guía de manejo de la SIS e IDSA.

Se consideró que una infección es cubierta por un régimen antibiótico, si cada organismo relevante aislado de la muestra fue sensible al menos a un agente antibiótico del régimen.

Se determinó el porcentaje de cobertura usando la fórmula:

### **# de pacientes cubiertos por un régimen**

#### **Todos los pacientes con susceptibilidades conocidas o supuestas**

Se realizó estratificación de los pacientes de acuerdo con variables clínicas relevantes para determinar la cobertura de tratamiento en cada grupo, estratificando a los pacientes según infección adquirida en la comunidad (IAC) o asociada a la atención en salud (IAAS), el compromiso de la víscera comprometida (peritonitis primaria, secundaria, peritonitis terciaria, grave o severa), y el riesgo de muerte alto (RA) o bajo (RB).

#### **Análisis estadístico**

El cálculo del porcentaje de cobertura de tratamiento empírico se realizó en el paquete estadístico STATA versión 15 (StataCorp LLC). Se obtuvieron frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, para la descripción de pacientes y categorización de resistencia de los aislados, así como medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con el supuesto de normalidad de los datos.

#### **ASPECTOS ETICOS**

El protocolo de investigación se acogió a la Resolución 8430 de 1993 (octubre 4) de la República de Colombia, las pautas *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS, Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas) y las pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Etica del Hospital General de Medellín mediante acta Ethics Committee of the Hospital General de Medellín by act 07-I + D + i-HGM-07-11072019

## RESULTADOS

### CAPÍTULO 1.

En este capítulo se presentarán los resultados correspondientes al objetivo 1 y 2 del trabajo de grado, sobre la descripción de las características clínicas y demográficas de la población de estudio y la etiología y perfil de sensibilidad de los patógenos aislados, respectivamente. Se presenta en el formato artículo que será sometido a publicación.

#### **Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con infección intraabdominal complicada.**

##### **Introducción.**

La infección intra-abdominal (IIA) está constituida por varios grupos de procesos intra y retroperitoneales incluidas las infecciones no complicadas, en las que el suceso se limita al órgano de origen y no involucra el peritoneo (apendicitis, diverticulitis, colecistitis, etc.) [1–3] y las infecciones complicadas se refieren al proceso infeccioso que avanza más allá de sus límites, llegando hasta el compartimento peritoneal [2,4,5]. Estas infecciones son producidas por bacterias endógenas, aerobias, anaerobias estrictos (*Bacteroides fragilis*) gram-positivas (*Enterococcus* spp.) y gram-negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.) son los patógenos predominantes de la microbiota gastrointestinal. Aunque se ha establecido que la microbiología de la IIA puede variar según el origen de la infección [6–8].

Las IIAs pueden adquirirse en la comunidad (IIAc-AC) o durante la estancia hospitalaria (IIAc-AH). La IIAc-AC se refiere al inicio de la infección intraabdominal en un ambiente extrahospitalario, ésta es la más frecuente y representa el 23% de las consultas médicas por dolor abdominal [9,10]. La infección de origen intrahospitalario (IIAc-AH), es la que inicia en el hospital después de las 48 horas del ingreso del paciente, es decir se da en la estancia hospitalaria, y puede ocurrir hasta 30 días después del alta o en un postoperatorio inmediato [9,10]. Las IIAc-AH condicionan el incremento de la morbilidad y la mortalidad [7,11,12] y por ende, aumentan el costo social de los años de vida potencialmente perdidos y de los años de vida saludable perdidos por muerte prematura o vividos con mala calidad por secuelas o discapacidades, a lo que se le suma el incremento de los días de hospitalización, los costos y gastos para las instituciones hospitalarias [7,12,13].

Por otra parte, los microorganismos adquiridos en el hospital se convierten en una amenaza debido a la poca respuesta al tratamiento antimicrobiano inicial, ya que en general las bacterias presentan una mayor resistencia a los antibióticos. Entre estas, se destacan las especies de *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Candida* [4,11,12]. En las IIAc, se han encontrado enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), bacilos gram negativos productores de carbapenemasas,

estafilococos resistentes a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina, siendo la producción de BLEE el mecanismo mas frecuente [6,11,14,15]. En Estados Unidos el 16.2% de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* es BLEE positiva, para *Escherichia coli* el porcentaje es de 8.9%, en España es del 16.3% y 9.5% respectivamente [11,16]. En Latino América el dato es aún mas alto para *K. pneumoniae* siendo de 41.9% sin dato para *E. coli* [15] En Colombia el estudio de la Dra, Vallejo y cols, que es el unico estudio multicéntrico con datos de infecciones adquiridas en la comunidad reporta un porcentaje de *E. coli* productora de BLEE de 6% [17] En Antioquia, según el grupo germen *E. coli* tiene un porcentaje de producción de BLEE que va del 11.9% al 19.1% y para *K. pneumoniae* de 17.7 a 21.3%, dependiendo de si el paciente fue internado en UCI, servicios de hospitalización o urgencias [18]

Con el fin de contribuir al conocimiento de la epidemiología de la IIAC en el país, el objetivo de este trabajo es describir el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con IIAC complicada, incluyendo la morbimortalidad de la infección, así como la etiología y los perfiles de sensibilidad de los patógenos aislados.

## **Metodología.**

**Sitio y tipo de estudio.** Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal en el Hospital General de Medellín (HGM) entre enero de 2015 a diciembre de 2019. El HGM es una institución de tercer nivel de atención, que cuenta con 442 camas en el servicio de hospitalización, presta servicios de cuidados intermedios, y cuidado crítico de adultos, pediátrico y neonatal. Para el año 2019 atendieron 75.259 usuarios, con un total de 22.980 egresos hospitalarios, un porcentaje de ocupación del 94,20% y un promedio de días estancia de 7,43 [7].

**Población de estudio.** Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron al servicio de hospitalización entre enero de 2015 a diciembre de 2019 que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: (i) edad  $\geq 15$  años, (ii) diagnóstico de egreso relacionado a la infección intraabdominal (IIA) de acuerdo con los códigos de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) y (iii) resultados de cultivo para aerobios y pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Se excluyeron aquellos pacientes con infecciones ginecológicas, del tracto genitourinario, infecciones de sitio operatorio, y pacientes con información incompleta del reporte microbiológico.

**Recolección de la información de pacientes.** Se utilizó la historia clínica como fuente primaria de información. Se diseñó un formulario y un instructivo para la recolección de datos de los pacientes. Se recolectó información sobre las características sociodemográficas,

antecedentes clínicos de los pacientes, presencia de comorbilidades y características de la infección como tipo de diagnóstico, clasificación de acuerdo con el compromiso de la infección abdominal según la severidad de la víscera comprometida y a la presencia de colecciones o el compromiso del peritoneo en peritonitis primaria, secundaria o terciaria, localización de la infección, clasificación de la infección según localización y gravedad de la misma en foco removible, foco leve, infección moderada e infección grave, riesgo de muerte alto o bajo, tipo de episodio de la infección, tratamiento antibiótico empírico y dirigido, tratamiento quirúrgico y evolución al momento del alta hospitalaria (mejoría, curación, paciente remitido, hospitalizado en casa o muerte). Así mismo, se recolectó información sobre episodios adicionales de infección (recaída, recidiva o reinfección), incluyendo el seguimiento de las variables de información general de la hospitalización e información de la infección. Adicionalmente, se evaluó la presencia de un tratamiento empírico y dirigido adecuado como cefazolina y carbapenémicos. Se definió la IIA de origen hospitalario (IAAS) como aquella que inicia en el hospital después de las 48 horas del ingreso del paciente y hasta 30 días después del alta hospitalaria y de origen comunitario (IAC) como aquella que inicia en un ambiente extrahospitalario [4].

**Recolección de la información microbiológica.** La información microbiológica fue obtenida a partir de los registros del laboratorio de microbiología en WHONET. Se recolectó la información sobre la especie aislada, la concentración inhibitoria mínima (CIM) a los diferentes antibióticos evaluados, y los resultados de las pruebas de sensibilidad especiales realizadas, como la prueba de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), y pruebas para detección de carbapenemasas (prueba de Hodge modificada, prueba de inactivación de carbapenémicos, pruebas de doble disco con EDTA y ácido bórico). Se analizaron las categorías interpretativas de acuerdo con las recomendaciones de la CLSI vigente.

**Análisis estadístico.** Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. La distribución teórica normal de las variables cuantitativas fue evaluada con la prueba Shapiro Wilk, aquellas variables con distribución normal se describieron con el promedio y la desviación estándar, de lo contrario se presentan con mediana y rango intercuartílico (RIC). El análisis se realizó en el software Stata/IC v.15.1 (StataCorp, TX, US)

## **Resultados.**

*Caracterización de la población.* Del total de 1776 pacientes identificados a partir de los registros del laboratorio con aislamientos de origen abdominal, 446 pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad y por tanto ingresaron al estudio. El 54,0% de los pacientes fueron de sexo masculino, con una mediana de edad fue de 57,5 años (RIC 36,0-70,0). En los antecedentes clínicos de los últimos seis meses se encontró que el 29,2% (n=130) estuvieron hospitalizados en sala general, el 19,5% (n=87) recibió tratamiento antimicrobiano y el

1,57% (n=7) estuvo colonizado por microorganismos productores de carbapenemasas tales fueron como *K. pneumoniae* (n=5), *E. cloacae* (n=1), *E. coli* (n=2). Con respecto a las enfermedades subyacentes el 31,2% (n=139) de los pacientes presentó hipertensión arterial al momento de admisión, seguida de alguna condición inmunosupresora (17,0%, n=76) y farmacodependencia (10,3%, n=46).

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio presentaron peritonitis secundaria (n=317, 71,1%), siendo los diagnósticos de egreso más frecuentes apendicitis aguda con peritonitis aguda generalizada (n=64, 14,3%), apendicitis aguda no especificada (n=44, 9,9%) y apendicitis aguda con absceso peritoneal (n=39, 8,7%). La IIAC fue clasificada predominantemente como moderada en un 45,1% (n=201), seguida por la infección grave en 27,1% (n=121) y leve 14,6% (n=65). Las características adicionales de los pacientes se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de los pacientes con Infección intrabdominal complicada en un hospital de tercer nivel de complejidad, Medellín, 2015-2019.

Características clínicas	IAC n=309 n (%)	IAAS n=137 n (%)	Total, Pacientes n= 446 n (%)
<b>Sociodemográficos</b>			
Edad años, mediana, IQR	55,5 (32,3-70,0)	60 (46,8-71,3)	57,5 (36,0-70,0)
Sexo Masculino	173 (55,9)	68 (49,1)	241 (54,0)
<b>Antecedentes clínicos</b>			
Características clínicas	IAC n=309 n (%)	IAS n=137 n (%)	Total, Pacientes n= 446 n (%)
Hospitalización en sala general en los últimos seis meses	57 (18,5)	73 (53,3)	130 (29,2)
Cirugía previa en los últimos seis meses	40 (29,2)	23 (74,4)	63 (14,1)
Uso previo de antifúngicos	3 (2,2)	1 (0,3)	4 (0,9)
Colonización previa	7 (5,1)	3 (1)	10 (2,2)
Uso previo de antimicrobianos	44 (14,2)	43 (31,4)	87 (19,5)
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión	95 (30,7)	44 (32,1)	139 (31,2)
Condición Inmunosupresora	34 (11,0)	42 (30,7)	76 (17,0)
Farmacodependencia	36 (11,7)	10 (7,3)	46 (10,3)
Paciente desnutrido	19 (6,2)	18 (13,4)	37 (8,3)
Enfermedad renal	23 (7,5)	18 (13,5)	41 (9,2)
Enfermedad respiratoria	22 (7,2)	12 (8,7)	34 (7,6)
Diabetes tipo 1	18 (5,9)	9 (6,3)	27 (6,1)
<b>Características de la infección</b>			
Días de hospitalización hasta toma de muestra, mediana (IQR)	1 (0 - 1)	6 (1 - 10)	1 (1 - 4)
Hospitalización en UCI	45 (14,6)	46 (33,6)	91 (20,4)

Apache II, mediana (IQR)	14 (7-22)	12 (7-16,7)	13 (7-20)
Porcentaje estimado de supervivencia a los 10 de años, Mediana (IQR),	77 (53,0 - 90,0)	77 (53,0 - 90,0)	77 (53,0 - 90,0)
Uso de dispositivos médicos	116 (37,5)	86 (62,8)	202 (45,3)
Dato de creatinina al momento de toma de la muestra (mg/dL)	1,1	1,0	1,0
Dato de albúmina al momento de toma de la muestra (g/dL)	2,3	2,3	2,3
Paciente colonizado con el microorganismo causante de la infección	3 (1,0)	7 (5,1)	10 (n=2,2)
<b>Diagnósticos más frecuentes</b>	<b>IAC n=309 n (%)</b>	<b>IAAS n=137 n (%)</b>	<b>Total, Pacientes n= 446 n (%)</b>
Apendicitis aguda no especificada	1 (0,9)	43 (24,3)	44 (9,9)
Apendicitis aguda con peritonitis aguda generalizada	5 (3,7)	59 (19,1)	64 (14,3)
Peritonitis aguda	15 (13,8)	21 (11,9)	36 (8,1)
Otras obstrucciones intestinales y las no especificadas	12 (11,0)	15 (8,5)	27 (6,1)
Apendicitis aguda con absceso peritoneal	6 (4,4)	33 (10,7)	39 (8,7)
Perforación del Intestino no traumática	7 (6,4)	14 (7,9)	21 (4,7)
Úlcera gástrica con perforación	10 (7,3)	22 (7,1)	32 (7,2)
Pancreatitis aguda	11 (10,1)	9 (5,1)	20 (4,5)
<b>Clasificación gravedad</b>			
Foco removible	46 (14,9)	13 (9,5)	59 (13,2)
Infección leve	50 (16,2)	15 (11,0)	65 (14,6)
Infección moderada	148 (47,9)	53 (38,7)	201 (45,1)
Infección grave	65 (21,0)	56 (40,9)	121 (27,1)
<b>Clasificación del compromiso</b>			
Peritonitis primaria	43 (13,9)	19 (13,9)	62 (13,9)
Peritonitis secundaria	238 (77,0)	79 (57,7)	317 (71,1)
Infección abdominal grave o severa	28 (9,1)	39 (28,5)	67 (15,0)
<b>Riesgo de muerte</b>			
Bajo riesgo	142 (46,0)	15 (11,0)	157 (35,2)
Alto riesgo	167 (54,1)	122 (89,1)	289 (64,8)
<b>Tratamiento Quirúrgico</b>			
Debridamiento	14 (4,5)	15 (11,0)	29 (6,5)
Laparotomía abreviada	3 (1,0)	1 (0,7)	4 (0,9)
Laparotomía exploratoria	183 (59,2)	88 (64,7)	271 (60,9)
<b>Características clínicas</b>	<b>IAC n=309 n (%)</b>	<b>IAS n=137 n (%)</b>	<b>Total, Pacientes n= 446 n (%)</b>
Infección mixta	128 (41,4)	62 (45,3)	189 (42,4)
<b>Otros episodios de infección</b>	30 (9,7)	31 (22,6)	61 (13,7)
Recaída	5 (16,8)	6 (19,4)	11 (18,0)

Reinfección	23 (76,7)	25 (80,7)	48 (78,7)
Recidiva	0,0	2 (6,7)	2 (3,3)
<b>Desenlace</b>			
Muerte	51 (16,5)	41 (29,6)	92 (20,6)
Curación	57 (18,5)	35 (25,6)	243 (54,6)
Mejoría	193 (62,5)	50 (36,5)	92 (20,6)
Remisión	6 (1,9)	6 (4,4)	12 (2,7)
Hospitalización en casa	2 (0,7)	5 (3,7)	7 (1,6)
Estancia hospitalaria, mediana (IQR)	8 (5-17)	22 (15,7-44)	11 (6-24)

### *Caracterización de la Infección intra-abdominal complicada de origen comunitario y hospitalario.*

**Características clínicas.** En el estudio el 69,3% (n=309) de los pacientes fueron clasificados como IAC y el 30,7% (n=137) como IAAS, la mediana de edad para pacientes con IAAS fue de 60 años (RIC 46,8-71,3) y de 55 años (RIC 32,3 -70,0) para pacientes con IAC. La principal comorbilidad en pacientes IAC fue la hipertensión arterial (n= 95, 30,7%), seguido de farmacodependencia con (n= 36, 11,7%), mientras que para los pacientes con IAAS, la hipertensión arterial se presentó en un (n= 44, 32,1%), seguido de condición inmunosupresora (n= 42, 30,7%).

La peritonitis secundaria fue frecuente tanto en IAC (n=238, 77,0%) como IAAS (n=79, 57,7%). De acuerdo con la gravedad, ambos grupos de pacientes presentaron clasificación moderada, seguida por infección grave y leve (Tabla 3). El 33,6% (n=46) de los pacientes con IAAS estuvieron hospitalizados en UCI, mientras que solo el 14,6% (n=45) de pacientes con IAC estuvo hospitalizado en esta unidad, la mediana del puntaje APACHE II para infección de tipo comunitaria fue de 14 (RIC 7-22) y para infección de tipo hospitalaria fue de 12 (RIC 7-16,7).

Los diagnósticos de egresos más frecuentes tanto en pacientes con IAC e IAAS fueron respectivamente apendicitis aguda con peritonitis aguda generalizada, apendicitis aguda no especificada y apendicitis aguda con absceso peritoneal (Tabla 3). El 22,6% (n=31) de los pacientes con IAAS y el 9,7% (n=30) de los pacientes con IAC presentaron un segundo episodio de infección. En referencia al tratamiento quirúrgico empleado, en ambos tipos de pacientes se realizó con mayor frecuencia laparotomía exploratoria. Las demás características clínicas se presentan en la Tabla 3.

**Evolución de la IIAC.** La mediana de estancia hospitalaria para pacientes con IAC fue de 8 días (RIC 5-17) y de hasta 22 días (RIC 15,7-44) para pacientes con IAAS. El 25,6% (n=35) de los pacientes con IAAS tuvieron como desenlace la muerte mientras que para IAC fue de

16,5% (n=51). Las características de los pacientes que presentaron un desenlace fatal se presentan en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4 Características pacientes que fallecieron

Características clínicas	IAC n= 51 n (%)	IAAS n=41 n (%)	Total Pacientes n=92 n (%)
<b>Desenlace Muerte</b>			
Edad años, mediana	74,4	62,6	69,2
Peritonitis primaria	4 (7,8)	2 (4,8)	6 (6,5)
Peritonitis secundaria	36 (70,5)	19 (46,3)	55 (59,8)
Peritonitis terciaria	11 (21,5)	20 (48,7)	31 (33,7)
Estancia en UCI	26 (51,2)	22 (52,9)	48 (52,2)
Comorbilidades	47 (92,2)	31 (75,6)	78 (84,8)
Diagnóstico de egreso			
Apendicitis aguda con peritonitis aguda generalizada	2 (33,3)	0	2 (2,2)
Úlcera gástrica con perforación	7 (13,7)	5 (12,2)	12 (13,0)
Otras obstrucciones intestinales y las no especificadas	4 (11,1)	6 (18,8)	10 (14,7)
Peritonitis aguda	7 (19,4)	6 (18,8)	13 (19,1)
Perforación del Intestino no traumática	5 (13,9)	2 (6,3)	7 (10,3)
Apache II, mediana	14 (7-22)	12 (7-16,7)	13 (7-20)
Comorbilidades	47 (92,2)	31 (75,6)	74 (84,8)
Estancia en UCI	27 (52,9)	21 (51,2)	48 (52,2)

**Tratamiento antibiótico.** Los principales antibióticos empleados en el tratamiento empírico fueron metronidazol (n=308, 69,1%) y cefazolina (n=274, 61,4%). En los pacientes con IAAS se empleó además con alta frecuencia imipenem (n=62, 49,2%) y vancomicina (n=54, 42,9%), mientras que en los pacientes con IAC se empleó principalmente imipenem (n=73, 22,8%) y ertapenem (n=77, 24,1%) El 88,3% (n=396) recibió tratamiento empírico combinado, siendo más frecuente la combinación cefazolina y metronidazol (n=23, 20,9%), seguida de la combinación cefazolina, metronidazol y ertapenem (n=19, 4,2%).

Con respecto al tratamiento antibiótico dirigido se empleó principalmente cefepime en ambos grupos de pacientes, seguidamente de ampicilina sulbactam (Tabla 5), además se encontró que en pacientes con IAC se suministró además ciprofloxacina en un 7,1% (n=22), mientras que en pacientes con IAAS fue fluconazol en el 10,2% (n=14). Los demás antibióticos se presentan en la Tabla 5

Tabla 5. Antibióticos utilizados en el tratamiento empírico y dirigido, según clasificación del sitio de adquisición de la infección.

Antibiótico	IAC n= 309 n (%)	IAAS n= 137 n (%)	Total n=446 n (%)
<b>Tratamiento Empírico</b>	<b>308 (99,7)</b>	<b>134 (97,8)</b>	<b>442 (99,1)</b>
Metronidazol	223 (69,7)	85 (67,5)	308 (69,1)
Cefazolina	206 (64,4)	68 (54,0)	274 (61,4)
Imipenem	73 (22,8)	62 (49,2)	135 (30,3)
Ertapenem	77 (24,1)	26 (20,6)	103 (23,1)
Vancomicina	40 (12,5)	54 (42,9)	94 (21,1)
Piperacilina Tazobactam	52 (16,3)	26 (20,6)	78 (17,5)
Cefepime	40 (12,5)	31 (24,6)	71 (15,9)
Meropenem	42 (13,1)	28 (22,2)	70 (15,7)
Fluconazol	27 (8,4)	21 (16,7)	48 (10,8)
Ampicilina sulbactam	25 (7,8)	20 (15,9)	45 (10,1)
Caspofungina	16 (5,2)	20 (14,6)	36 (8,1)
Ciprofloxacina	11 (3,6)	6 (4,4)	17 (3,8)
Aztreonam	5 (1,6)	4 (2,9)	9 (2,0)
<b>Tratamiento empírico apropiado</b>	<b>88 (28,7)</b>	<b>20 (14,6)</b>	<b>95 (21,3)</b>
<b>Antibiótico dirigido</b>	<b>115 (37,2)</b>	<b>76 (55,5)</b>	<b>191 (42,8)</b>
Cefepime	24 (7,8)	23 (16,8)	47 (10,5)
Ampicilina sulbactam	20 (6,5)	15 (11,0)	35 (7,9)
Ciprofloxacina	22 (7,1)	13 (9,5)	35 (7,9)
Fluconazol	15 (4,9)	14 (10,2)	29 (6,5)
Imipenem	10 (3,2)	6 (4,4)	16 (3,6)
Meropenem	8 (2,6)	6 (4,4)	14 (3,1)
Caspofungina	6 (1,9)	6 (4,4)	12 (2,7)
Cefazolina	10 (3,2)	1 (0,7)	11 (2,5)
Vancomicina	9 (2,9)	2 (1,5)	11 (2,5)
Piperacilina Tazobactam	4 (1,3)	6 (4,4)	10 (2,2)
Ertapenem	6 (1,9)	0	6 (1,4)
Aztreonam	0	1 (0,7)	1 (0,2)
<b>Tratamiento dirigido apropiado</b>	<b>275 (89,0)</b>	<b>112 (81,8)</b>	<b>387 (86,8)</b>

El tratamiento empírico fue apropiado solo en el 14,6% (n=20) de los pacientes con IAAS y 28,7% (n=88) de los pacientes con IAC. Con respecto al tratamiento dirigido, se observó un tratamiento apropiado en 81,8% (n=112) en IAAS y 89,0% (n=275) en IAC. Las características de la clasificación del compromiso y el desenlace en los pacientes que recibieron tratamiento apropiado se presentan en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** Es importante resaltar, que los pacientes con peritonitis terciaria recibieron en menor frecuencia un tratamiento empírico y dirigido apropiado, dado que estos pacientes presentaron una alta frecuencia de etiología fúngica, pero no recibieron inicialmente tratamiento antifúngico

Tabla 6 Tratamiento empírico y dirigido

Clasificación	Tratamiento empírico apropiado n=95 n (%)	Tratamiento dirigido apropiado n=387 n (%)
Peritonitis primaria	16 (27,1)	58 (93,6)
Peritonitis secundaria	85 (27,0)	280 (88,3)
Peritonitis terciaria	7 (10,5)	49 (73,1)
Riesgo de muerte bajo	45 (29,0)	150 (95,5)
Riesgo de muerte Alto	63 (22,0)	237 (82,0)
<b>Desenlace</b>		
Curación	18 (19,6)	75 (81,5)
Mejoría	58 (23,9)	218 (89,7)
Muerte	15 (16,3)	79 (85,9)
Remisión	3 (25,0)	8 (66,7)
Hospitalización en casa	1 (14,3)	7 (100,0)

**Etiología.** En total, incluyendo etiología bacteriana y fúngica se aislaron 686 agentes. Entre estos se presentaron en su orden los bacilos gram-negativos (n=484, 70,6%), cocos gram-positivos (n=125, 18,2%), y especies de *Candida* (n= 77, 11,2%). El 42,4% (n=189) de los pacientes presentó infecciones mixtas. Estas fueron causadas principalmente por dos (n=151, 33,9%) y tres (n=34, 7,6%) microorganismos.

En la IAC predominó *Escherichia coli* (n=192, 60,5%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (n=43, 13,5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (n=39, 12,2%); mientras que, en la IAAS, además de encontrarse *Escherichia coli* (n=54, 42,3%) y *Klebsiella pneumoniae* (n=20, 14,6%), se encontró *Enterococcus faecalis* (n=24, 16,8%). Con respecto al aislamiento de hongos en la IAC se encontró en mayor porcentaje *C. albicans* (n=30, 9,0%), *C. tropicalis* (n=4, 1,6%) y *C. glabrata* (n=5, 1,6%). En IAAS se encontró además *C. albicans* (n=19, 15,3%), *C. tropicalis* (n=8, 5,1%) y *C. glabrata* (n=4, 2,9%). En la Figura 1 se describen los microorganismos aislados.

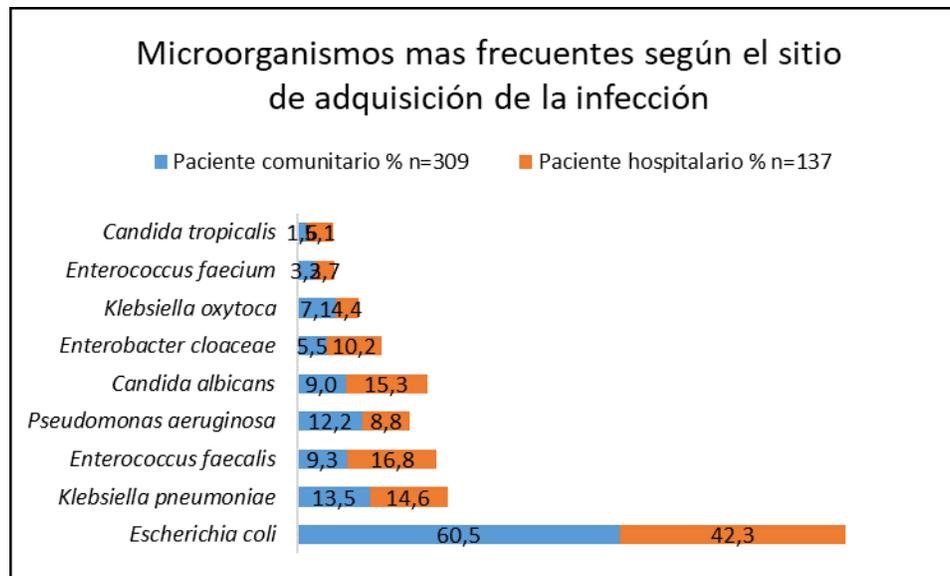


Figura 1 Microorganismos aislados con mayor frecuencia según el sitio de adquisición de la infección intrabdominal.

### Sensibilidad a los antimicrobianos

**Bacilos gram-negativos.** *Escherichia coli* presentó un alto porcentaje de sensibilidad a los diferentes grupos de antibióticos evaluados, incluyendo cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglicósidos y tigeciclina. Presentó una baja sensibilidad a ampicilina/sulbactam, ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol. *Klebsiella pneumoniae* presentó porcentajes más bajos de sensibilidad a los betalactámicos, con una sensibilidad a carbapenémicos entre 80% y 90%, pero con una alta sensibilidad a aminoglicósidos (97,6% – 100%). Las demás especies de *Klebsiella*, presentaron una alta sensibilidad a carbapenémicos (100%), y menor sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos. Con respecto a *E. cloacae*, la sensibilidad a carbapenémicos varió entre el 82,2% y 87,5%. En *P. aeruginosa* se observó también una alta sensibilidad a ceftazidima y piperacilina-tazobactam (92,1% y 91,9% respectivamente), y la sensibilidad a carbapenémicos varió entre 76,9% y 87,3% (Tabla 7).

Con respecto a la presencia de betalactamasas de espectro extendido se encontró que, un 7,8% (n=5) de aislados de *K. pneumoniae*, 9,1%(n=3) de *K. oxytoca* y 8,1% (n=20) de *E. coli* presentaron este mecanismo de resistencia. Adicionalmente, se identificaron carbapenemasas tipo serina en aislados de *K. pneumoniae* (n=4), *E. coli* (n=1) y *E. cloacae* (n=1). Así mismo, se encontraron metalobetalactamasas en dos aislados, uno de *E. coli* y uno de *K. pneumoniae*.

**Cocos gram-positivos.** Los aislados de *E. faecalis* presentaron una alta sensibilidad a penicilina (98,5%), ampicilina (98,5%), vancomicina (98,5%) y linezolid (98,5%). Por otro lado, *E. faecium* tuvo una sensibilidad a penicilina del 41,9% y a ampicilina del 58,1%. La

sensibilidad de esta especie a la vancomicina fue del 90,3%. En el caso de *S. aureus*, se encontró resistencia a metilicina en el 60% de los aislados.

**Hongos.** *Candida albicans* tuvo un 98.5% de sensibilidad a caspofungina y micafungina. *Cándida glabrata* tuvo un 80.0% de sensibilidad solo a caspofungina, mientras que *Cándida tropicalis* tuvo un 100% de sensibilidad a este antibiótico y a micafungina.

El informe de sensibilidad a los diferentes grupos de antibióticos en cada grupo de agentes se presenta en la Tabla 7; **Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 7. Informe de sensibilidad acumulado de los microorganismos aislados en infección intraabdominal.

<b>Gram-negativos</b>	<b>n</b>	<b>AMP</b>	<b>CZO</b>	<b>SAM</b>	<b>CAZ</b>	<b>TZP</b>	<b>ATM</b>	<b>TGC</b>	<b>SXT</b>	<b>GEN</b>	<b>AMK</b>	<b>ETP</b>	<b>IPM</b>	<b>MEM</b>	<b>DOR</b>	<b>CRO</b>	<b>FEP</b>	<b>CIP</b>
<i>Citrobacter freundii</i>	10	-	-	-	-	100,0	100,0	70,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	48	-	-	-	-	80,5	75,6	31,9	92,7	89,6	100,0	82,2	87,5	87,5	87,5	-	83,3	77,1
<i>Escherichia coli</i>	271	49,8	41,8	48,0	93,7	90,3	92,3	98,9	60,7	91,1	100,0	98,5	98,5	98,5	98,5	87,8	96,3	77,5
<i>Klebsiella aerogenes</i>	9	-	-	-	-	100,0	100,0	44,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	88,9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	33	-	45,8	60,6	90,9	81,8	84,9	100,0	87,5	96,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	87,9	93,9	87,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	86	-	37,5	62,8	77,9	74,4	70,9	68,6	85,3	96,5	100,0	87,2	86,1	85,9	86,1	69,8	77,9	89,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	63	-	-	-	92,1	91,9	89,7	-	-	87,3	98,4	-	82,7	87,3	76,9	-	95,2	80,0
<b>Gram-positivos</b>	<b>n</b>	<b>AMP</b>	<b>PEN</b>	<b>OXA</b>	<b>VAN</b>	<b>ERY</b>	<b>CLI</b>	<b>DAP</b>	<b>LNZ</b>	<b>SXT</b>								
<i>Enterococcus faecalis</i>	65	98,5	98,5	-	98,5	-	-	82,4	98,5	-								
<i>Enterococcus faecium</i>	31	58,1	41,9	-	90,3	-	-	-	96,8	-								
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	60,0	0,0	60,0	100,0	40,0	75,0	100,0	100,0	100,0								
Genero <i>Staphylococcus</i>	8	27,8	0,0	27,8	100,0	44,4	56,3	100,0	100,0	72,2								
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	18	88,9	94,4	-	100,0	92,9	66,7	-	100,0	-								
<b>Candida spp.</b>	<b>N</b>	<b>CAS</b>	<b>FLU</b>	<b>VOR</b>	<b>MIF</b>													
<i>Candida albicans</i>	67	98,5	94,0	93,9	98,5													
<i>Candida glabrata</i>	10	80,0	-	-	-													
<i>Candida tropicalis</i>	30	100,0	96,7	96,7	100,0													

## Discusión.

El conocimiento de los agentes etiológicos y sus patrones de resistencia en el contexto hospitalario específico son fundamentales para el establecimiento de un adecuado tratamiento antibiótico de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades de especialidades médicas a nivel internacional [2,10]. En la población de estudio se encontró *E. coli* como el microorganismo más frecuente, seguido de *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* y *C. albicans*, similar a reportes previos en estudios en Latinoamérica, Europa y países asiáticos [4–6,16]. En varios trabajos se ha reportado que las infecciones por especies de *Enterococcus* son más frecuentes en IAAS [4,5,11], de acuerdo con lo anterior en este estudio se encontró *E. faecalis* como el segundo microorganismo más frecuente, después de *E. coli* en este tipo de infecciones. La alta frecuencia de especies *Candida* evidencia que los pacientes más graves suelen estar infectados por esta levadura, esto se puede deber a que este género hace parte de la microbiota normal pero una vez que se altera el sistema inmune pasa a ser un patógeno, además, la mejoría en los procedimientos clínicos para identificar este microorganismo como causa importante de infección nosocomial, hace que las infecciones por *Candida* vayan en aumento [5,19,20]. Aunque *Candida albicans* es una de las causas más comunes de infección en pacientes críticos, las especies no-*albicans* han incrementado recientemente [4,5,8,21], como se encontró en este estudio, donde se encontraron 17 aislados de *C. tropicalis*, superado estrechamente por 20 aislados de *C. albicans*.

Con respecto a la sensibilidad de los aislados en el primer episodio de infección se observó una baja frecuencia de BLEEs. *E. coli* presentó una frecuencia de 8,10% (n= 20) y *K. pneumoniae* de 7,80% (n=5) de BLEEs. Otros estudios han reportado en *E. coli* una frecuencia de BLEE desde el 4,00% hasta el 36,00% dependiendo de la región [4,5,14–16]. En el caso de *K. pneumoniae* el 41,99% (n=409) de los aislados recolectados en el estudio SMART de Latinoamérica fueron productores de BLEEs [22]. Por otra parte, se ha reportado que el 1,56% (n=7) de aislamientos productores de carbapenemasas en el estudio CIAOW, entre ellos dos aislados de *P. aeruginosa* y cinco de *K. pneumoniae* [4]

Para las especies de *Enterobacter* (n=40), se encontró una alta sensibilidad a piperacilina tazobactam (87,20%), dato superior al reportado en estudios internacionales, donde la mayor sensibilidad encontrada fue del 82,20% en el estudio SMART en España [16]. En *P. aeruginosa* (n=51) se observó una alta sensibilidad a piperacilina-tazobactam, ceftazidima y cefepime y carbapenémicos, comparado con otros estudios internacionales [14–16]. No se encontró ningún aislado de *E. faecalis* (n=54) resistente a glicopéptidos o a ampicilina, mientras que en *E. faecium* la sensibilidad a ampicilina fue del 75,00% (n=15) y a vancomicina del 95,00% (n=19). En el estudio CIAOW [4], se encontró 2,96% de aislados de *E. faecalis* (n=169) resistentes a glicopéptidos y 8,82% de *E. faecium* (n=68).

Con respecto a las especies de *Candida*, se obtuvo una alta sensibilidad a caspofungina, fluzconazol, micafungina y voriconazol, encontrando los valores más bajos para fluconazol y voriconazol con 92,30 (n= 60) y 92,40% (n=61) de sensibilidad. Para *C. albicans*, la sensibilidad a fluconazol fue de 95,7% (n=45) y para voriconazol fue de 97,8% (n=45). De forma similar en el estudio de la CIAOW [4], donde se obtuvieron 90 aislados de *C. albicans* y 27 aislados clasificados como *Candida* no *albicans*, se encontró baja resistencia a fluconazol, dos aislados de *C. albicans* (2,22%) y tres *Candidas* no *albicans* (11,1%).

Los pacientes fueron en su mayoría hombres que presentaron al menos una comorbilidad, fueron diagnosticados al momento del ingreso hospitalario principalmente con IAC, y en la mayoría de las características demográficas coincidieron con los pacientes reportados en el estudio multicéntrico CIAOW (*Complicated intra-abdominal infections world wide observational study*) [4] donde el 59% de los pacientes eran hombres que al momento del diagnóstico los pacientes se vieron afectados por peritonitis generalizada o sufrieron peritonitis localizada o abscesos. Así mismo, en el presente estudio predominó la apendicitis aguda con peritonitis generalizada, apendicitis aguda con absceso peritoneal, perforación intestinal y pancreatitis, así como las infecciones de alto riesgo, contrario a los resultados de Vallejo y cols [17], donde reportaron infecciones adquiridas en la comunidad (IAC) predominando la apendicitis y peritonitis. En general se observa una mayor frecuencia de antecedentes clínicos, como hospitalización, cirugía y uso previo de antimicrobianos en pacientes con IAAS, lo que concuerda con una mayor frecuencia de colonización de este grupo de pacientes (5.1% IAAS vs 1.0% IAC), así mismo presentaron también una mayor frecuencia de infección grave (40.9%). Aproximadamente el 31% de los pacientes presentaron IAAS, dato evidentemente mayor al 13,3% obtenido en el estudio CIAOW [4,5], qué puede deberse a las características de la población estudiada y al tamaño de la muestra obtenida en este último.

La mortalidad observada en el estudio fue del 16,5% en pacientes con IAC, cercano al porcentaje de mortalidad del 15,1% reportado en un estudio multicéntrico realizado previamente en Colombia en una población similar [17]. En pacientes con IAAS la mortalidad encontrada (25,5%), fue un poco mayor con respecto al estudio de Maseda y cols., donde se encontró una mortalidad del 23,1% en esta población [12]. Es importante anotar que las características de las poblaciones de estudio fueron ligeramente diferentes, encontrándose a la población asociada con IAAS presentando un cuadro de apendicitis aguda con peritonitis generalizada entre otras cargas de enfermedad y mayores complicaciones, mientras que en el estudio de Maseda y cols [12]. la mayoría presentó peritonitis generalizada. Así mismo, el manejo antimicrobiano diferencial puede ser un factor determinante en el manejo de las complicaciones y su desenlace. La mortalidad general fue de 19,3%, menor a la mortalidad del 29,3% reportada en pacientes críticos con IIAc [7].

Desde la sociedad de infecciones quirúrgica y sus contribuciones acerca del manejo de la infección intraabdominal recomiendan la realización de cultivos de líquido peritoneal con el fin de que la información oriente la selección de la terapia antimicrobiana empírica, de igual manera resalta el uso de regímenes antimicrobianos que tengan una actividad contra Enterobacterias gramnegativas, grampositivas, cocos, y anaerobios [2,9,10]. El principal tratamiento empírico en el grupo de pacientes incluidos en el estudio fue el metronidazol y la cefazolina. El uso de metronidazol es importante para el cubrimiento de anaerobios; sin embargo, el tipo de patógenos aislados en esta población (principalmente *E. coli* y *K. pneumoniae*), sugieren que la cefazolina puede no ser una buena opción terapéutica empírica. La cefazolina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes con enfermedad del tracto biliar, pero no para el manejo de IIAc [10]. además la IDSA recomienda cefepime más metronidazol para el tratamiento empírico de pacientes con IIAc debido a su potente actividad anti-pseudomonas [2,9,10]. La terapia dirigida se realizó principalmente con cefepime, como resultado de la baja frecuencia de BLEEs y carbapenemasas. Otros estudios han evaluado la utilidad de antibióticos para el tratamiento empírico de la IIAc, encontrando una eficacia equivalente (o en algunos casos no-inferior) en el uso de carbapenémicos, piperacilina-tazobactam, ceftozolone-tazobactam, ceftazidime-avibactam y tigeciclina [9,21,23]

El presente estudio presentó varias limitaciones. La identificación de los pacientes con infección intraabdominal dependió del diagnóstico de egreso consignado en la historia clínica, la positividad de cultivos y pruebas de sensibilidad, en este sentido no fue posible analizar los datos de 38 pacientes, por falta de historia clínica o datos de cultivo/sensibilidad, lo que podría variar los resultados del estudio. Esta investigación solo se realizó en un hospital de tercer nivel de complejidad de la ciudad, y por tanto los resultados encontrados son específicos del contexto hospitalario donde se realizó la investigación y no podrían ser extrapolados a otras instituciones de la ciudad. Las sensibilidades encontradas en las levaduras no fueron verificadas, por lo cual las resistencias reportadas pueden estar sobreestimadas al no ser el sistema vitek2 el método de referencia. Y finalmente, en algunas especies bacterianas se obtuvieron menos de 30 aislados, lo que dificulta la interpretación de los hallazgos de sensibilidad con un número tan limitado. Sin embargo, varios estudios han sido publicados con pocos aislados considerando que pueden ser los únicos datos disponibles

## **Conclusiones**

El perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con infección intraabdominal complicada mostró que la población afectada es generalmente adultos mayores, que presentan algunas comorbilidades como hipertensión y condiciones inmunosupresoras. Así mismo, se encontró que los pacientes con IAAS presentan con mayor frecuencia antecedentes clínicos, como hospitalización y cirugías previas.

La mayoría de la población estudiada presentó peritonitis secundaria, tanto en IAC e IAAS, y el principal diagnóstico fue apendicitis aguda con peritonitis generalizada. De igual manera la mayoría de infecciones fueron clasificadas como moderadas en IAC y graves en IAAS. La población se consideró en su mayoría de alto riesgo de muerte tanto en IAAS como en IAC, y la mortalidad observada en toda la población fue de 19.3%, siendo mayor en pacientes con IAAS (25.5%).

Predominó *E. coli* y *K. pneumoniae* tanto en IAC como en IAAS, con baja frecuencia de BLEEs y carbapenemasas, por lo que es importante considerar este perfil en la elección del tratamiento empírico. Se resalta también la importancia de especies de *Candida* como uno de los cinco primeros agentes involucrados en IAAS.

En conclusión, conocer el perfil clínico epidemiológico de los pacientes, así como los agentes etiológicos y su perfil de sensibilidad, podrá contribuir a orientar las guías de tratamiento para pacientes con infección intraabdominal complicada. Esto permitirá orientar el tratamiento antibiótico y contribuir a la disminución de la estancia hospitalaria, las complicaciones y la mortalidad.

## REFERENCIAS

1. Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2011;6(1):7. Available from: <http://www.wjes.org/content/6/1/7>
2. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffl WL, Boermeester MA, et al. Management of intra-abdominal infections: Recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg*. 2017;12(1):1–31.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Livingstone C, John W, McBride H. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th edition [Internet]. 8th ed. Gerald L. Mandell RD, editor. 2016 [cited 2018 May 12]. Available from: [http://www.publish.csiro.au/SH/pdf/SHv7n2\\_BR3](http://www.publish.csiro.au/SH/pdf/SHv7n2_BR3)
4. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide : the definitive data of the CIAOW Study. 2014;1–10.
5. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, van Goor H, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: A comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg*. 2012;7(1):1–9.

6. Hawser S, Hoban DJ, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach D, Hackel M, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of Gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010–2011. *J Chemother* [Internet]. 2015 Apr 18 [cited 2018 Jun 8];27(2):67–73. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1973947814Y.0000000164>
7. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Brown BC, Lange D De, et al. Epidemiology of intra - abdominal infection and sepsis in critically ill patients : “ AbSeS ”, a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. 2019;1703–17.
8. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, Ansaloni L, Coccolini F, Tranà C, et al. The challenge of antimicrobial resistance in managing intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(3):213–20.
9. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1).
10. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold K a, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;50(2):133–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034345>
11. Zalacain M, Biedenbach DJ, Badal RE, Young K, Motyl M, Sahm DF. Pathogen Prevalence and Antimicrobial Susceptibility among Enterobacteriaceae Causing Hospital-associated Intra-abdominal Infections in Adults in the United States (2012-2013). *Clin Ther* [Internet]. 2016;38(6):1510–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.04.035>
12. Garcı C, Picatto P, Pela E, Id EM, Solera- J, Ojeda-betancur N, et al. Critically ill patients with community-onset intraabdominal infections : Influence of healthcare exposure on resistance rates and mortality. 2019;1–12.
13. Chong YP, Bae IG, Lee SR, Chung JW, Jun JB, Choo EJ, et al. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for patients with community-onset complicated intra-abdominal infections. *PLoS One*. 2015;10(4):1–11.
14. Ponce-de-leon A, Rodrı E. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary-tract infections in Mexico from 2009 to

- 2015 : Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends. 2018;1–13.
15. Karlowsky JA, Hoban DJ, Hackel MA, Lob SH, Sahn DF. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Asia – Pacific countries : SMART 2013 – 2015. 2017;61–9.
  16. Rafael Cantón, Elena Loza, Javier Aznar, Rubén Barrón-Adúriz, Jorge Calvo, F. Javier Castillo, Emilia Cercenado, Ramón Cisterna, Fernando González-Romo, José Luis LópezHontangas, Ana Isabel SuárezBarrenechea FT, Brian Molloy, Diego López-Mendoza. Antimicrobial susceptibility trends and evolution of isolates with extended spectrum  $\beta$ -lactamases among Gram-negative organisms recovered during the SMART study in Spain (2011-2015) [Internet]. Madrid, España; 2018 [cited 2018 Oct 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159370/pdf/revespquimioter-31-136.pdf>
  17. Vallejo M, Cuesta DP, Flórez LE, Correa A, Llanos CE, Isaza B, et al. Características clínicas y microbiológicas de la infección intra-abdominal complicada en Colombia: un estudio multicéntrico. Rev Chil infectología [Internet]. 2016;33(3):261–7. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182016000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  18. Grupo Germen. Vigilancia de la Resistencia a los antibióticos en instituciones hospitalarias y sus laboratorios clínicos en el Valle de Aburra, año 2017. Medellín; 2018.
  19. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer N, Simmons RL, et al. Intra-Abdominal Candidiasis : The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. 2016;1–13.
  20. Chin VK, Lee TY, Rusliza B, Chong PP. Dissecting candida albicans infection from the perspective of c. Albicans virulence and omics approaches on host–pathogen interaction: A review. Int J Mol Sci. 2016;17(10).
  21. Perrone G, Sartelli M, Mario G, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Abu-Zidan FM, et al. Management of intra-abdominal-infections: 2017 World Society of Emergency Surgery guidelines summary focused on remote areas and low-income nations. Int J Infect Dis. 2020;99:140–8.

22. Sahm DF. Resistance among Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Latin American countries : SMART 2013 – 2015. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2017;(x x):2013–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.03.006>
23. Farmer D, Tessier JM, Sanders JM, Sawyer RG, Rotstein OD, Dellinger EP, et al. Age and its impact on outcomes with intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(2):77–82.

## CAPÍTULO 2:

En este capítulo se presentarán los resultados correspondientes al objetivo 3 del trabajo de grado, sobre la cobertura del tratamiento empírico en infecciones intraabdominales. Se presenta en el formato artículo que será sometido a publicación.

### **Coverage of antimicrobial empirical treatment in complicated intraabdominal infection in adult patients admitted in a tertiary care hospital in Medellín, Colombia**

#### **Introduction**

Intra-abdominal infections (IAI) are a major cause of morbidity and are often associated with a poor prognosis, particularly in high-risk patients [1–3]. The incidence of complicated Intra-Abdominal Infection (cIAI) has been estimated at 2.3 per 10,000 patient-years, and its mortality is estimated at 10.5% worldwide. A previous study identified as predictors for mortality older age, intestinal perforation, admission to the ICU, immunosuppression, and delayed initial intervention [4, 5]. It has been reported that administration of antibiotic therapy after 24 hours of symptom onset is associated with increased hospital mortality [6–8], but also with increased risk of clinical failure, longer hospital stays, and high hospitalization costs [6, 9, 10].

The etiology of cIAI can vary depending on the organ involved, previous contact with the health system, and previous use of antimicrobials. In community-acquired infections (CA-IAI), enterobacteria such as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* as well as gram-positive cocci, such as *Enterococcus faecalis* are frequently detected [4, 5]. In healthcare-acquired infections (HA-IAI), higher frequency of *E. faecalis*, *E. faecium*, *Candida*, and *Pseudomonas* species are found than in CA-IAI [11, 12]. The antimicrobial resistance profile can also vary depending on the cIAI classification. Although resistance is more common in HA-IAI, the presence of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria (ESBL), carbapenemase-producing gram-negative bacilli, methicillin-resistant staphylococci, and vancomycin-resistant enterococci has also been reported in CA-IAI, with ESBL production being the most frequent mechanism [13–15].

In addition to the acquisition site, further patient's characteristics such as age, the presence of comorbidities, immunosuppression, and the source of infection are associated with the presence of certain pathogens and/or particular susceptibility profiles [16–18], and thus, the selection of an appropriate empirical antibiotic regimen should consider these patient's characteristics [19–21]. Still, hospitals usually depend on the cumulative antibiogram analysis to guide empiric treatment of infectious syndromes, which have the limitation of only include microbiology data and consequently lacks patient's clinical information necessary to become a good indicator to guide the choice of empirical treatment [22, 23].

Recently, the *Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibiogram (WISCA)* which combines microbiology data with patient's clinical classification was developed [24–26]. WISCA has the advantage to determine the coverage of infection for a particular syndrome accounting for the clinical characteristics of the patients and the polymicrobial nature of infections, facilitating the analysis of coverage for monotherapy or combined therapy. The implementation of this methodology has made it possible to establish treatment recommendations for urinary tract infection [22], ventilator-associated pneumonia (VAP), and catheter-related bloodstream infection (CRBSI) [27], increasing the coverage of empirical treatment used routinely up to 56.0% [22].

This study aimed to determine the coverage of empirical therapy in cIAI in adult patients attended in a tertiary care hospital of Medellín, Colombia. The hospital guideline is based on clinical evidence without taking into account local epidemiology, affecting the morbidity and mortality of the cIAI. The implementation of WISCA methodology showed to be useful to select the empirical therapy with the highest potential effectiveness and the least impact on the removal of microbiota and selection of resistant bacteria. The evaluation of the empirical therapy coverage has contributed to adjust the hospital treatment guidelines, improve the use of antibiotics, and reduce the risk of clinical failure and mortality in IAI patients [22, 23, 27].

## **Materials and Methods**

**Study site and population.** A retrospective descriptive study was carried out in a tertiary care hospital, high complexity hospital, with 442 beds. All patients admitted to the hospital between January 2015 and December 2019 who had a final diagnosis consistent with cIAI were eligible for study participation.

*The inclusion criteria were:* patients older than 15 years with a diagnosis of cIAI based on ICD-10 codes with an indication of surgical treatment or drainage by percutaneous methods guided by images, with a sample collected in the operating room for a microbiological culture of the infection site before the start of treatment. ICD-10 codes include diagnosis of acute appendicitis with generalized acute peritonitis, unspecified acute appendicitis, acute peritonitis, other and unspecified obstructions, acute appendicitis with peritoneal abscess, non-perforated bowel, traumatic, gastric ulcer with perforation, acute pancreatitis, among others.

*Exclusion criteria* were diagnosis related to the urinary tract, genital, intraluminal infections of the digestive tract, non-abdominal diagnoses, surgical site infection, patients with chronic renal failure on dialysis, infections with an unknown source, as well as diagnoses with incomplete microbiological report or incomplete data in the clinical history.

*Patient clinical information.*

Sociodemographic data, infection characteristics, comorbidities, and previous clinical history were retrieved from clinical records. Variables collected included information on age, sex, general hospitalization (previous hospitalizations, ICU stay, previous surgery, antibiotic treatment), presence of invasive medical devices, immunosuppressive conditions, presence of comorbidities, and clinical diagnosis. We also retrieved information on the current hospitalization, including ward (ICU or general hospitalization), APACHE score, surgical procedures performed to control the source of infection, reinfections, and outcomes.

In addition, we obtained information on empirical treatment, defined as the treatment given at the time of clinical diagnosis of the infection, and targeted treatment defined as the treatment prescribed after the susceptibility results were reported. Appropriate and empirical antimicrobial treatment was defined as any antimicrobial treatment including at least one antimicrobial agent to which all the isolates recovered in a patient were susceptible.

Each patient was classified based on the site of acquisition (CA-IAI or HA-IAI), type of infection (primary, secondary and tertiary peritonitis), and risk of death (high or low) based on the definition of the cIAI management guide [20]. Detailed definitions are presented in Supplementary Material.

*Microbiological data collection.*

Isolate's identification and susceptibility profile carried out in the Vitek®2 system was obtained from the microbiology laboratory records. MICs were exported using the WHONET software in a flat file, and the interpretative categorization was performed according to current CLSI guidelines or ECUAST when clinical breakpoints were not available in CLSI [28, 29]. We also analyzed the results of susceptibility tests evaluating the presence of ESBL and carbapenemases by phenotypic (Hodge test, Synergism test, and CarbaNP) and molecular tests (Genexpert: KPC, NDM, VIM, IMP1, OXA-48). Isolates were analyzed according to the infection episode (first episode and subsequent episodes of infection).

*Coverage of empirical antimicrobial therapy.*

Coverage of empirical therapy was determined by Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibigram (WISCA). WISCA allows knowing for a given syndrome, the probability that an antimicrobial regimen is useful to treat all the relevant organisms recovered in a patient with this syndrome [22–24].

For implementing the WISCA analysis first, we recovered the identification and susceptibility data for every pathogen detected in each patient. Then, susceptibility results were edited according to expert rules considering the results of phenotypic and molecular tests for detection of ESBL and carbapenemases in gram-negative bacilli and methicillin resistance in *S. aureus*, among others (Table S1). For the antibiotics not evaluated, antibiotic coverage assumptions were established considering: (i) intrinsic resistance of the microorganisms, (ii) recommendations established in the CLSI guidelines M100S19 and M60, as well as (iii) recommendations established in the EUCAST guidelines (Table S1). Finally, coverage of empirical regimens used in the hospital institution and that are recommended by the management guidelines of the Surgical Infection Society (SIS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) was evaluated. The definition of an infection covered by an antibiotic regimen was used the same as for adequate empirical treatment.

The coverage percentage was determined using the formula [23]:

$$\frac{\text{\# of patients covered by a regimen}}{\text{All patients with known or assumed susceptibilities}}$$

All patients with known or assumed susceptibilities

The coverage analysis was performed stratifying the patients according to the site of acquisition (CA-IAI or HA-IAI), the type of infection (primary, secondary, tertiary, severe or severe peritonitis), risk of death (high-risk -HR- or low-risk -LR).

#### *Statistical analysis.*

Absolute and relative frequencies were used to analyze the distribution of patient characteristics, pathogens, susceptibility profile, and empirical regimen coverage, we conducted stratified analysis by acquisition site and patient's risk of death. Measures of central tendency and dispersion were used according to the assumption of normality of the data for the quantitative variables. The analysis was performed in the statistical package STATA version 15 (StataCorp LLC).

#### *Ethical aspects*

The research protocol complied with Resolution 8430 of 1993, the Guidelines of the Council for International Organizations of Medical Sciences and the international guidelines for the ethical evaluation of epidemiological studies. The protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital General de Medellín by act 07-I + D + i-HGM-07-11072019.

## **RESULTS**

### **Demographic data**

In this study, 1776 patients with a sample from the abdominal origin (abdomen, abdominal abscess, spleen, bile, liver, dialysis fluid, mediastinum, pancreas, tissue, duodenum, abdominal fluid, and gastric fluid) were identified via laboratory records. In total 446 patients met the inclusion and exclusion criteria (Figure 2).

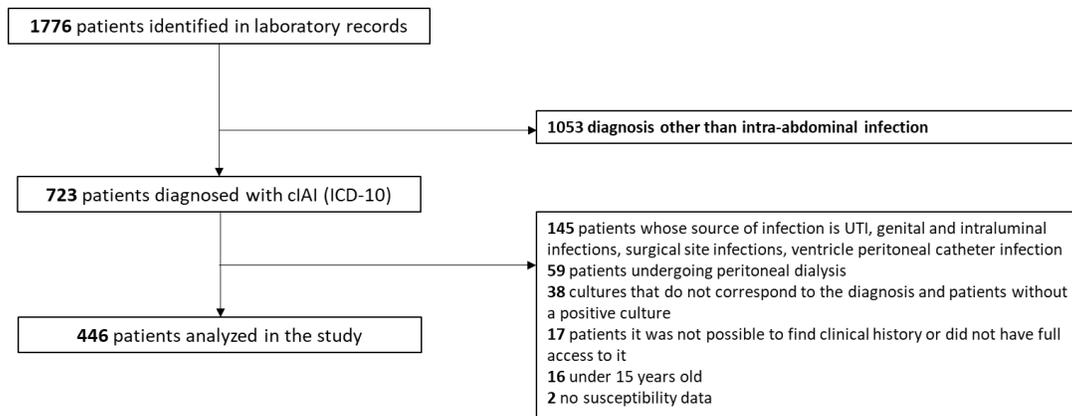
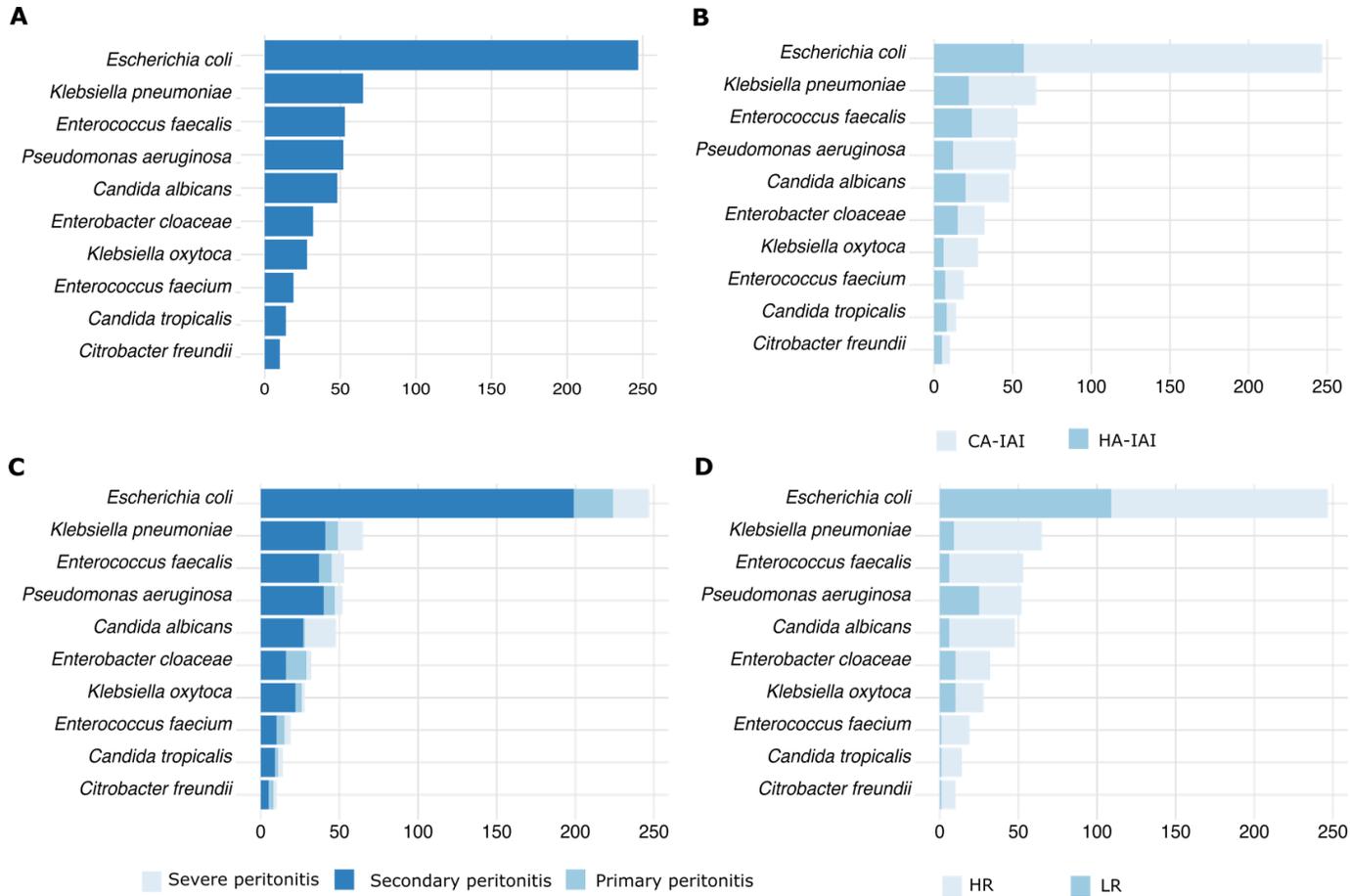


Figure 2 Flow chart of patient inclusion

Fifty-four percent ( $n = 241$ ) of patients were male, with a median age of 57 years (IQR 33.30-70.00 years). The most frequent admission diagnoses were unspecified acute appendicitis (9.86%,  $n = 44$ ), acute appendicitis with generalized acute peritonitis (14.34%,  $n = 64$ ), acute peritonitis (8.07%,  $n = 36$ ) and unspecified intestinal obstructions (6.05%,  $n = 27$ ). According to the acquisition site cIAI was classified as CA-IAI in 69.28% ( $n = 309$ ) patients and according to the patient's risk of mortality, 64.80% ( $n = 289$ ) patients were classified as high risk (Table 8). Patients were also classified according to **pathophysiological criteria** into primary (13.90%,  $n = 62$ ), secondary (71.08%,  $n = 317$ ), and **tertiary** peritonitis (15.02%,  $n = 67$ ). In addition, 42.38% ( $n = 189$ ) of patients had polymicrobial infections and 13.68% ( $n = 61$ ) had more than one episode of infection. In total, 855 microorganisms (737 bacteria and 118 fungi) were isolated, 686 in the first episode of infection and 169 in subsequent episodes.

### **Microbiological characterization of the first episode of infection.**

The main microorganisms isolated in the first episode of infection according to the classification of the infection (primary, secondary or tertiary), the acquisition of the disease (community and hospital), and risk of death (high or low) are presented in Figure 3.



1

2

3

4

5

Figure 3 Microorganisms most frequently isolated in patients diagnosed with cIAI. (A) Microorganisms isolated in the first episode of infection. Microorganisms classified according to (B) site of acquisition, (C) type of infection, (D) patient's risk of death

Table 8 Clinical characteristics of patients diagnosed with intra-abdominal infection according to site of acquisition, type of infection, and patient's risk of death

Clinical features	CA-IAI n=309 n (%)	HA-IAI n=137 n (%)	Primary peritonitis n=62 n (%)	Secondary peritonitis n=317 n (%)	Tertiary peritonitis n=67 n (%)	Low risk (LR) n=157 n (%)	High risk (HR) n=289 n (%)	Total, Patients n= 446 n (%)
Age in years, median (IQR)	55.5 (32.3-70.0)	60.0 (46.8-71.3)	58.8 (45.0 – 82.0)	51.7 (32.0 – 80.0)	61.0 (50.0 – 79.0)	41.0 (24.0 – 65.0)	61.3 (50.0 – 83.0)	57.5 (36.0-70.0)
Male sex	173 (55.9)	68 (49.1)	32 (51.6)	173 (54.6)	36 (53.7)	100 (63.7)	141 (48.8)	241 (54.0)
<b>Diagnosis</b>								
Unspecified acute appendicitis	43 (24.3)	1 (0.9)	5 (9.3)	38 (12.0)	1 (2.0)	31 (15.7)	13 (4.5)	44 (9.9)
Acute appendicitis with acute generalized peritonitis	59 (19.1)	5 (3.7)	1 (1.6)	61 (19.2)	2 (3.0)	40 (25.5)	24 (8.3)	64 (14.3)
Acute peritonitis	21 (11.9)	15 (13.8)	6 (11.1)	23 (12.6)	7 (14.0)	6 (3.8)	30 (10.4)	36 (8.1)
Other and unspecified intestinal obstructions	15 (8.5)	12 (11.0)	0	19 (10.4)	8 (16.0)	1 (0.6)	26 (9.0)	27 (6.1)
Acute appendicitis with peritoneal abscess	33 (10.7)	6 (4.4)	5 (8.1)	34 (10.7)	0	29 (18.5)	10 (3.5)	39 (8.7)
Non-traumatic bowel perforation	14 (7.9)	7 (6.4)	0	13 (7.1)	8 (16.0)	1 (0.6)	20 (6.9)	21 (4.7)
Gastric ulcer with perforation	22 (7.1)	10 (7.3)	0	25 (7.9)	7 (10.5)	6 (3.8)	26 (9.0)	32 (7.2)
Acute pancreatitis	9 (5.1)	11 (10.1)	6 (11.1)	9 (5.0)	5 (10.0)	3 (1.9)	17 (5.9)	20 (4.5)
Other diagnoses	92.1 (30.1)	70 (51.1)	39 (62.9)	95 (30.0)	29 (43.3)	40 (25.5)	123 (42.6)	163 (36.6)
<b>Severity of infection</b>								
Removable focus	46 (14.9)	13 (9.5)	44 (71.0)	15 (4.7)	0	33 (21.0)	26 (9.0)	59 (13.2)
Mild infection	50 (16.2)	15 (11.0)	7 (11.3)	58 (18.3)	0	46 (29.3)	19 (6.6)	65 (14.6)
Moderate infection	148 (47.9)	53 (38.7)	6 (9.7)	190 (59.9)	5 (7.5)	75 (47.8)	126 (43.6)	201 (45.1)
Severe infection	65 (21.0)	56 (40.9)	5 (8.1)	54 (17.0)	62 (92.5)	2 (1.9)	118 (40.8)	121 (27.1)
<b>Peritonitis classification</b>								
Primary peritonitis	43 (13.9)	19 (13.9)	62 (100.0)	NA	NA	24 (15.3)	38 (13.2)	62 (13.9)
Secondary peritonitis	238 (77.0)	79 (57.7)	NA	317 (100.0)	NA	132 (84.1)	185 (64.0)	317 (71.1)
Tertiary peritonitis	28 (9.1)	39 (28.5)	NA	NA	67 (100.0)	1 (0.6)	66 (22.8)	67 (15.0)
<b>Risk of death</b>								
Low Risk	142 (46.0)	15 (11.0)	24 (38.7)	132 (41.6)	1 (1.5)	157 (100.0)	NA	157 (35.2)
High Risk	167 (54.1)	122 (89.0)	38 (61.3)	185 (58.4)	66 (98.5)	NA	289 (100.0)	289 (64.8)
<b>Other characteristics</b>								
Surgical Treatment	259 (83.8)	116 (84.7)	31 (50.0)	283 (89.3)	61 (91.0)	132 (84.1)	243 (84.1)	375 (84.1)
Mixed infection	128 (41.4)	62 (45.3)	20 (32.3)	132 (41.6)	38 (56.7)	44 (28.0)	146 (50.5)	189 (42.4)

In the first episode of infection, predominated *Escherichia coli* (36.01%, n = 247), followed by *Klebsiella pneumoniae* (9.33%, n = 64), *Enterococcus faecalis* (7.87%, n = 54), *Pseudomonas aeruginosa* (7.43%, n = 51) and *Candida albicans* (6.85%, n = 47). In CA-IAI the most frequent bacteria were *E. coli* (40.21%, n=189), *K. pneumoniae* (9.15%, n= 43) and *P. aeruginosa* (8.30%, n= 39), while in HA-IAI predominated *E. coli* (26.85%, n= 58), *E. faecalis* (11.11%, n= 24) and *K. pneumoniae* (9.72%, n= 21). According to the disease classification, *Enterobacter cloacae* was frequent among patients with primary peritonitis (14.77%, n=13), while *K. pneumoniae* (8.49%, n=41), *P. aeruginosa* (7.99%, n= 39) and *E. faecalis* (7.58%, n= 37) were the most common bacteria in secondary peritonitis. Notably, in tertiary peritonitis the most frequent microorganism was *Candida* spp. (41.79%, n= 28), followed by *E. coli* (35.82%, n= 24).

We also analyze the susceptibility profile of bacteria and fungi isolated in the first episode of infection (Table 9). Among gram-negative bacilli, we found high resistance to cefazoline, ampicillin-sulbactam, and ciprofloxacin. We also detected ESBL in 8.10% (n = 20) of the *E. coli* isolates and 7.80% (n = 5) of the *Klebsiella pneumoniae* isolates. Regarding carbapenemase detection, we found carbapenemase producers in 4.48% (n= 3) of patients with tertiary peritonitis and 1.56% (n= 7) in the overall study (Table S2). We also detected seven isolates positive for *blaKPC* and one *E. coli* positive for *blaNDM*.

Among *Enterococcus* species, 100.0% of *E. faecalis* was susceptible to ampicillin and vancomycin, while to susceptibility these antibiotics was 75.00% (n = 15) and 95.00% (n = 19) for *E. faecium*, respectively. In addition, resistance to methicillin in *S. aureus* was 40.00% (n=5). The susceptibility of *C. albicans* to fluconazole was 95.70% (n = 45) and to voriconazole was 97.80% (n = 45).

Table 9 Frequent pathogens isolated in the first episode of infection and its susceptibility profile

<i>Gram-negative bacilli</i>				
<b>Antibiotic</b>	<b><i>Escherichia coli</i> n=247 n (%)</b>	<b><i>Klebsiella pneumoniae</i> n=64 n (%)</b>	<b><i>Enterobacter</i> spp. n=40 n (%)</b>	<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=51 n (%)</b>
<b>ESBL*</b>	20 (8.1)	5 (7.8)	NA	NA
<b>Ampicillin</b>	84 (43.5)	NA	NA	NA
<b>Ampi/Sulbactam</b>	122 (49.4)	46 (71.9)	NA	NA
<b>Pip/Tazo</b>	225 (92.2)	52 (81.3)	34 (87.2)	48 (96.0)
<b>Cefazolin</b>	85 (44.3)	32 (64.0)	NA	NA

<b>Ceftazidime</b>	233 (94.3)	58 (90.6)	NA	49 (96.1)
<b>Ceftriaxone</b>	220 (89.1)	55 (85.9)	NA	NA
<b>Cefepima</b>	240 (97.2)	56 (87.5)	39 (97.5)	51 (100.0)
<b>Cefoxitina</b>	55 (93.2)	15 (77.8)	NA	NA
<b>Aztreonam</b>	231 (93.5)	55 (85.9)	39 (97.5).	24 (92.3)
<b>Doripenem</b>	244 (99.2)	59 (92.2)	40 (100.0)	36 (85.7)
<b>Ertapenem</b>	245 (99.2)	58 (90.6)	36 (92.3)	NA
<b>Imipenem</b>	244 (99.2)	60 (93.8)	40 (100.0)	39 (92.9)
<b>Meropenem</b>	245 (99.2)	59 (92.2)	40 (100.0)	48 (94.1)
<b>Ciprofloxacin</b>	191 (77.3)	58 (90.6)	36 (90.0)	44 (86.3)

*Gram-positive cocci*

<b>Antibiotic</b>	<i>Enterococcus faecalis</i> n=54 n (%)	<i>Enterococcus faecium</i> n=20 n (%)
<b>Ampicillin</b>	54 (100.0)	15 (75.0)
<b>High load gentamicin</b>	50 (92.6)	18 (90.0)
<b>High load streptomycin</b>	9 (75.0)	2 (66.7)
<b>Daptomycin</b>	33 (78.6)	Sin dato
<b>Linezolid</b>	53 (98.2)	20 (100.0)
<b>Vancomycina</b>	54 (100.0)	19 (95.0)

*Candida species*

<b>Antibiotic</b>	<i>Candida spp.</i> n=77 n (%)	<i>Candida albicans</i> n=47 n (%)
<b>Caspofungin MIC &lt;=0,5</b>	70 (94.6)	46 (97.9)
<b>Fluconazole</b>	60 (92.3)	45 (95.7)
<b>Micafungin Mic &lt;=0,5</b>	72 (98.6)	46 (97.9)

<b>Voriconazole</b>		
<b>MIC ≤0,25</b>	61 (92.4)	45 (97.8)

NA: not apply, it has intrinsic resistance

Details on the susceptibility profile according to the classification of infection, type of risk, and site of acquisition are presented in the supplementary tables (Table S3, S4, S5).

### **Microbiological characterization of isolates from subsequent episodes of infection.**

We found 61 patients having more than one episode of infection, and identified 168 isolates among them. The species and its susceptibility profile are presented in Figure 4. Importantly, we observed a high level of resistance to cefazolin, ampicillin-sulbactam, and third-generation cephalosporins. In addition, beta-lactamase-positive isolates were more frequent in subsequent episodes than the first episodes of infection. Overall ESBL was detected in 36% of isolates (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), mainly *K. pneumoniae* (13/22), *E. coli* (4/24), and *K. oxytoca* (1/5). Furthermore, among 12 patients we identified 19 *blaKPC* – harboring strains, including species of *K. pneumoniae* (10/22), *E. cloacae* (4/16), *E. coli* (4/24), and *P. aeruginosa* (1/12). Additionally, a *blaNDM*-harboring strain of *K. pneumoniae* was isolated.

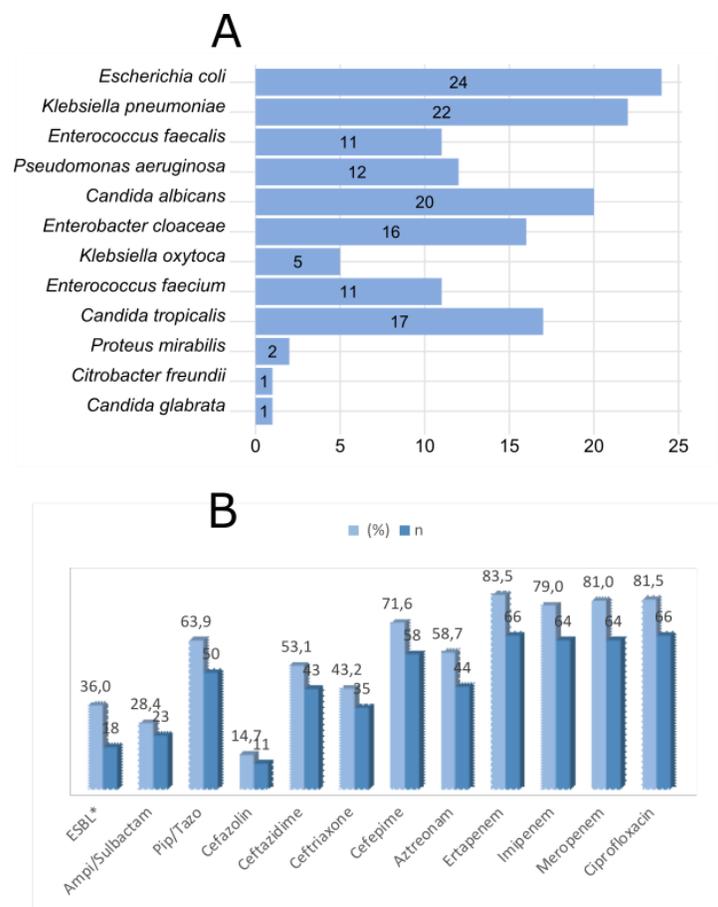


Figure 4 Microorganisms and susceptibilities in second infection episodes (A) Most frequent microorganisms (B) Antibiotic susceptibility of Enterobacterales\* isolated in subsequent episodes of infection

\* *C. freundii*, *C. koseri*, *C. youngae*, *E. aerugones*, *E. cancerogenus*, *E. cloacae*, *E. geroviae*, *E. coli*, *E. fergusonii*, *H. alvei*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. morgani*, *P. agglomerans*, *P. hauseri*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *R. planticola*, *S. fonticola*, *S. marcescens*

### Appropriateness of empirical and targeted antimicrobial treatment according to patient classification.

We also analyzed the empirical and targeted antimicrobial treatment according to patient classification (Table 10). Cefazolin (61.43%, n=274) was the main antibiotic used in empirical therapy after metronidazole (69.06%, n=308). Other antibiotics frequently used were imipenem (30.27%, n=135) and ertapenem (23.09%, n=103). In our study, despite 442 patients (99.10%) patients received empirical treatment, only 95 (21.30%) received appropriate antibiotic therapy. The lowest percentage of appropriate treatment was found in

tertiary peritonitis (10.45%, n=7), HA-IAs (14.60%, n=20) and high-risk patients (21.80%, n=63).

The main antibiotics used in targeted treatments were cefepime, ampicillin-sulbactam, and ciprofloxacin. Overall, 86.8% of the patients received appropriate targeted treatment, with the highest percentage achieved in patients with primary peritonitis (93.6%), and those with a low risk of death (95.5%). The lowest percentage of appropriate targeted treatment was identified in tertiary peritonitis (73.1%). One hundred twelve patients (81.8%) received appropriate treatment in HA-IAI and 275 (89.0%) in CA-IAI. According to the outcome, 79 patients (85.9%) who died received the appropriate targeted treatment; of these, 78 were classified as high risk of death.

1

2 Table 101 Empirical, targeted and appropriate treatment according to classification of infection, risk of death and site of acquisition in  
3 patients diagnosed with cIAI

Antibiotic	Primary peritonitis	Secondary peritonitis	Tertiary peritonitis	Low risk (LR)	High risk (HR)	CA-IAI	HA-IAI	Total
	n=62 n (%)	n=317 n (%)	n=67 n (%)	n=157 n (%)	n=289 n (%)	n=309 n (%)	n=137 n (%)	n=446 n (%)
<b>Empirical antibiotic</b>	<b>59 (95.2)</b>	<b>316 (99.7)</b>	<b>67 (100.0)</b>	<b>156 (99.4)</b>	<b>286 (99.0)</b>	<b>308 (99.7)</b>	<b>134 (97.8)</b>	<b>442 (99.1)</b>
Metronidazole	36 (61.3)	229 (72.6)	40 (59.7)	125 (80.3)	180 (63.0)	223 (69.7)	85 (67.5)	308 (69.1)
Cefazolin	36 (61.3)	210 (66.6)	25 (37.3)	122 (78.3)	150 (52.3)	206 (64.4)	68 (54.0)	274 (61.4)
Imipenem	17 (29.0)	80 (25.2)	37 (55.2)	12 (7.6)	122 (42.6)	73 (22.8)	62 (49.2)	135 (30.3)
Vancomycin	11 (19.4)	58 (18.3)	24 (35.8)	6 (3.8)	87 (30.5)	40 (12.5)	54 (42.9)	94 (21.1)
Cefepime	7 (11.3)	44 (13.9)	20 (29.9)	4 (2.6)	66 (23.2)	40 (12.5)	31 (24.6)	71 (15.9)
Ertapenem	7 (11.3)	77 (24.3)	19 (28.4)	35 (22.3)	67 (23.5)	77 (24.1)	26 (20.6)	103 (23.1)
Piperacillin tazobactam	10 (16.1)	53 (16.7)	15 (22.4)	21 (13.4)	56 (19.7)	52 (16.3)	26 (20.6)	78 (17.5)
Meropenem	5 (8.1)	40 (12.6)	25 (37.3)	1 (0.6)	68 (23.9)	42 (13.1)	28 (22.2)	70 (15.7)
Fluconazole	3 (4.8)	25 (7.9)	20 (29.9)	4 (2.6)	43 (15.2)	27 (8.4)	21 (16.7)	48 (10.8)
Ampicillin sulbactam	7 (11.3)	26 (8.2)	12 (17.9)	12 (7.6)	33 (11.4)	25 (7.8)	20 (15.9)	45 (10.1)
Caspofungin	1 (1.6)	23 (7.3)	12 (17.9)	1 (0.6)	35 (12.1)	16 (5.2)	20 (14.6)	36 (8.1)
Ciprofloxacin	3 (4.8)	12 (3.8)	2 (3.0)	4 (2.6)	13 (4.5)	11 (3.6)	6 (4.4)	17 (3.8)
Aztreonam	0.0	7 (2.2)	2 (3.0)	2 (1.3)	7 (2.4)	5 (1.6)	4 (2.9)	9 (2.0)
<b>Appropriate empirical treatment</b>	<b>16 (27.1)</b>	<b>85 (27.0)</b>	<b>7 (10.5)</b>	<b>45 (29.0)</b>	<b>63 (22.0)</b>	<b>88 (28.7)</b>	<b>20 (14.6)</b>	<b>95 (21.3)</b>
<b>Targeted treatment</b>	<b>21 (33.9)</b>	<b>136 (42.9)</b>	<b>34 (50.8)</b>	<b>49 (31.2)</b>	<b>142 (49.1)</b>	<b>115 (37.2)</b>	<b>76 (55.5)</b>	<b>387 (86.8)</b>
Cefazoline	2 (3.2)	7 (2.2)	2 (3.0)	4 (2.6)	7 (2.4)	10 (3.2)	1 (0.7)	11 (2.5)
Imipenem	1 (1.6)	11 (3.5)	4 (6.0)	2 (1.3)	14 (4.8)	10 (3.2)	6 (4.4)	16 (3.6)
Vancomycin	0	6 (1.9)	5 (7.5)	1 (0.6)	10 (3.5)	9 (2.9)	2 (1.5)	11 (2.5)

<b>Cefepime</b>	7 (11.3)	31 (9.8)	9 (13.4)	11 (7.0)	36 (12.5)	24 (7.8)	23 (16.8)	47 (10.5)
<b>Ertapenem</b>	0	6 (1.9)	0	3 (1.9)	3 (1.0)	6 (1.9)	0	6 (1.4)
<b>Piperacillin tazobactam</b>	2 (3.2)	5 (1.6)	3 (4.5)	1 (0.6)	9 (3.1)	4 (1.3)	6 (4.4)	10 (2.2)
	<b>Primary peritonitis</b>	<b>Secondary peritonitis</b>	<b>Tertiary peritonitis</b>	<b>Low risk (LR)</b>	<b>High risk (HR)</b>	<b>CA-IAI</b>	<b>HA-IAI</b>	<b>Total</b>
<b>Antibiotic</b>	<b>n=62</b>	<b>n=317</b>	<b>n=67</b>	<b>n=157</b>	<b>n=289</b>	<b>n=309</b>	<b>n=137</b>	<b>n=446</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Meropenem</b>	1 (1.6)	10 (3.2)	3 (4.5)	1 (0.6)	13 (4.5)	8 (2.6)	6 (4.4)	14 (3.1)
<b>Fluconazole</b>	1 (1.6)	19 (6.0)	9 (13.4)	4 (2.6)	25 (8.7)	15 (4.9)	14 (10.2)	29 (6.5)
<b>Ampicillin sulbactam</b>	2 (3.2)	27 (8.5)	6 (9.0)	2 (1.3)	33 (11.4)	20 (6.5)	15 (11.0)	35 (7.9)
<b>Caspofungin</b>	1 (1.6)	4 (1.3)	7 (10.5)	0	12 (4.2)	6 (1.9)	6 (4.4)	12 (2.7)
<b>Ciprofloxacin</b>	3 (4.8)	29 (9.2)	3 (4.5)	20 (12.7)	15 (5.2)	22 (7.1)	13 (9.5)	35 (7.9)
<b>Aztreonam</b>	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	1 (0.2)
<b>Appropriate targeted treatment</b>	<b>58 (93.6)</b>	<b>280 (88.3)</b>	<b>49 (73.1)</b>	<b>150 (95.5)</b>	<b>237 (82.0)</b>	<b>275 (89.0)</b>	<b>112 (81.8)</b>	<b>387 (86.8)</b>
<b>Healing</b>	9 (15.5)	52 (18.6)	14 (28.6)	22 (14.7)	53 (22.4)	49 (17.8)	26 (23.2)	75 (81.5)
<b>Improvement</b>	40 (69.0)	171 (61.1)	7 (14.3)	126 (84.0)	92 (38.8)	176 (64.0)	42 (37.5)	218 (89.7)
<b>Death</b>	6 (10.3)	49 (17.5)	24 (49.0)	1 (0.7)	78 (32.9)	44 (16.0)	35 (31.3)	79 (85.9)
<b>Remission</b>	2 (3.5)	4 (1.4)	2 (4.1)	1 (0.7)	7 (3.0)	4 (1.5)	4 (3.6)	8 (66.7)
<b>Home hospitalization</b>	1 (1.7)	4 (1.4)	2 (4.1)	SD	7 (3.0)	2 (0.7)	5 (4.5)	7 (100.0)

### **Empirical antimicrobial coverage in patients with complicated intra-abdominal infection.**

To evaluate the usefulness of antimicrobial regimens recommended by the hospital management guide, we analyzed the empirical antimicrobial coverage according to disease classification, and then we conducted stratified analysis by acquisition site and patient's risk of death (Table 11)..

Institutional guidelines for cIAI management recommended the use of cefotaxime, aztreonam plus vancomycin, and moxifloxacin in patients with primary peritonitis, because of the high frequency of resistance of *E. coli* to fluoroquinolones. In this patient group, the highest treatment coverage was achieved for aztreonam plus vancomycin (69.4%, n=43), followed by cefotaxime (45.2%, n= 28). In the subgroup analysis according to the site of acquisition, cefotaxime had a higher coverage in CA-IAI than HA-IAI (55.8% vs 21.1%, respectively) Similar findings were observed for aztreonam plus vancomycin coverage in CA-IAI and HA-IAI (83.7% vs 36.8%, respectively). In addition, both low-risk and high-risk patients with primary peritonitis have similar antibiotic coverage with cefotaxime (45.8% and 44.7%, respectively) and aztreonam plus vancomycin (66.7% and 71.1%, respectively)

For secondary peritonitis, the institutional guide recommended the use of ertapenem in patients without risk factors, as well as combined therapy of metronidazole plus ceftriaxone, aztreonam, or ciprofloxacin. The highest coverage in this group was found with the use of ertapenem (59.3%) and the combined therapy of ciprofloxacin plus metronidazole (65.9%). In the subgroup according to the site of acquisition, the highest coverage is variable but it was obtained with the same antibiotics, ertapenem, and aztreonam plus metronidazole. In the CA - IAI for ertapenem it was 60.5%, while for aztreonam plus metronidazole it was 55.0%. In the HA – IAI for the first antibiotic it was 55.7% and for the second it was 50.6%

In low-risk patients, the highest coverage percentage was obtained with ertapenem therapy (73.5%), followed by the combined therapy ciprofloxacin plus metronidazole (72.0%) and aztreonam plus metronidazole (68.2%). In high-risk patients, the highest coverage was obtained with ciprofloxacin plus metronidazole (61.6%) followed by ertapenem (49.2%).

In the tertiary peritonitis group, none of the regimens used obtained a coverage greater than 50%. The highest coverage was obtained with piperacillin-tazobactam (46.3%) and meropenem (44.8%). In CA-IAI, the highest coverage percentage was obtained with meropenem (46.4%) followed by piperacillin-tazobactam (42.9%). These two treatments also had the highest coverage in HA – IAI, with higher coverage for piperacillin-tazobactam (48.7%), followed by meropenem (43.6%). According to the risk of death, low-risk infection was not covered with any of the evaluated regimens, and for the high-risk regimens,

piperacillin-tazobactam (47.0%) and meropenem (45.5%) presented the highest coverage percentages.

Table 11 Heat table depicting the coverage of empirical antibiotic therapy recommended by the hospital guide in patients diagnosed with cIAI\*

Antimicrobial regimen	HA-IAI	CA-IAI	High risk	Low risk	Total
<b>Primary peritonitis (n=62)</b>	0	43	24	38	
Cefotaxime	21.1	55.8	44.7	45.8	45.2
Aztreonam + vancomycin	36.8	83.7	71.1	66.7	69.4
<b>Secondary peritonitis (n=317)</b>	79	238	132	185	
Ertapenem	55.7	60.5	49.2	73.5	59.3
Ceftriaxone + metronidazole	43.0	52.9	38.9	66.7	50.5
Aztreonam + metronidazole	50.6	55.0	43.8	68.2	53.9
Ciprofloxacin + metronidazole	48.7	35.7	61.6	72.0	65.9
<b>Tertiary peritonitis (n= 67)</b>	39	28	66	1	
Ertapenem	30.8	28.6	30.3	0.0	29.9
Piperacillin tazobactam	48.7	42.9	47.0	0.0	46.3
Imipenem	41.0	35.7	39.4	0.0	38.8
Meropenem	43.6	46.4	45.5	0.0	44.8
Aztreonam + vancomycin + metronidazole	43.6	35.7	40.9	0.0	40.3

\*Red scale indicates lower coverage; green scale indicates coverage >70%.

We also evaluated the coverage of alternative antimicrobial empirical treatments recommended by the SIS and IDSA (Table 12). We found that meropenem exhibited the highest coverage for monotherapy in all patients with IAI, with total coverage of 80.0%.

Considering the disease classification, the largest coverage with monotherapy for primary and secondary peritonitis was obtained with meropenem (90.3% and 85.2%, respectively). In addition, in patients with tertiary peritonitis, the highest empirical coverage was achieved with piperacillin-tazobactam (44.8%) for a single agent and with cefepime plus ampicillin plus caspofungin (83.6%) for combined therapy.

Additionally, according to the site of acquisition, meropenem remained as the treatment with the highest coverage for both HA-IAI and CA-IAI (70.1% and 83.8%), followed by imipenem (65.0% and 77, 7%) and piperacillin-tazobactam (63.5% and 76.1%). In combined treatment, cefepime plus ampicillin plus caspofungin had the highest percentage of coverage for HA-IAI and CA-IAI (87.6% and 93.5%, respectively), followed by piperacillin-tazobactam plus caspofungin (81.0% and 86.4%). In CA-IAI cefepime plus ampicillin was the treatment with the highest coverage (83.2%).

Finally, considering the risk of death, the highest coverage for a single agent was achieved with cefepime (89.2%) and ceftazidime (80.9%) in low-risk patients, and meropenem in high-risk patients. In the latter group, the combined therapy of cefepime plus ampicillin plus caspofungin (87.2%) followed by piperacillin-tazobactam plus caspofungin (82.0%) had the largest coverage.

In addition, we assessed the change in the coverage of empirical treatment during each year of study (Figure 5). We found the coverage of antibiotics remained similar through the study period for all antibiotics, but ciprofloxacin. The coverage for this antibiotic decreased over the years, starting at 77.1% coverage in 2015 and ending at 50.5% in 2019. Notably, the coverage of cefepime plus ampicillin plus caspofungin continued achieving similar percentages throughout the five years of study.

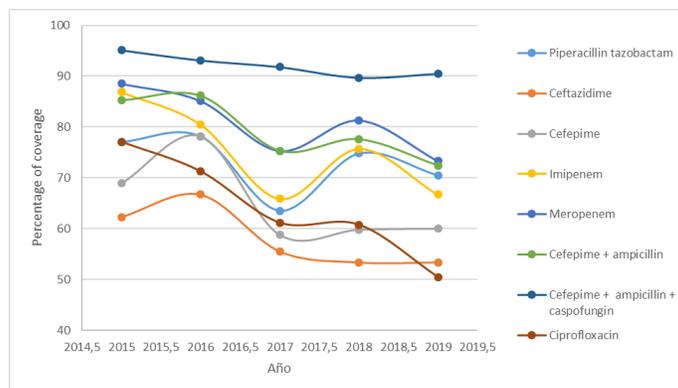


Figure 5 Antibiotic empirical treatment coverage in cIAI patients between 2015 to 2019

Table 12 Heat table depicting the coverage of empirical antibiotic therapy recommended by SIS and IDSA in patients diagnosed with cIAI

Clasificación / Antibiótico	Peritonitis primaria n=62 n (%)	Peritonitis secundaria n=317 n (%)	Peritonitis terciaria n=67 n (%)	IAAS n=137 n (%)	IAC n=309 n (%)	Bajo riesgo n=157 n (%)	Alto riesgo n=289 n (%)	Total n=446
Piperacillin tazobactam	72.6	78.2	46.3	63.5	76.7	83.4	66.8	72.7
Cefuroxime	16.1	17.4	9.0	12.4	17.5	18.5	14.5	15.9
Ceftriaxone	45.2	50.5	23.9	35.0	50.5	63.1	36.3	45.7
Cefotaxime	45.2	53.3	23.9	38.0	52.1	65.6	38.1	47.8
Ceftazidime	51.6	64.7	29.9	44.5	63.4	80.9	45.0	57.6
Cefepime	66.1	70.7	34.3	51.8	70.2	89.2	51.2	64.6
Aztreonam	50.0	53.9	29.9	41.6	53.4	65.6	41.2	49.8
Ertapenem	56.5	59.3	29.9	45.3	58.6	70.7	45.7	54.5
Imipenem	80.7	80.4	38.8	65.0	78.3	87.3	67.1	74.2
Meropenem	90.3	85.5	44.8	70.1	84.5	93.6	71.7	80.0
Doripenem	73.9	75.0	44.6	60.2	74.5	86.5	62.8	70.0
Ciprofloxacin	67.7	65.9	43.3	59.9	64.1	71.3	58.1	62.7
Aztreonam + Vancomycin	69.4	72.2	40.3	57.7	71.2	76.4	61.9	67.0
Imipenem + vancomycin	90.3	82.3	41.8	68.6	82.2	88.5	72.3	78.0
Piptazo + Tigecyclina	82.3	83.6	53.7	70.8	82.5	90.5	72.7	78.9
Aztreonam + ampicillin	71.0	71.6	40.3	57.7	70.9	76.4	61.6	66.8
Ceftazidime + ampicillin	64.5	77.0	43.3	59.12	75.1	85.4	61.9	70.2
Cefepime + ampicillin	85.5	83.6	49.3	68.6	83.2	94.3	70.2	78.7
Ceftriaxone + fluconazole	50.0	56.8	43.3	46.0	57.3	66.9	46.7	53.8
Ceftriaxone + caspofungin	50.0	57.4	52.2	48.9	58.6	67.5	49.1	55.6
Ceftazidime + caspofungin	56.5	71.6	58.2	58.4	71.5	85.4	57.8	67.5
Cefepime + caspofungin	71.0	77.9	65.7	67.2	78.6	93.6	65.1	75.1
Aztreonam + caspofungin	54.8	60.6	56.7	55.5	60.8	70.1	53.3	59.2
Piptazo + caspofungin	77.4	87.7	77.6	81.0	86.4	87.9	83.0	84.8
Cefepime + ampicillin + caspofungin	90.3	93.4	83.6	87.6	93.5	98.7	87.9	91.7

\*Red scale indicates lower coverage; green scale indicates coverage >70%.

## DISCUSSION

Although analysis of the pathogen's susceptibility profile has been considered an important tool to guide antibiotic therapy [20, 35], it has the disadvantage to narrowly analyze the combination of pathogen-antibiotic agent. The IDSA and the SIS suggest that the empirical coverage of microorganisms associated with cIAI, should be oriented according to the patient's classification, particularly for patients with comorbidities, immunosuppressed and those who have received previous antimicrobial therapy [20, 30, 35]. Therefore, a comprehensive analysis of patient and pathogen characteristics through the implementation of *WISCA* should be preferred.

In low-risk patients, guidelines recommended the use of cefotaxime or ceftriaxone plus the use of metronidazole, our recommendation for a low-risk patient is to include agents with coverage for enterobacterales, streptococci, and obligate anaerobes. However, in our study population, it also became relevant the use of antipseudomonal antibiotics, such as ceftazidime, to increase the coverage of CA-IAI to 80.9% [17, 20, 35].

In high-risk patients, broad-spectrum antibiotics, such as piperacillin-tazobactam, meropenem, doripenem, imipenem, cefepime plus metronidazole, or aztreonam plus metronidazole plus vancomycin, are recommended to cover common organisms. It is also noted that ampicillin or vancomycin can be added if the patient is not covered with piperacillintazobactam or imipenem [2, 20, 35]. The highest coverage in the institution was obtained with the use of meropenem (71.66%). However, analysis of various combination regimens revealed that piperacillin-tazobactam plus caspofungin, or cefepime plus ampicillin plus caspofungin, had the highest coverage with 83.04% and 87.89%, respectively. The inclusion of the antifungal is required because *Candida* species are the second most frequent microorganism isolated in these types of patients. Similarly, the inclusion of ampicillin should be also considered since *Enterococcus* is one of the four most frequent microorganisms in high-risk patients.

In HA-IAI, *SIS* guideline [20] recommended to evaluate the risk of acquiring *Enterococcus* spp., MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), MDR gram-negative bacilli and/or *Candida* spp., as well as to identify patients exposed to broad-spectrum antibiotics, with signs of sepsis, and patients colonized with Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE). In hospitalized patients at risk of *Enterococcus* infections, the use of teicoplanin or vancomycin should be considered, the use of linezolid or daptomycin is reserved for patients colonized with VRE [20, 30, 35]. Following guideline's recommendations and according to our institution results, the use of monotherapy is not recommended, because among the first three microorganisms in high-risk patients are *E. faecalis* and *C. albicans*.

We also evaluated antibiotic coverage according to peritonitis classification, and we found a high coverage in primary peritonitis on single antibiotic regimens. In primary peritonitis, the second and third most frequent species were *E. cloacae* and *E. faecalis*, for which the high coverage of cefepime plus ampicillin was obtained. For secondary peritonitis, the highest coverage was also obtained with meropenem in monotherapy, but we also found some combination with high coverage. In secondary peritonitis, *Candida* species are already the third most frequent microorganism, and therefore the percentage of coverage of cefepime plus ampicillin is lower than primary peritonitis. Finally, for tertiary peritonitis, an overall low antibiotic coverage was observed. Antibiotic regimens not considering the etiology of *Enterococcus* and *Candida* species achieved less than 40% of coverage. Our results suggested that in tertiary peritonitis, antibiotic therapy should be directed to *Candida*, in addition to enterobacterales and *Enterococcus*. *Candida albicans* is considered the most common cause of invasive candidiasis in critically ill patients; however, infections by *Candida non-albicans* are also increasing and although its pathogenic role is not clear, it is known that it is associated with poor prognoses [4, 19, 35]. In addition to *Candida*, *Enterococcus* is also frequently found in critically ill patients as reported previously [4, 5]; the detection of both species could reflect the increase on patients who have undergone antibiotic therapy and/or prolonged hospital stays, as well as other factors associated with these pathogens [4, 12, 32].

Taken together our results suggested that therapy with cefepime plus ampicillin could be effective in the treatment of patients presenting primary and secondary peritonitis, CA-IAI, and those with a low risk of mortality (83.17 – 94.27 %). Additionally, patients with tertiary peritonitis and a high-risk of mortality could be treated with the combination of cefepime plus ampicillin plus an antifungal agent such as caspofungin (82.10%). This regimen allows the coverage of the diverse microorganisms using low-spectrum antibiotics to reduce the possibility of resistance, as well as the mortality associated with these microorganisms [20, 35, 36]. The use of cefepime is indicated in clinical syndromes including pneumonia, complicated and uncomplicated urinary tract infections, and complicated intra-abdominal infections [37, 38]. Although the use of fourth-generation cephalosporins as empiric therapy could increase the selection of resistant isolates, this can be averted by the careful evaluation of individual patients and their susceptibility results to adjust the antibiotic therapy [18, 39, 40].

We found that only 21.30% of the patients received adequate empirical treatment, critical patients being the most affected population, while with the use of WISCA we found that the average percentage of coverage could have been 63.1% in total and 87.9% in the sickest population, besides coverage of empirical treatment according to what is recommended in the institutional guide for more seriously ill patients, does not cover 50% of infections. Because receiving inadequate empirical therapy is associated with the need for second-line antibiotics (33), with higher costs (9,34), morbidity and have the worse outcomes (4,9,34),

the selection of empirical therapy is a common challenge among clinicians and uncertainty can lead to treatment errors [19, 35, 41]. The appropriate selection of antibiotics according to clinical syndrome and the pathogen is key in antimicrobial stewardship programs. The cumulative antibiogram is used routinely to guide the selection of antibiotic empirical therapy, however is limited by the lack of information on patient characteristics as well as the treatment for mixed infections [22, 27, 42]. In this study, we demonstrated the relatively easy generation of a syndromic antibiogram using the *WISCA* algorithm, which linked microbiological information and patient characteristics [24, 27, 42]. The *WISCA* analysis implemented in this study showed that despite a high coverage could be achieved with the use of a carbapenem or piperacillin-tazobactam plus an echinocandin, an additional alternative with high coverage is the use of a lower spectrum antibiotic active against the majority of gram-negative bacilli such as cefepime. The inclusion of ampicillin resulted from the common detection of *Enterococcus* species and the inclusion of caspofungin was important to account for infections caused by *Candida* in critically ill patients.

Empirical antibiotic therapy in patients with intra-abdominal infections should be established based on the comprehensive analysis of patient's characteristics and pathogens involved in the clinical syndrome and their susceptibility profile [2, 20, 30]. In contrast to a previous study conducted in Colombia which characterized patients with mainly community-acquired infections (CAI-IAI) and low-risk infections [31], patients in our study were diagnosed primarily with HA-IAI, had at least one comorbidity and, presented with moderate and high-risk infections, such as appendicitis, peritonitis, intestinal perforation, and pancreatitis, these differences support the *IDSA* and *SIS* suggestion that each institution should have treatment guidelines according to their local epidemiology.

The main pathogens detected in our study population were similar to previous reports in Latin America, Europe, and Asian countries [12, 13, 32]. Importantly, *E. faecalis* was found as the second most frequent microorganism in HA-IAI and *C. albicans* and *C. tropicalis* species rank third and fourth in subsequent episodes of infections. The predominance of *Candida* species in subsequent infections could be facilitated by microbiota unbalances due to antimicrobial therapy and alteration of the immune system, as well as the improvement of clinical and diagnostic procedures to identify this microorganism [4, 33, 34]. Although *Candida albicans* is one of the most common causes of infection in critically ill patients, non-albicans species have recently increased [4, 19, 35], as it was found in this study where 17 isolates of *C. tropicalis* were identified.

Interestingly, we detected a low frequency of ESBL producing *E. coli* and *K. pneumoniae* (<8%). In contrast, other studies have reported 4% to 36% of ESBL in *E. coli* and 42% in *K. pneumoniae* isolated from cIAI depending on the region [11–13, 31]. Frequency of carbapenem producer were similar to previous reports (1.5%) [4]. We found high susceptibility to piperacillin-tazobactam in *Enterobacter* species and in *P. aeruginosa* we

found high susceptibility to all the antibiotics evaluated compared to other international studies [4, 14, 31]. In gram-positives, we also found high susceptibility to glycopeptides and ampicillin in *E. faecalis* and *E. faecium*, unlike the CIAOW study where 2.96% of *E. faecalis* and 8.82% of *E. faecium* were resistant to glycopeptides [4]. In addition, *Candida* species were highly susceptible to caspofungin, fluzconazol, micafungin and voriconazole. This is consistent with previous studies on cIAI that reported a low resistance rate to fluconazole in *C. albicans* (2.22%) and *Candida non-albicans* (11.10%) [4].

However, antibiotic resistance increased with subsequent infections episodes. We detected 36.0% of ESBL and 23.2 % (n= 19) carbapenemases among screened Enterobacterales. As expected these isolates exhibited high resistance to different beta-lactams antibiotics including ceftazidime, aztreonam, and imipenem [11, 13, 36]. Importantly, in subsequent infection episodes, we observed high resistance to first-line antibiotics such as ceftriaxone and ceftazidime, and we also detected a high number of isolates harboring ESBL. In this case, the use of carbapenems or the selection of a different antibiotic family might be necessary [20, 35].

The main limitation of the study was the identification of patients with abdominal infections in the clinical records because the final diagnosis is not updated in every case, which can result in selection bias. Another limitations is the certainty in the distinction between infection and colonization isolates, which can affect the estimation of resistance and antibiotic coverage. WISCA is built using susceptibility data, thus non-cultured infections and those reported as polymicrobial could affect coverage estimation. Also, the research was only carried out in one tertiary hospital, so the results could not be extrapolated to other institutions.

## **Conclusions**

Our results show that the institutional guide should be updated, also showed a high coverage of cefepime plus ampicillin for patients with primary and secondary peritonitis, low-risk patients and CA-IAI. Inclusion of caspofungin resulted in the highest coverage for tertiary peritonitis, high-risk patients and HA-IAI, considering that *Candida* and *Enterococcus* species predominate in these types of infections.

The choice of empirical therapy should not be based solely on cumulative antibiogram but on syndromic antibiogram which accounts for the analysis of both patient and microbiology and information. WISCA is a powerful tool for the choice of empirical antibiotic therapy based on the lowest spectrum antibiotic according to patient classification.

## **REFERENCES**

1. Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2011;6(1):7. Available from: <http://www.wjes.org/content/6/1/7>
2. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Boermeester MA, et al. Management of intra-abdominal infections: Recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg*. 2017;12(1):1–31.
3. Waele J De, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Groba CB, et al. Abdominal infections in the intensive care unit : characteristics , treatment and determinants of outcome. 2014;1–17.
4. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide : the definitive data of the CIAOW Study. 2014;1–10.
5. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, van Goor H, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: A comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg*. 2012;7(1):1–9.
6. Sturkenboom MCJM, Goettsch WG, Picelli G, In't Veld B, Yin DD, De Jong RB, et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(4):438–43.
7. Chong YP, Bae IG, Lee SR, Chung JW, Jun JB, Choo EJ, et al. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for patients with community-onset complicated intra-abdominal infections. *PLoS One*. 2015;10(4):1–11.
8. Dalfino L, Bruno F, Colizza S, Concia E, Novelli A, Rebecchi F, et al. Cost of care and antibiotic prescribing attitudes for community-acquired complicated intra-abdominal infections in Italy: A retrospective study. *World J Emerg Surg*. 2014;9(1):1–9.
9. Tellado JM, Sen SS, Caloto MT, Kumar RN, Nocea G. Consequences of inappropriate initial empiric parenteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infections in Spain. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(11–12):947–55.
10. Lee JH, Moon JC. Clinical characteristics of patients with hemodialysis-associated pneumonia compared to patients with non-hemodialysis community-onset pneumonia. *Respir Med* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Apr 5];111:84–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611115301001>

11. Zalacain M, Biedenbach DJ, Badal RE, Young K, Motyl M, Sahm DF. Pathogen Prevalence and Antimicrobial Susceptibility among Enterobacteriaceae Causing Hospital-associated Intra-abdominal Infections in Adults in the United States (2012-2013). *Clin Ther* [Internet]. 2016;38(6):1510–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.04.035>
12. Karlowsky JA, Hoban DJ, Hackel MA, Lob SH, Sahm DF. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Asia – Pacific countries : SMART 2013 – 2015. 2017;61–9.
13. Ponce-de-leon A, Rodri E. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary-tract infections in Mexico from 2009 to 2015 : Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends. 2018;1–13.
14. Hawser S, Hoban DJ, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach D, Hackel M, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of Gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010–2011. *J Chemother* [Internet]. 2015 Apr 18 [cited 2018 Jun 8];27(2):67–73. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1973947814Y.0000000164>
15. Zhang H, Yang Q, Liao K, Ni Y, Yu Y, Hu B, et al. Update of incidence and antimicrobial susceptibility trends of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Chinese intra-abdominal infection patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 8];17(1):776. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29254478>
16. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Brown BC, Lange D De, et al. Epidemiology of intra - abdominal infection and sepsis in critically ill patients : “ AbSeS ”, a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. 2019;1703–17.
17. Abdel-kader S, Sartelli M, Abu-zidan FM. Complicated intra-abdominal infections : a prospective validation study of the WSES Sepsis Severity Score. 2019;60(6):317–21.
18. Garcı C, Picatto P, Pela E, Id EM, Solera- J, Ojeda-betancur N, et al. Critically ill patients with community-onset intraabdominal infections : Influence of healthcare exposure on resistance rates and mortality. 2019;1–12.
19. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, Ansaloni L, Coccolini F, Tranà C, et al. The challenge of antimicrobial resistance in managing intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(3):213–20.

20. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1).
21. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: A global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg* [Internet]. 2016;11(1):1–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13017-016-0089-y>
22. Randhawa V, Sarwar S, Walker S, Elligsen M, Palmay L, Daneman N. Weighted-incidence syndromic combination antibiograms to guide empiric treatment of critical care infections: a retrospective cohort study [Internet]. Vol. 18. 2014 [cited 2018 Oct 13]. Available from: <http://ccforum.com/content/18/3/R112>
23. Hebert C, Ridgway J, Vekhter B, Brown EC, Weber SG, Robicsek A. Demonstration of the Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibiogram: An Empiric Prescribing Decision Aid. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2012 Apr 2 [cited 2018 Oct 13];33(04):381–8. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700041266/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700041266/type/journal_article)
24. Davenport C, Brodeur M, Wolff M, Meek PD, Crnich CJ. Decisional Guidance Tool for Antibiotic Prescribing in the Skilled Nursing Facility. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(1):55–61.
25. Id ZT, Kakariadis ETA, Naber K, Wagenlehner F, Erik T, Johansen B. Appropriate empiric antibiotic choices in health care associated urinary tract infections in urology departments in Europe from 2006 to 2015 : A Bayesian analytical approach applied in a surveillance study. 2019;1–18.
26. Hyochol Ahn, et al 2017. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav* [Internet]. 2017;176(10):139–48. Available from: <file:///C:/Users/Carla Carolina/Desktop/Artigos para acrescentar na qualificação/The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the.pdf>
27. Tandogdu Z, Koves B, Cai T, Cek M, Tenke P, Naber K, et al. Condition - specific surveillance in health care - associated urinary tract infections as a strategy to improve empirical antibiotic treatment : an epidemiological modelling study. *World J Urol* [Internet]. 2020;38(1):27–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02963-9>
28. Eucast 2020 [Internet]. Available from: <http://www.eucast.org>.

29. CLSI. EM100 Connect - CLSI M100 ED30: 2020 [Internet]. Clsi. 2020. Available from: <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI M100 ED30:2020&scope=user>
30. Perrone G, Sartelli M, Mario G, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Abu-Zidan FM, et al. Management of intra-abdominal-infections: 2017 World Society of Emergency Surgery guidelines summary focused on remote areas and low-income nations. *Int J Infect Dis*. 2020;99:140–8.
31. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold K a, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;50(2):133–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034345>
32. Sahm DF. Resistance among Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Latin American countries : SMART 2013 – 2015. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2017;(x x):2013–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.03.006>
33. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 8];11. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946132/pdf/13017\\_2016\\_Article\\_89.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946132/pdf/13017_2016_Article_89.pdf)
34. Kalil AC. Is cefepime safe for clinical use? A Bayesian viewpoint. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1207–9.
35. Beaulieu C, Kurczewski L, Yajnik V. Cefepime challenge after piperacillin/tazobactam-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2019;48(1):167–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01848-3>
36. Venturini C, Ginn AN, Wilson BE, Tsafnat G, Paulsen I, Partridge SR, et al. Ecological effects of cefepime use during antibiotic cycling on the Gram-negative enteric flora of ICU patients. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6(1):1–7.
37. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: A systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015;15(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1054-1>

38. Dupont H. The empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections. *Int J Infect Dis.* 2007;11(SUPPL. 1).
39. Baré M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJG. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care.* 2006;22(2):242–8.
40. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros M-F, Drapier N, Miller M, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2018 Apr 19 [cited 2018 May 6];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29681513>
41. Hebert C, Ridgway J, Vekhter B, Brown EC, Weber SG, Robicsek A. Demonstration of the Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibigram: An Empiric Prescribing Decision Aid. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):381–8.
42. Vallejo M, Cuesta DP, Flórez LE, Correa A, Llanos CE, Isaza B, et al. Características clínicas y microbiológicas de la infección intra-abdominal complicada en Colombia: un estudio multicéntrico. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2016;33(3):261–7. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182016000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
43. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer N, Simmons RL, et al. Intra-Abdominal Candidiasis : The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. 2016;1–13.
44. Chin VK, Lee TY, Rusliza B, Chong PP. Dissecting candida albicans infection from the perspective of c. Albicans virulence and omics approaches on host–pathogen interaction: A review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10).

## CONCLUSIONES GENERALES

Los resultados de este trabajo han demostrado la utilidad de la metodología WISCA para determinar la cobertura del tratamiento empírico en pacientes con infección intraabdominal, permitiendo evaluar no solo la combinación microorganismo-antibiótico como se realiza con el antibiograma tradicional, sino que ha permitido analizar los diferentes regímenes de antimicrobianos utilizados para el tratamiento en infecciones mono y polimicrobiano, así como analizar la cobertura dependiendo de las características del paciente.

En la población de estudio se encontró un bajo porcentaje de pacientes con tratamiento empírico apropiado, lo que refuerza la necesidad de ajustar las guías de manejo de los pacientes con infección intraabdominal de acuerdo a la epidemiología local. En este sentido, el análisis de cobertura realizado con la metodología WISCA permitió reconocer los regímenes de tratamiento empírico con mayor cobertura y menor espectro antibiótico que pueden ser implementados de acuerdo con las características del paciente en la institución hospitalaria, para reducir la carga de morbilidad y mortalidad de esta infección.

De manera importante se observó la necesidad de incluir un régimen con antibióticos combinados incluyendo ampicilina para peritonitis primarias, secundarias, de bajo riesgo y/o adquiridas en la comunidad, así como el uso de caspofungina en pacientes con peritonitis terciarias, de alto riesgo y/o asociadas a la atención en salud, considerando que en la población de estudio la etiología de la infección intraabdominal suele ser polimicrobiana e incluyó patógenos importantes como *Enterococcus faecalis* y *Candida* sp, otros frecuentemente reportados en estudios internacionales como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp y *Pseudomonas* sp.

Así mismo, en nuestros resultados se encontró un bajo porcentaje de resistencia a betalactámicos comparados con estudios internacionales, pero que aumenta si hay reinfecciones. La sensibilidad a demás grupos de antibióticos difiere del estudio de Vallejo y cols. [20] y en general a estudios internacionales, lo que refuerza la necesidad de analizar los datos locales de la institución para el ajuste de guías de tratamiento de las infecciones. Es importante, anotar que la cobertura de los regímenes de tratamiento no cambió sustancialmente durante los cinco años del estudio. Sin embargo, es recomendable realizar la evaluación del comportamiento de la cobertura anualmente para detectar cambios que puedan presentarse en cortos períodos de tiempo.

La metodología WISCA es una herramienta que puede aportar a los programas de optimización de uso de antibióticos datos más específicos para el ajuste de guías de manejo de infecciones, ya que este enfoque permite superar las limitaciones del análisis del antibiograma tradicional, al incorporar la clasificación de los pacientes y la información

microbiológica. Mediante este análisis, la metodología *WISCA* permite la selección del antibiótico de mayor cobertura y menor espectro, contribuyendo no solo al control de infecciones, sino también a evitar la emergencia de resistencia antimicrobiana.

## **PERSPECTIVAS**

Este trabajo presenta nuevas perspectivas para la implementación de la metodología *WISCA* en síndromes clínicos adicionales de interés para las instituciones hospitalaria como la infección urinaria, sepsis e infección intraabdominal. Esto se facilitará debido a que con este trabajo se desarrolló e implementó una programación que puede ser aplicada para analizar la cobertura en otros síndromes clínicos a partir de la integración de las características clínicas de los pacientes y la información microbiológica relacionada con la etiología y los patrones de sensibilidad obtenidos en el laboratorio.

Así mismo, será interesante profundizar el conocimiento sobre otros aspectos de la infección intraabdominal en nuestro medio, como los factores de riesgo para la infección por patógenos resistentes. En este sentido se ha encontrado que el principal mecanismo de resistencia es la producción de BLEEs y en nuestro medio sería interesante conocer si estos mecanismos de resistencia están asociados no solo morbilidad, sino con mayor mortalidad.

Por otra parte, es relevante conocer cuáles son los factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes en nuestro contexto hospitalario. Previos estudios han mostrado la edad, la presencia de comorbilidades como la diabetes y tumores sólidos, infecciones asociadas a la atención en salud y APACHE  $\geq 13$ , así como el inicio tardío e inapropiado de la terapia empírica. Ello permitirá reconocer los factores de riesgo más relevantes en nuestro medio que tengan posibilidad de prevenirse, para contribuir a reducir la carga de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2011;6(1):7. Available from: <http://www.wjes.org/content/6/1/7>
2. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Boermeester MA, et al. Management of intra-abdominal infections: Recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg*. 2017;12(1):1–31.
3. Waele J De, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Groba CB, et al. Abdominal infections in the intensive care unit : characteristics , treatment and determinants of outcome. 2014;1–17.
4. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Brown BC, Lange D De, et al. Epidemiology of intra - abdominal infection and sepsis in critically ill patients : “ AbSeS ”, a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. 2019;1703–17.
5. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide : the definitive data of the CIAOW Study. 2014;1–10.
6. Sturkenboom MCJM, Goettsch WG, Picelli G, In't Veld B, Yin DD, De Jong RB, et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(4):438–43.
7. Perrone G, Sartelli M, Mario G, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Abu-Zidan FM, et al. Management of intra-abdominal-infections: 2017 World Society of Emergency Surgery guidelines summary focused on remote areas and low-income nations. *Int J Infect Dis*. 2020;99:140–8.
8. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, van Goor H, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: A comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg*. 2012;7(1):1–9.
9. Chong YP, Bae IG, Lee SR, Chung JW, Jun JB, Choo EJ, et al. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for patients with community-onset complicated intra-abdominal infections. *PLoS One*. 2015;10(4):1–11.
10. Dalfino L, Bruno F, Colizza S, Concia E, Novelli A, Rebecchi F, et al. Cost of care and antibiotic prescribing attitudes for community-acquired complicated intra-abdominal infections in Italy: A retrospective study. *World J Emerg Surg*. 2014;9(1):1–9.
11. Abdel-kader S, Sartelli M, Abu-zidan FM. Complicated intra-abdominal infections : a prospective validation study of the WSES Sepsis Severity Score. 2019;60(6):317–21.

12. Silva-nunes J. Intra-abdominal infections : the role of different classifications on the selection of the best antibiotic treatment. 2019;0:1–9.
13. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold K a, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;50(2):133–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034345>
14. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1).
15. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: A global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg* [Internet]. 2016;11(1):1–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13017-016-0089-y>
16. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Di Saverio S, Griffiths EA. Duration of Antimicrobial Therapy in Treating Complicated Intra-Abdominal Infections: A Comprehensive Review. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2016;17(1):9–12. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2015.130>
17. Karlowsky JA, Hoban DJ, Hackel MA, Lob SH, Sahm DF. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Asia – Pacific countries : SMART 2013 – 2015. 2017;61–9.
18. Zalacain M, Biedenbach DJ, Badal RE, Young K, Motyl M, Sahm DF. Pathogen Prevalence and Antimicrobial Susceptibility among Enterobacteriaceae Causing Hospital-associated Intra-abdominal Infections in Adults in the United States (2012-2013). *Clin Ther* [Internet]. 2016;38(6):1510–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.04.035>
19. Hawser S, Hoban DJ, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach D, Hackel M, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of Gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010–2011. *J Chemother* [Internet]. 2015 Apr 18 [cited 2018 Jun 8];27(2):67–73. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1973947814Y.0000000164>
20. Vallejo M, Cuesta DP, Flórez LE, Correa A, Llanos CE, Isaza B, et al. Características clínicas y microbiológicas de la infección intra-abdominal complicada en Colombia: un estudio multicéntrico. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2016;33(3):261–7. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182016000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
21. Grupo Germen. Vigilancia de la Resistencia a los antibióticos en instituciones hospitalarias y sus laboratorios clínicos en el Valle de Aburra, año 2017. Medellín; 2018.

22. Randhawa V, Sarwar S, Walker S, Elligsen M, Palmay L, Daneman N. Weighted-incidence syndromic combination antibiograms to guide empiric treatment of critical care infections: a retrospective cohort study [Internet]. Vol. 18. 2014 [cited 2018 Oct 13]. Available from: <http://ccforum.com/content/18/3/R112>
23. Davenport C, Brodeur M, Wolff M, Meek PD, Crnich CJ. Decisional Guidance Tool for Antibiotic Prescribing in the Skilled Nursing Facility. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(1):55–61.
24. Hebert C, Ridgway J, Vekhter B, Brown EC, Weber SG, Robicsek A. Demonstration of the Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibiogram: An Empiric Prescribing Decision Aid. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2012 Apr 2 [cited 2018 Oct 13];33(04):381–8. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700041266/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700041266/type/journal_article)
25. Id ZT, Kakariadis ETA, Naber K, Wagenlehner F, Erik T, Johansen B. Appropriate empiric antibiotic choices in health care associated urinary tract infections in urology departments in Europe from 2006 to 2015 : A Bayesian analytical approach applied in a surveillance study. 2019;1–18.
26. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Livingstone C, John W, McBride H. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th edition [Internet]. 8th ed. Gerald L. Mandell RD, editor. 2016 [cited 2018 May 12]. Available from: [http://www.publish.csiro.au/SH/pdf/SHv7n2\\_BR3](http://www.publish.csiro.au/SH/pdf/SHv7n2_BR3)
27. Zhang S, Huang W. Epidemiological study of community- and hospital-acquired intraabdominal infections. *Chinese J Traumatol - English Ed* [Internet]. 2015;18(2):84–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjtee.2015.07.003>
28. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, Ansaloni L, Coccolini F, Tranà C, et al. The challenge of antimicrobial resistance in managing intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(3):213–20.
29. Tolonen M, Sallinen V, Leppäniemi A, Bäcklund M, Mentula P. The role of the intra-abdominal view in complicated intra-abdominal infections. 2019;7:1–10.
30. Tolonen M, Coccolini F, Ansaloni L, Sartelli M, Roberts DJ, McKee JL, et al. Getting the invite list right: A discussion of sepsis severity scoring systems in severe complicated intra-abdominal sepsis and randomized trial inclusion criteria. *World J Emerg Surg*. 2018;13(1):1–11.
31. Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, Schmoch T, Riedel JG, Schneck E, et al. Intra-abdominal sepsis : new definitions and current clinical standards World Society of Emergency Surgeons. 2019;257–71.
32. Tellado JM, Sen SS, Caloto MT, Kumar RN, Nocea G. Consequences of inappropriate initial empiric parenteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infections in Spain. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(11–12):947–55.

33. Dupont H. The empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections. *Int J Infect Dis.* 2007;11(SUPPL. 1).
34. Baré M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJG. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care.* 2006;22(2):242–8.
35. Lee YL, Chen YS, Toh HS, Huang CC, Liu YM, Ho CM, et al. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections at five medical centers in Taiwan that continuously participated in the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2006 to . *Int J Antimicrob Agents [Internet].* 2012;40(SUPPL. 1):S29–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(12\)70007-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(12)70007-9)
36. Ponce-de-leon A, Rodri E. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary-tract infections in Mexico from 2009 to 2015 : Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends. 2018;1–13.
37. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoba DJ, Badal RE, Hackel MA, Lascols CA, et al. Low frequency of ertapenem-resistant intraabdominal isolates of *Escherichia coli* from Latin America: Susceptibility, ESBL-occurrence, and molecular characterisation (SMART 2008-2009). *J Chemother.* 2012;24(1):6–11.
38. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase- producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):498–504.
39. Liao K, Chen Y, Wang M, Guo P, Yang Q, Ni Y, et al. Molecular characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* causing intra-abdominal infections from 9 tertiary hospitals in China. *Diagn Microbiol Infect Dis [Internet].* 2017 Jan [cited 2018 Nov 12];87(1):45–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889316303315>
40. Hebert C, Ridgway J, Vekhter B, Brown EC, Weber SG, Robicsek A. Demonstration of the Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibigram: An Empiric Prescribing Decision Aid. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):381–8.
41. Sahm DF. Resistance among Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Latin American countries : SMART 2013 – 2015. *Brazilian J Infect Dis [Internet].* 2017;(x x):2013–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.03.006>
42. Rafael Cantón, Elena Loza, Javier Aznar, Rubén Barrón-Adúriz, Jorge Calvo, F. Javier Castillo, Emilia Cercenado, Ramón Cisterna, Fernando González-Romo, José Luis LópezHontangas, Ana Isabel SuárezBarrenechea FT, Brian Molloy, Diego López-Mendoza. Antimicrobial susceptibility trends and evolution of isolates with extended spectrum  $\beta$ -lactamases among Gram-negative organisms recovered during the SMART study in Spain (2011-2015) [Internet]. Madrid, España; 2018 [cited

- 2018 Oct 9]. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159370/pdf/revespquimioter-31-136.pdf>
43. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 8];11. Available from:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946132/pdf/13017\\_2016\\_Article\\_89.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946132/pdf/13017_2016_Article_89.pdf)
  44. Tandogdu Z, Koves B, Cai T, Cek M, Tenke P, Naber K, et al. Condition - specific surveillance in health care - associated urinary tract infections as a strategy to improve empirical antibiotic treatment : an epidemiological modelling study. *World J Urol* [Internet]. 2020;38(1):27–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02963-9>
  45. Zhang H, Yang Q, Liao K, Ni Y, Yu Y, Hu B, et al. Update of incidence and antimicrobial susceptibility trends of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Chinese intra-abdominal infection patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 8];17(1):776. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29254478>
  46. Farmer D, Tessier JM, Sanders JM, Sawyer RG, Rotstein OD, Dellinger EP, et al. Age and its impact on outcomes with intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(2):77–82.
  47. Tsuchiya A, Yasunaga H, Tsutsumi Y, Kawahara T, Matsui H, Fushimi K. Nationwide observational study of mortality from complicated intra-abdominal infections and the role of bacterial cultures. *Br J Surg*. 2019;106(5):606–15.
  48. van Ruler O, Boermeester MA. Die chirurgische Therapie der sekundären Peritonitis. Ein weiter andauerndes Problem. *Chirurg*. 2017;88(1):1–6.
  49. McClean KL, Sheehan GJ, Harding GK. Intraabdominal infection: a review. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1994 Jul;19(1):100–16.
  50. Yoon YK, Kim J, Moon C, Lee MS, Hur J, Lee H, et al. v o i i s r n o l a v o i i s n o l a v o i i s r n. 2019;34(47):1–13.
  51. Zhang H, Yang QW, Xiao M, Chen MJ, Badal RE, Xu YC. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria causing intra-abdominal infections in China: SMART China 2011. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(13):2429–33.
  52. Hackel MA, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach DJ, Hoban DJ. Resistance rates of intra-abdominal isolates from intensive care units and non-intensive care units in the United States: The study for monitoring antimicrobial resistance trends 2010-2012. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(3):298–304.
  53. Hyochol Ahn, et al 2017. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav* [Internet]. 2017;176(10):139–48. Available from: file:///C:/Users/Carla

Carolina/Desktop/Artigos para acrescentar na qualificação/The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the.pdf

54. Eucast 2020 [Internet]. Available from: <http://www.eucast.org>.
55. CLSI. EM100 Connect - CLSI M100 ED30: 2020 [Internet]. Clsi. 2020. Available from: <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI M100 ED30:2020&scope=user>
56. Kalil AC. Is cefepime safe for clinical use? A Bayesian viewpoint. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1207–9.
57. Beaulieu C, Kurczewski L, Yajnik V. Cefepime challenge after piperacillin/tazobactam-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2019;48(1):167–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01848-3>
58. Venturini C, Ginn AN, Wilson BE, Tsafnat G, Paulsen I, Partridge SR, et al. Ecological effects of cefepime use during antibiotic cycling on the Gram-negative enteric flora of ICU patients. *Intensive Care Med Exp.* 2018;6(1):1–7.
59. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: A systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015;15(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1054-1>
60. Garcı C, Picatto P, Pela E, Id EM, Solera- J, Ojeda-betancur N, et al. Critically ill patients with community-onset intraabdominal infections : Influence of healthcare exposure on resistance rates and mortality. 2019;1–12.
61. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros M-F, Drapier N, Miller M, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2018 Apr 19 [cited 2018 May 6];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29681513>
62. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer N, Simmons RL, et al. Intra-Abdominal Candidiasis : The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. 2016;1–13.
63. Chin VK, Lee TY, Rusliza B, Chong PP. Dissecting candida albicans infection from the perspective of c. Albicans virulence and omics approaches on host–pathogen interaction: A review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10).

## ANEXOS

### Material Suplementario 1. Definiciones de las variables principales analizadas en el estudio.

- **Peritonitis primaria:** se definió como la infección peritoneal, generalmente monomicrobiana, en la que no se ha documentado una alteración macroscópicamente visible de la integridad del tracto gastrointestinal. La forma más frecuente es la peritonitis espontánea asociada a enfermedad hepática avanzada (ascitis infectada), se excluyeron los pacientes sometidos a diálisis peritoneal
- **Peritonitis secundaria:** la peritonitis debida a la perforación de una víscera hueca. La microbiota causante es generalmente mixta (cocos grampositivos, enterobacterias y microorganismos anaerobios). Control de foco es quirúrgico o mínimamente invasivo.
- **Infección abdominal grave o severa:** se definió como la infección intraabdominal «posinfección» y suele afectar a pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos repetidos, ingresados en la UCI y en los que frecuentemente coexisten infecciones a distancia (infección respiratoria, sepsis por catéter y urinaria). Los patógenos causantes de la infección son típicamente nosocomiales predominando cocos grampositivos resistentes (*Staphylococcus coagulasa* - negativo y *Enterococcus* spp.), *Candida* spp. y bacilos gramnegativos no fermentadores
- **Infección asociada a la atención en salud**, que cumpla uno o más de los siguientes criterios
  - Infección adquirida en el curso de la atención de salud y que se desarrolla 48 horas después del control de la fuente
  - Hospitalizado mayor de 48 horas en la actual admisión o en los 90 días previos
  - Residencia en sitios de albergues de cuidados de enfermería en los 30 días previos
  - Terapia en casa, curaciones o diálisis en los 30 días previos
  - Uso de antibióticos de amplio espectro por cinco días, durante los 90 días anteriores
  - Haber sido colonizado o infectado por un patógeno resistente
- Infección adquirida en la comunidad: infección detectada dentro de las 48 horas del ingreso.
- **Riesgo de muerte del paciente:** factores potenciales para identificar pacientes de riesgo alto en infección abdominal. Los pacientes de alto riesgo se definieron

como los que presentaban dos o más de las características indicadas en la Guía de la Surgical Infection Society (SIS) (14).

**Material suplementario 2. Resistencias intrínsecas y sensibilidades supuestas de acuerdo a las recomendaciones establecidas por CLSI y EUCAST.**

ANTIBIÓTICO	Resistencia intrínseca	No cubre	Sensibilidad asumida
PENICILINA	<i>Grupo Aeromonas</i>	Género <i>Candida</i>	
	<i>Grupo Enterobacterales</i>	<i>Staphylococcus</i> si es betalactamasa positiva	
	<i>Grupo Otras no-enterobacterales</i>	<i>Enterococcus</i> si es betalactamasa positiva	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i> si es BLEE positiva	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>K. oxytoca</i> si es BLEE positiva	
		<i>Proteus mirabilis</i> si es BLEE positiva	
AMPICILINA	<i>Citrobacter spp freundii</i> (incluye <i>C. youngae</i> ), <i>koseri</i> , <i>amalonaticus</i> grup	Género <i>Candida</i>	<i>Staphylococcus</i> si penicilina es sensible y betalactamasa negativa
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex (incluye <i>E. cancerogenus</i> )	<i>Staphylococcus</i> si es betalactamasa positiva	<i>Streptococcus pneumoniae</i> si penicilina es $\leq 0.06$ mg/L
	<i>Escherichia hermannii</i>	Género <i>Staphylococcus</i> MRSA	<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L
	<i>Hafnia alvei</i>	<i>Enterococcus</i> si es betalactamasa positiva	<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>Escherichia coli</i> si es BLEE positiva	<i>Enterococcus</i> si penicilina es sensible y betalactamasa negativa
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>K. oxytoca</i> si es BLEE positiva	Género <i>Staphylococcus</i> MSSA - No, puede ser resistente a

			<i>penicilinas y sensible a meticilina</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae complex</i>	<i>Proteus mirabilis</i> si es BLEE positiva	
	<i>Morganella morganii</i>		
	<i>Plesiomonas shigelloides</i>		
	<i>Proteus penneri</i>		
	<i>Proteus vulgaris</i>		
	<i>Providencia rettgeri</i>		
	<i>Providencia stuartii</i>		
	Género <i>Routella</i>		
	<i>Serratia marcescens</i>		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
	<i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>A. veronii</i> , <i>A. dhakensis</i> , <i>A. caviae</i> , <i>A. jandaei</i>		
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>Resistencia intrínseca</b>	<b>No cobre</b>	<b>Sensibilidad asumida</b>
<b>AMPICILINA SULBACTAM</b>	<i>Citrobacter koseri</i> , <i>C. amalonacticus</i> , <i>C. sedlakii</i> , <i>C. farmeri</i> , <i>C. rodentium</i>	Género <i>Candida</i>	Género <i>Staphylococcus</i> MSSA
	<i>Citrobacter freundii</i> ( <i>C. brakii</i> , <i>C. mulinae</i> , <i>C. werkmanii</i> , <i>C. youngae</i> )	Género <i>Staphylococcus</i> MRSA	<i>Streptococcus pneumoniae</i> si penicilina es $\leq 0.06$ mg/L
	<i>Enterobacter cloacae complex</i> (incluye <i>E. cancerogenus</i> )		<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L
	<i>Klebsiella aerogenes</i>		<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L

	<i>Hafnia alvei</i>		<i>Enterococcus</i> si penicilina o ampicilina es sensible
	<i>Serratia marcescens</i>		<i>Escherichia coli</i> si piperacililna-tazobactam es sensible
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
	<i>Morganella morganii</i>		
	<i>Plesiomonas shigelloides</i>		
	<i>Providencia rettgeri</i>		
	<i>Providencia stuartii</i>		
	<i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>A. veronii</i> , <i>A. dhakensis</i> , <i>A. caviae</i> , <i>A. jandaei</i>		
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>Resistencia intrínseca</b>	<b>No cobre</b>	<b>Sensibilidad asumida</b>
<b>PIPERACILINA TAZOBACTAM</b>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Género Candida	Género <i>Staphylococcus</i> MSSA
		Género <i>Staphylococcus</i> MRSA	<i>Streptococcus pneumoniae</i> si penicilina es $\leq 0.06$ mg/L
			<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicililna es sensible $\leq 0.25$ mg/L
			<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L
			<i>Enterococcus</i> si penicilina o ampicilina es sensible

			Grupo Enterobacterales si ampicilina-sulbactam es sensible
<b>OXACILINA</b>	<i>Grupo Otras no-enterobacterales</i>	Gram-negativos	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>Resistencia intrínseca</b>	<b>No cobre</b>	<b>Sensibilidad asumida</b>
<b>CEFAZOLINA</b>	<i>Enterococcus spp.</i>	Género Candida	Género <i>Staphylococcus</i> MSSA
	<i>Morganella morganii</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i> si penicilina es $\leq 0.06$ mg/L
	Género <i>Citrobacter</i>	<i>Escherichia coli</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>K. oxytoca</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L
	Género <i>Aeromonas</i>	<i>Proteus mirabilis</i> si es BLEE positiva	<i>Escherichia coli</i> si cefazolina es $\leq 4$ y todos los betalactámicos son sensibles
	Género <i>Providencia</i>		
	<i>Proteus hauseri</i>		
	<i>Grupo Otras no-enterobacterales</i>		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	Género <i>Enterobacter</i>		
	<i>Hafnia alvei</i>		
	<i>Proteus penneri</i>		

	<i>Proteus vulgaris</i>		
	Género <i>Serratia</i>		
	Grupo <i>Aeromonas</i>		
	Género <i>Raoultella</i>		
	Género <i>Pantoea</i>		
<b>CEFUROXIME</b>	Grupo <i>Otras no-enterobacteriales</i>	Género <i>Candida</i>	<i>Se utiliza en absceso hepático</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Género <i>Staphylococcus</i> MRSA	Género <i>Staphylococcus</i> MSSA
	Género <i>Citrobacter</i>	<i>Escherichia coli</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus pneumoniae</i> si penicilina es $\leq 0.06$ mg/L
	Género <i>Morganella</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>K. oxytoca</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L
	<i>Proteus penneri</i>	<i>Proteus mirabilis</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L
	<i>Proteus vulgaris</i>		
	<i>Serratia marcescens</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
	<i>Enterococcus</i> spp.		
	Grupo AMPCES		
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>Resistencia intrínseca</b>	<b>No cubre</b>	<b>Sensibilidad asumida</b>
<b>CEFOXITIN</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Género <i>Candida</i>	Género <i>Staphylococcus</i> MSSA
	Género <i>Citrobacter</i>	Género <i>Staphylococcus</i> MRSA	
	Género <i>Enterobacter</i>	<i>Citrobacter youngae</i>	

	<i>Hafnia alvei</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
	<i>Serratia marcescens</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
	<i>Enterococcus</i> spp.		
	Grupo Otras no-enterobacteriales		
<b>CEFTRIAXONA</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Género Candida	Género <i>Staphylococcus</i> MSSA
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Género Staphylococcus MRSA	<i>Streptococcus pneumoniae</i> si penicilina es $\leq 0.06$ mg/L
	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Escherichia coli</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L
	Grupo AMPCES	<i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>K. oxytoca</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus agalactiae</i>
		<i>Proteus mirabilis</i> si es BLEE positiva	
<b>CEFOTAXIME</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Género Candida	Género <i>Staphylococcus</i> MSSA
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Escherichia coli</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L
	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>K. oxytoca</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus pneumoniae</i> si penicilina es $\leq 0.06$ mg/L
	Grupo AMPCES	<i>Proteus mirabilis</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicilina es sensible $\leq 0.25$ mg/L
		<i>Acinetobacter</i> spp.	
		Staphylococcus MRSA	

<b>CEFTAZIDIMA</b>	<i>Enterococcus</i> spp.	Género Candida	
	Grupo AMPCES	<i>Enterococcus</i> spp.	
		<i>Staphylococcus</i> spp.	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
		<i>Streptococcus</i> grupo Viridans	
		<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	
		<i>Escherichia coli</i> si es BLEE positiva	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>K. oxytoca</i> si es BLEE positiva	
		<i>Proteus mirabilis</i> si es BLEE positiva	
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>Resistencia intrínseca</b>	<b>No cubre</b>	<b>Sensibilidad asumida</b>
<b>CEFEPIME</b>	<i>Enterococcus</i> spp.	Género Candida	Género <i>Staphylococcus</i> MSSA
		<i>Staphylococcus</i> MRSA	<i>Streptococcus pneumoniae</i> si penicilina es <0.06 mg/ml
		<i>Escherichia coli</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicilina es sensible <= 0.25 mg/ml
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>K. oxytoca</i> si es BLEE positiva	<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G si penicilina es sensible <= 0.25 mg/L
		<i>Proteus mirabilis</i> si es BLEE positiva	
<b>AZTREONAM</b>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Escherichia coli</i> si es BLEE positiva	
	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>K. oxytoca</i> si es BLEE positiva	
	Grupo <i>Staphylococcus</i>	<i>Proteus mirabilis</i> si es BLEE positiva	

	<i>Grupo Streptococcus pneumoniae</i>	Género Candida	
	<i>Grupo Streptococcus grupo B</i>		
	<i>Streptococcus viridans</i>		
<b>ERTAPENEM</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Género Candida	Género <i>Staphylococcus MSSA</i>
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> si penicilina es <0.06 mg/ml
	<i>Acinetobacter spp</i>	Staphylococcus MRSA	<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicilina es sensible <= 0.25 mg/ml
		Género Aeromonas	<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G si penicilina es sensible <= 0.25 mg/L
<b>MEROPENEM</b>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Género Candida	Género <i>Staphylococcus MSSA</i>
		Staphylococcus MRSA	<i>Streptococcus pneumoniae</i> si penicilina es <0.06 mg/ml
		<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicilina es sensible <= 0.25 mg/ml
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G si penicilina es sensible <= 0.25 mg/L
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>Resistencia intrínseca</b>	<b>No cubre</b>	<b>Sensibilidad asumida</b>
<b>IMIPENEM</b>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Género Candida	Género <i>Staphylococcus MSSA</i>
	<i>Enterococcus faecium</i>	Staphylococcus MRSA	<i>Streptococcus pneumoniae</i> si

			penicilina es <0.06 mg/ml
		Género Enterococcus si ampicilina es Resistente	<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicilina es sensible <= 0.25 mg/ml
			<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G si penicilina es sensible <= 0.25 mg/L
			<i>Enterococcus faecalis</i> si ampicilina es sensible
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>Resistencia intrínseca</b>	<b>No cubre</b>	<b>Sensibilidad asumida</b>
<b>DORIPENEM</b>		Género Candida	<i>Género Staphylococcus MSSA</i>
		Staphylococcus MRSA	<i>Streptococcus pneumoniae</i> si penicilina es <0.06 mg/ml
		<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Streptococcus</i> grupo Viridans si penicilina es sensible <= 0.25 mg/ml
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G si penicilina es sensible <= 0.25 mg/L
<b>CIPROLOFLOXACINA</b>		Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
		<i>Streptococcus spp.</i>	
		<i>Enterococcus spp.</i>	
<b>LEVOFLOXACINA</b>	<i>No encontré resistencias naturales</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
<b>GENTAMICINA</b>	<i>Providencia stuartii</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
	<i>Grupo Enterococcus</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	
	<b>Sin definición</b>	<i>Streptococcus spp.</i>	

		<i>Staphylococcus</i> spp.	
<b>AMIKACINA</b>	<i>Grupo Otras no-enterobacterales</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
	<i>Enterococcus -excepto HLR-</i>	<i>Enterococcus</i> spp.	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus</i> spp.	
		<i>Staphylococcus</i> spp.	
<b>TIGECICLINA</b>	<i>Género Morganella</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
	<i>Género Proteus</i>		
	<i>Género Providencia</i>		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>Resistencia intrínseca</b>	<b>No cubre</b>	<b>Sensibilidad asumida</b>
<b>VANCOMICINA</b>	<i>Grupo Enterobacteriales</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
	<i>Grupo Otras no-enterobacterales</i>	Género Aeromonas	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Plesiomonas shigelloides	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
	<i>Enterococcus gallinarum</i>		
	<i>Enterococcus casseliflavus</i>		
<b>TEICOPLANINA</b>	<i>Grupo Enterobacteriales</i>		
	<i>Grupo Otras no-enterobacterales</i>		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	No incluirla	
<b>DAPTOMICINA</b>	<i>Grupo Enterobacterias</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
	<i>Grupo Otras no-enterobacterales</i>	Todos los gram negativos	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		

<b>LINEZOLID</b>	<i>Grupo Enterobacterales</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
	<i>Grupo Otras no-enterobacterales</i>	Todos los gram negativos	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
<b>ERITROMICINA</b>	<i>Grupo Enterobacterales</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades, ya que la prueba de Resistencia inducida no transmitió de ningun archivo de whonet
	<i>Grupo Otras no-enterobacterales</i>	Todos los gram negativos	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
	<i>Enterococcus spp.</i>		
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>Resistencia intrínseca</b>	<b>No cubre</b>	<b>Sensibilidad asumida</b>
<b>CLINDAMICINA</b>	<i>Todos los bacilos gram negativos</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades, ya que la prueba de Resistencia inducida no transmitió de ningun archivo de whonet
	<i>Enterococcus gallinarum</i>		
	<i>Enterococcus casseliflavus</i>		
	<i>Enterococcus faecalis</i>		
<b>FOSFOMICINA</b>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		
<b>COLISTIN</b>	<i>Género Enterococcus</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
	<i>Grupo Staphylococcus</i>		
	<i>Grupo Streptococcus pneumoniae</i>		
	<i>Grupo Streptococcus grupo B</i>		
	<i>Grupo Streptococcus viridans</i>		
	<i>Género Morganella</i>		
	<i>Género Proteus</i>		
	<i>Género Providencia</i>		

	<i>Serratia marcescens</i>		
<b>QUINUSPRISTIN DALFOPRISTIN</b>	<i>Enterococcus faecalis</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
	<i>Enterococcus gallinarum</i>	E faecium R a vanco	
	<i>Enterococcus casseliflavus</i>		
	Grupo Otras no-enterobacterales		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
	Grupo Enterobacterales		
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>Resistencia intrínseca</b>	<b>No cubre</b>	<b>Sensibilidad asumida</b>
<b>RIFAMPICINA</b>	Grupo Enterobacterales	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
	Grupo Otras no-enterobacterales		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
<b>TRIMETROPIN SULFA</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Género Candida	No se pueden asumir sensibilidades
	<i>Enterococcus spp.</i>		

**Material suplementario 3. Sensibilidad de los aislados más frecuentes en el primer episodio de infección según el sitio de adquisición de la infección, el compromiso y el riesgo de muerte.**

**A. Sitio de adquisición de la infección**

Antibiótico evaluado	<i>Escherichia coli</i> n=247 n (%)		<i>Klebsiella spp</i> n=92 n (%)		<i>Enterobacter sp</i> n=40 n (%)		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=51 n (%)	
	IAAS n: 58	IAC n: 189	IAAS n: 27	IAC n: 65	IAAS n: 16	IAC n: 24	IAAS n: 12	IAC n: 39
BLEE Positivas*	8 (13,79)	12 (6,35)	5 (18,52)	2 (3,08)	NA	NA	NA	NA
Ampicilina	22 (47,83)	62 (42,18)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ampi/Sulbactam	33 (56,90)	89 (47,09)	15 (55,56)	48 (73,85)	NA	NA	NA	NA
Pip/Tazo	51 (87,93)	174 (93,55)	20 (74,07)	56 (86,15)	13 (86,67)	21 (87,50)	12 (100,00)	36 (94,74)
Cefazolina	23 (48,94)	62 (42,76)	8 (42,11)	33 (66,00)	NA	NA	NA	NA
Ceftazidima	52 (89,66)	181 (95,77)	23 (85,19)	61 (93,85)	NA	NA	11 (91,67)	38 (97,44)
Ceftriaxona	47 (81,03)	173 (91,53)	21 (77,78)	60 (92,31)	NA	NA	NA	NA
Cefepima	54 (93,10)	186 (98,41)	22 (81,48)	61 (93,85)	15 (93,75)	24 (100,00)	12 (100,00)	39 (100,00)
Aztreonam	52 (89,66)	179 (94,71)	21 (77,78)	59 (90,77)	11 (91,67)	17 (89,47)	5 (100,00)	19 (90,48)
Ertapenem	57 (98,28)	188 (99,47)	24 (88,89)	62 (95,38)	14 (87,50)	22 (95,65)	NA	NA
Imipenem	57 (98,28)	188 (99,47)	25 (92,59)	63 (96,92)	16 (100,00)	24 (100,00)	8 (72,73)	31 (100,00)
Meropenem	57 (98,28)	188 (99,47)	25 (92,59)	62 (95,38)	16 (100,00)	24 (100,00)	9 (75,00)	39 (100,00)
Doripenem	57 (98,28)	187 (97,47)	25 (92,59)	62 (95,38)	16 (100,00)	24 (100,00)	7 (63,64)	29 (93,55)

<b>Ciprofloxacina</b>	45 (77,59)	146 (77,25)	24 (88,89)	58 (89,23)	16 (100,00)	20 (83,33)	9 (100,00)	35 (89,74)
<b>Antibiótico</b>	<b><i>Enterococcus faecalis</i></b> <b>n=54</b> <b>n (%)</b>		<b><i>Enterococcus faecium</i></b> <b>n=20</b> <b>n (%)</b>					
	<b>IAAS n: 24</b>	<b>IAC n: 30</b>	<b>IAAS n: 8</b>	<b>IAC n: 12</b>				
<b>Ampicilina</b>	24 (100,00)	30 (100,00)	8 (100,00)	7 (58,33)				
<b>Genta de alta carga</b>	21 (87,50)	29 (96,67)	8 (100,00)	10 (83,33)				
<b>Strep de alta carga</b>	3 (60,00)	6 (85,71)	2 (100,00)	SD				
<b>Daptomicina</b>	16 (84,21)	17 (73,91)	SD	SD				
<b>Linezolid</b>	24 (100,00)	29 (96,67)	8 (100,00)	12 (100,00)				
<b>Vancomicina</b>	24 (100,00)	30 (100,00)	8 (100,00)	11 (91,67)				
<b>Antibiótico</b>	<b><i>Candida spp.</i></b> <b>n=77</b> <b>n (%)</b>		<b><i>Candida albicans</i> n=47</b> <b>n (%)</b>					
	<b>IAAS n: 36</b>	<b>IAC n: 41</b>	<b>IAAS n: 19</b>	<b>IAC n: 28</b>				
<b>Caspofungin MIC &lt;=0,5</b>	34 (97,14)	37 (94,87)	19 (100,00)	27 (96,43)				
<b>Fluconazol</b>	28 (96,55)	32 (88,89)	19 (100,00)	26 (92,86)				
<b>Micafungin Mic &lt;=0,5</b>	34 (100,00)	38 (97,44)	19 (100,00)	27 (96,43)				
<b>Voriconazol MIC &lt;=0,25</b>	31 (100,00)	34 (97,14)	19 (100,00)	26 (96,30)				

### B. BPeritonitis primaria, secundaria y terciaria.

Antibiótico evaluado	<i>Escherichia coli</i> n=247 n (%)			<i>Klebsiella spp</i> n=92 n (%)		
	Peritonitis primaria n: 25	Peritonitis secundaria n: 198	Peritonitis terciaria n: 24	Peritonitis primaria n: 12	Peritonitis secundaria n: 63	Peritonitis terciaria n: 17
BLEE Positivas*	1 (4,00)	17 (8,59)	2 (8,33)	3 (25,00)	2 (3,17)	2 (11,76)
Ampicilina	5 (23,81)	70 (46,98)	9 (39,13)	NA	NA	NA
Ampi/Sulbactam	11 (44,00)	102 (51,52)	9 (37,50)	7 (58,33)	47 (74,60)	9 (52,94)
Pip/Tazo	21 (82,00)	186 (95,38)	18 (75,00)	8 (66,67)	57 (90,48)	11 (64,71)
Cefazolina	6 (28,57)	70 (47,30)	9 (39,13)	4 (44,44)	31 (67,39)	6 (42,86)
Ceftazidima	24 (96,00)	190 (95,96)	19 (79,17)	9 (75,00)	62 (98,41)	13 (76,47)
Ceftriaxona	22 (88,00)	190 (90,91)	18 (75,00)	9 (75,00)	60 (95,24)	12 (70,59)
Cefepima	25 (100,00)	194 (97,98)	21 (87,50)	9 (75,00)	61 (96,83)	13 (76,47)
Aztreonam	24 (96,00)	187 (94,44)	(29 (83,33)	9 (75,00)	59 (93,65)	12 (70,59)
Ertapenem	25 (100,00)	198 (100,00)	22 (91,67)	11 (91,67)	62 (98,41)	13 (76,47)
Imipenem	25 (100,00)	197 (100,00)	22 (91,67)	12 (100,00)	63 (100,00)	13 (76,47)
Meropenem	25 (100,00)	198 (100,00)	22 (91,67)	12 (100,00)	62 (98,41)	13 (76,47)
Doripenem	25 (100,00)	197 (100,00)	22 (91,67)	11 (91,67)	62 (98,41)	14 (82,35)
Ciprofloxacina	18 (72,00)	157 (79,29)	16 (66,67)	9 (75,00)	59 (93,65)	14 (82,35)
Antibiótico evaluado	<i>Enterobacter sp</i> n=40 n (%)			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=51 n (%)		
	Peritonitis primaria n: 13	Peritonitis secundaria n: 23	Peritonitis terciaria n: 4	Peritonitis primaria n: 7	Peritonitis secundaria n: 39	Peritonitis terciaria n: 5
BLEE Positivas*	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ampicilina	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ampi/Sulbactam	13 (100,00)	23 (100,00)	4 (100,00)	NA	NA	NA
Pip/Tazo	10 (76,92)	20 (90,91)	4 (100,00)	7 (100,00)	36 (94,74)	5 (100,00)
Cefazolina	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Ceftazidima	13 (100,00)	23 (100,00)	4 (100,00)	7 (100,00)	38 (97,44)	4 (80,00)
Antibiótico evaluado	<i>Enterobacter sp</i> n=40 n (%)			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=51 n (%)		
	Peritonitis primaria n: 13	Peritonitis secundaria n: 23	Peritonitis terciaria n: 4	Peritonitis primaria n: 7	Peritonitis secundaria n: 39	Peritonitis terciaria n: 5
Ceftriaxona	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cefepima	12 (92,31)	23 (100,00)	4 (100,00)	7 (100,00)	39 (100,00)	5 (100,00)
Aztreonam	9 (90,00)	16 (88,89)	3 (100,00)	2 (66,67)	21 (95,45)	1 (100,00)
Ertapenem	11 (84,62)	21 (95,45)	4 (100,00)	NA	NA	NA
Imipenem	13 (100,00)	23 (100,00)	4 (100,00)	7 (100,00)	31 (96,88)	1 (33,33)
Meropenem	13 (100,00)	23 (100,00)	4 (100,00)	7 (100,00)	38 (97,44)	3 (60,00)
Doripenem	13 (100,00)	23 (100,00)	4 (100,00)	6 (85,71)	29 (90,63)	1 (33,33)
Ciprofloxacina	12 (92,31)	20 (86,96)	4 (100,00)	4 (57,14)	35 (89,74)	5 (100,00)

Antibiótico	<i>Enterococcus faecalis</i> n=54, n (%)			<i>Enterococcus faecium</i> n=20, n (%)		
	Peritonitis primaria n: 8	Peritonitis secundaria n: 37	Peritonitis terciaria n: 9	Peritonitis primaria n: 5	Peritonitis secundaria n: 10	Peritonitis terciaria n: 5
Ampicilina	8 (100,00)	37 (100,00)	9 (100,00)	5 (100,00)	6 (60,00)	4 (80,00)
Genta de alta carga	8 (100,00)	33 (89,19)	9 (100,00)	5 (100,00)	9 (90,00)	4 (80,00)
Strep de alta carga	1 (33,33)	5 (83,33)	3 (100,00)	0	2 (100,00)	SD
Daptomicina	4 (80,00)	24 (77,42)	5 (83,33)	SD	SD	SD
Linezolid	8 (100,00)	36 (97,30)	9 (100,00)	5 (100,00)	10 (100,00)	5 (100,00)
Vancomicina	8 (100,00)	37 (100,00)	9 (100,00)	5 (100,00)	9 (90,00)	5 (100,00)
Antibiótico	<i>Candida spp.</i> n=77, n (%)			<i>Candida albicans</i> n=47, n (%)		
	Peritonitis primaria n: 3	Peritonitis secundaria n: 42	Peritonitis terciaria n: 32	Peritonitis primaria n: 1	Peritonitis secundaria n: 24	Peritonitis terciaria n: 21
Caspofungin MIC <=0,5	3 (100,00)	36 (92,30)	32 (100,00)	1 (100,00)	24 (96,00)	21 (100,00)

<b>Fluconazol</b>	3 (100,00)	35 (92,11)	23 (95,83)	1 (100,00)	24 (96,00)	20 (95,24)
<b>Micafungin Mic &lt;=0,5</b>	3 (100,00)	37 (97,37)	32 (100,00)	1 (100,00)	24 (96,00)	21 (100,00)
<b>Voriconazol MIC &lt;=0,25</b>	3 (100,00)	37 (97,37)	25 (100,00)	1 (100,00)	24 (96,00)	20 (100,00)

### C. Riesgo de muerte

Sensibilidades de antibióticos según microorganismo								
Antibiótico evaluado	<i>Escherichia coli</i> n=247 n (%)		<i>Klebsiella spp</i> n=92 n (%)		<i>Enterobacter sp</i> n=40 n (%)		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=51 n (%)	
	Riesgo bajo n: 109	Riesgo alto n: 138	Riesgo bajo n: 19	Riesgo alto n: 73	Riesgo bajo n: 12	Riesgo alto n: 28	Riesgo bajo n: 25	Riesgo alto n: 26
<b>BLEE Positivas*</b>	4 (3,67)	16 (11,59)	0	7 (9,59)	NA	NA	NA	NA
<b>Ampicilina</b>	31 (38,75)	53 (46,90)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Ampi/Sulbactam</b>	46 (42,20)	76 (55,07)	12 (63,16)	51 (69,86)	NA	NA	NA	NA
<b>Pip/Tazo</b>	101 (95,28)	124 (89,86)	17 (89,47)	59 (80,82)	10 (83,33)	24 (88,89)	22 (91,67)	26 (100,00)
<b>Cefazolina</b>	32 (41,03)	53 (46,49)	7 (58,33)	34 (59,65)	NA	NA	NA	NA
<b>Ceftazidima</b>	108 (99,08)	125 (90,58)	19 (100,00)	65 (89,04)	NA	NA	24 (96,00)	25 (96,15)
<b>Ceftriaxona</b>	105 (96,33)	115 (83,33)	19 (100,00)	62 (84,93)	NA	NA	NA	NA
<b>Cefepima</b>	109 (100,00)	131 (94,93)	19 (100,00)	64 (87,67)	12 (100,00)	27 (96,47)	25 (100,00)	26 (100,00)
<b>Aztreonam</b>	107 (98,17)	124 (89,86)	19 (100,00)	61 (83,56)	6 (85,71)	22 (91,67)	11 (91,67)	13 (92,86)
<b>Ertapenem</b>	109 (100,00)	136 (98,55)	19 (100,00)	67 (91,78)	10 (90,91)	26 (92,86)	NA	NA
<b>Imipenem</b>	109 (100,00)	135 (98,54)	19 (100,00)	69 (94,52)	12 (100,00)	28 (100,00)	19 (100,00)	20 (86,96)
<b>Meropenem</b>	109 (100,00)	136 (98,55)	19 (100,00)	68 (93,15)	12 (100,00)	28 (100,00)	25 (100,00)	23 (88,46)

<b>Doripenem</b>	109 (100,00)	135 (98,54)	19 (100,00)	68 (93,15)	12 (100,00)	28 (100,00)	18 (94,74)	18 (78,26)
<b>Ciprofloxacina</b>	85 (77,98)	106 (76,81)	18 (94,74)	64 (87,67)	12 (100,00)	24 (85,71)	21 (84,00)	23 (88,46)
<b>Antibiótico</b>	<b><i>Enterococcus faecalis</i></b> <b>n=54</b> <b>n (%)</b>		<b><i>Enterococcus faecium</i></b> <b>n=20</b> <b>n (%)</b>					
	<b>Riesgo bajo n=6</b>	<b>Riesgo alto n=48</b>	<b>Riesgo bajo n=1</b>	<b>Riesgo alto n=19</b>				
<b>Ampicilina</b>	6 (100,00)	48 (100,00)	100	14 (73,68)				
<b>Genta de alta carga</b>	6 (100,00)	44 (91,67)	1 (100,00)	17 (89,47)				
<b>Strep de alta carga</b>	3 (75,00)	6 (75,00)	SD	2 (66,67)				
<b>Daptomicina</b>	2 (100,00)	31 (77,50)	SD	SD				
<b>Linezolid</b>	6 (100,00)	47 (97,92)	1 (100,00)	19 (100,00)				
<b>Vancomicina</b>	6 (100,00)	48 (100,00)	1 (100,00)	18 (94,74)				
<b>Antibiótico</b>	<b><i>Candida spp.</i></b> <b>n=77</b> <b>n (%)</b>		<b><i>Candida albicans</i> n=47</b> <b>n (%)</b>					
	<b>Riesgo bajo n=10</b>	<b>Riesgo alto n=67</b>	<b>Riesgo bajo n: 6</b>	<b>Riesgo alto n: 41</b>				
<b>Caspofungin MIC &lt;=0,5</b>	9 (100,00)	62 (95,38)	6 (100,00)	40 (97,56)				
<b>Fluconazol</b>	8 (88,89)	52 (92,86)	6 (100,00)	39 (95,12)				
<b>Micafungin Mic &lt;=0,5</b>	9 (100,00)	63 (98,44)	6 (100,00)	40 (97,56)				
<b>Voriconazol MIC &lt;=0,25</b>	9 (100,00)	56 (98,25)	6 (100,00)	39 (97,50)				

**Material suplementario 4. Frecuencia de aislados portadores de BLEE y carbapenemasas en el primer episodio de infección.**

<b>Clasificación</b>	<b>BLEE positivo n= 27, n (%)</b>	<b>Carbapenemasas n= 7, n (%)</b>
IAAS (n= 137)	13 (9,5)	5 (3,6)
IAC (n= 309)	14 (4,5)	2 (0,6)
Peritonitis primaria (n= 62)	5 (8,1)	1 (1,6)
Peritonitis secundaria (n= 317)	19 (6,0)	3 (0,9)
Peritoritis terciara (n= 67)	4 (6,0)	3 (4,5)
Riesgo bajo de muerte (n= 157)	4 (2,55)	0
Riesgo alto de muerte (n= 289)	23 (7,96)	7 (2,42)

## ANEXO 1. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA

I. INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA	
Código formulario:	
Nombres:	Apellidos:
Padre o adulto responsable:	
Identificación:	Edad: _____ <input type="checkbox"/> Años
	Sexo: Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>
Nombre de la EPS del paciente:	
Municipio (Fuera de Medellín):	Comuna (Medellín):
Barrio (Medellín):	Teléfono:
Dirección:	

II. INFORMACIÓN GENERAL DE LA HOSPITALIZACIÓN	
1. El paciente viene remitido de otra institución:	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
En caso de sí, especifique:	
Nombre del hospital: _____	
Municipio: _____Medellín_____	
Tiempo de permanencia en la institución de donde viene remitido: _____ días	
Sin dato <input type="checkbox"/>	
2. Fecha de Ingreso al hospital: DD ____/MM____/AAAA____	
3. Fecha de diagnóstico clínico de la infección bacteriana: DD ____/MM____/AAAA_____	
4. Fecha toma de muestra para aislamiento microbiológico: DD ____/MM____/AAAA_____	
5. Días de estancia hospitalaria hasta la fecha de toma de muestra:	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>



En los últimos 6 meses antes de la fecha del aislamiento:		
11. Hospitalización en sala general:	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
12. Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos:	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
13. Estancia en ancianatos o albergues: <input type="checkbox"/>	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> No aplica
14. Habitante de calle	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
15. Servicios de medicina domiciliaria:	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
16. Diálisis:	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
En caso de sí, responda:	Peritoneal <input type="checkbox"/>	Hemodiálisis <input type="checkbox"/>
17. Condiciones inmunosupresoras:	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Pacientes con una o más de las siguientes características:		
<input type="checkbox"/> Paciente VIH positivo <input type="checkbox"/> Lupus Eritematoso Sistémico <input type="checkbox"/> Esclerosis múltiple <input type="checkbox"/> <b>Enfermedad de Crohn</b> <input type="checkbox"/> <b>Colitis ulcerosa</b> <input type="checkbox"/> Enfermedad de Graves	<input type="checkbox"/> Paciente desnutrido <input type="checkbox"/> Tiroiditis de Hashimoto <input type="checkbox"/> Anemia perniciosa <input type="checkbox"/> Enfermedad de Addison <input type="checkbox"/> Paciente con cáncer Otra <input type="checkbox"/> (cuál): _____	
18. Terapia inmunosupresora :	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Si respondió si, indique cuál o cuáles		
<input type="checkbox"/> Ciclosporina <input type="checkbox"/> Tracolimus <input type="checkbox"/> Azatioprina <input type="checkbox"/> Micofenolato <input type="checkbox"/> Ciclofosfamida <input type="checkbox"/> Metrotexato <input type="checkbox"/> Corticoesteroides <input type="checkbox"/> Anticuerpo monoclonal <input type="checkbox"/> Otro ¿Cuál? _____		
19. Uso de antibióticos:	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		
En caso de sí, indique el nombre del antibiótico utilizado:		
Antibiótico	Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	Fecha de finalización (DD/MM/AAAA)

<b>20. Uso de anti fúngico</b> <span style="float: right;">SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></span> <input type="checkbox"/>		
En caso de sí, indique el nombre del anti fúngico utilizado		
Anti fúngico	Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	Fecha de finalización (DD/MM/AAAA)
<b>21. Colonización por el microorganismo causante de la infección:</b> <span style="float: right;">SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Sin dato <input type="checkbox"/></span> Sitio de colonización: <input type="checkbox"/> Rectal <input type="checkbox"/> Traqueal		
<b>IV. ENFERMEDAD SUBYACENTE, Comorbilidades</b>		
<b>22. El paciente tiene una enfermedad de base o comorbilidad:</b> <span style="float: right;">SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></span>		
En caso de sí, elija la condición que presenta el paciente:		
<input type="checkbox"/> Hipertensión arterial <input type="checkbox"/> Enfermedad renal <input type="checkbox"/> Enfermedad respiratoria <input type="checkbox"/> Falla cardíaca congestiva <input type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular	<input type="checkbox"/> Enfermedad hepática <input type="checkbox"/> Farmacodependencia <input type="checkbox"/> Trauma ¿Cuál? <input type="checkbox"/> Otra (cuál) _____	
<b>23. Resultado de creatinina</b> _____ mg/dL		
<b>24. Resultado de albúmina</b> _____ gr/dL		

<b>V. INFORMACIÓN SOBRE LA INFECCIÓN</b>

<b>25. Microorganismo aislado</b> _____	
<b>26. Número de la muestra</b> _____	
<b>27. Infección Mixta:</b> <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO                      Cuáles agentes: _____	
<b>28. Muestra a partir de la cual se obtuvo el aislamiento:</b>	
<input type="checkbox"/> Drenaje <input type="checkbox"/> Absceso <input type="checkbox"/> Líquido peritoneal	<input type="checkbox"/> Piel y/o Tejidos blandos <input type="checkbox"/> Paracentesis <input type="checkbox"/> Otra                      (Cuál): _____
<b>29. Diagnóstico al momento del cultivo:</b>	
<input type="checkbox"/> Apendicitis aguda con peritonitis generalizada <input type="checkbox"/> Apendicitis aguda con absceso peritoneal <input type="checkbox"/> Peritonitis causada por apendicitis <input type="checkbox"/> Perforación del esófago <input type="checkbox"/> Enfermedad diverticular del intestino delgado y del intestino grueso con perforación y absceso <input type="checkbox"/> Perforación gástrica <input type="checkbox"/> Colecistitis	<input type="checkbox"/> Úlcera gástrica con perforación <input type="checkbox"/> Colecistitis aguda <input type="checkbox"/> Enfermedad diverticular del intestino delgado con perforación y absceso <input type="checkbox"/> Enfermedad diverticular del intestino grueso con perforación y absceso <input type="checkbox"/> Enfermedad diverticular del intestino, parte sin especificar, con perforación y absceso <input type="checkbox"/> Absceso peritoneal <input type="checkbox"/> Otro diagnóstico final _____
<b>30. Clasificación de la infección abdominal según la severidad del compromiso de la víscera comprometida y a la presencia de colecciones o el compromiso del peritoneo</b>	

<input type="checkbox"/> Peritonitis primaria <input type="checkbox"/> Peritonitis secundaria <input type="checkbox"/> Infección abdominal grave o severa	
<b>31. Localización de la infección</b>	
<input type="checkbox"/> Apéndice <input type="checkbox"/> Colon <input type="checkbox"/> Intestino delgado	<input type="checkbox"/> Estómago/duodeno <input type="checkbox"/> Otro ¿Cuál? <hr/>
<b>32. Clasificación de la infección según localización y gravedad de la misma</b>	
<input type="checkbox"/> Foco removible <input type="checkbox"/> Infección leve	<input type="checkbox"/> Infección moderada <input type="checkbox"/> Infección grave
<b>33. Clasificación de la infección según lugar de adquisición</b>	
<input type="checkbox"/> Infección asociada a la atención en salud <input type="checkbox"/> Infección adquirida en la comunidad	
<b>34. Riesgo de muerte del paciente</b>	
<input type="checkbox"/> Bajo Riesgo <input type="checkbox"/> Alto Riesgo (señalar cuáles)	
<input type="checkbox"/> Edad avanzada $\geq 70$ años <input type="checkbox"/> Presencia de malignidades <input type="checkbox"/> Compromiso cardiovascular <input type="checkbox"/> Enfermedad hepática o cirrosis <input type="checkbox"/> Enfermedad renal <input type="checkbox"/> Hipoalbuminemia <input type="checkbox"/> Extensión de la infección o inadecuado control de la fuente inicial:	
a. Peritonitis generalizada o difusa b. Inicio retrasado del manejo inicial ( $\geq 24$ horas después del inicio de síntomas) c. Inhabilidad para un control adecuada de la fuente d. Sospecha de infección con microorganismos resistentes e. Isquemia intestinal	
<input type="checkbox"/> Puntaje APACHE II $\geq 10$ _____ <input type="checkbox"/> <i>Enterococcus</i> sp en el cultivo <input type="checkbox"/> Infección asociada a la atención en salud <input type="checkbox"/> Paciente con sepsis o choque séptico	

<input type="checkbox"/> Paciente con sepsis o choque séptico por criterios viejos:		
<b>35. Tratamiento dirigido:</b> En caso de sí, indique los antibióticos utilizados:		SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	Fecha de finalización (DD/MM/AAAA)
<b>36. Tratamiento quirúrgico:</b> <div style="text-align: right;">SÍ <input type="checkbox"/>    NO <input type="checkbox"/></div>		
<b>37. Procedimientos para el control de foco, señale cuál o cuáles y cuántos procedimientos se requirieron para el control del foco infeccioso</b>		
<input type="checkbox"/> Desbridamiento	Número de procedimientos _____	
<input type="checkbox"/> Laparotomía abreviada	Número de procedimientos _____	
<input type="checkbox"/> Laparatomía exploratoria	Número de procedimientos _____	
<input type="checkbox"/> Ninguno		
<b>38. El paciente presenta varios episodios de infección abdominal:</b> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
Si respondió señale a qué corresponde:		
<input type="checkbox"/> Recaída	<input type="checkbox"/> Recidiva	<input type="checkbox"/> Reinfeción
<b>39. Si respondió si, al punto anterior debe responder nuevamente los puntos 4 al 9, 21 y 23 al 38, para el nuevo episodio de infección</b>		
<b>VI. INFORMACIÓN GENERAL DE LA HOSPITALIZACIÓN</b>		
<b>40. Fecha toma de muestra para aislamiento microbiológico:</b> DD ___/MM___/AAAA_____		
<b>41. Días de estancia hospitalaria hasta la fecha de toma de muestra:</b>		<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>



47. Número de la muestra _____	
48. Infección Mixta: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO            Cuáles agentes: _____	
49. Muestra a partir de la cual se obtuvo el aislamiento:	
<input type="checkbox"/> Drenaje	<input type="checkbox"/> Piel y/o Tejidos blandos
<input type="checkbox"/> Absceso	<input type="checkbox"/> Paracentesis
<input type="checkbox"/> Líquido peritoneal	<input type="checkbox"/> Otra (Cuál): _____
50. Diagnóstico al momento del cultivo:	
<input type="checkbox"/> Apendicitis aguda con peritonitis generalizada	<input type="checkbox"/> Úlcera gástrica con perforación
<input type="checkbox"/> Apendicitis aguda con absceso peritoneal	<input type="checkbox"/> Colecistitis aguda
<input type="checkbox"/> Peritonitis causada por apendicitis	<input type="checkbox"/> Enfermedad diverticular del intestino delgado con perforación y absceso
<input type="checkbox"/> Perforación del esófago	<input type="checkbox"/> Enfermedad diverticular del intestino grueso con perforación y absceso
<input type="checkbox"/> Enfermedad diverticular del intestino delgado y del intestino grueso con perforación y absceso	<input type="checkbox"/> Enfermedad diverticular del intestino, parte sin especificar, con perforación y absceso
<input type="checkbox"/> Perforación gástrica	<input type="checkbox"/> Absceso peritoneal
<input type="checkbox"/> Colecistitis	<input type="checkbox"/> Otro diagnóstico final
	_____
51. Clasificación de la infección abdominal según la severidad del compromiso de la víscera comprometida y a la presencia de colecciones o el compromiso del peritoneo	
<input type="checkbox"/> Peritonitis primaria <input type="checkbox"/> Peritonitis secundaria <input type="checkbox"/> Infección abdominal grave o severa	
52. Localización de la infección	
<input type="checkbox"/> Apéndice	<input type="checkbox"/> Estómago/duodeno
<input type="checkbox"/> Colon	<input type="checkbox"/> Otro ¿Cuál?
<input type="checkbox"/> Intestino delgado	_____
53. Clasificación de la infección según localización y gravedad de la misma	

<input type="checkbox"/> Foco removible	<input type="checkbox"/> Infección moderada	
<input type="checkbox"/> Infección leve	<input type="checkbox"/> Infección grave	
<b>54. Clasificación de la infección según lugar de adquisición</b>		
<input type="checkbox"/> Infección asociada a la atención en salud		
<input type="checkbox"/> Infección adquirida en la comunidad		
<b>55. Riesgo de muerte del paciente</b>		
<input type="checkbox"/> Bajo Riesgo	<input type="checkbox"/> Alto Riesgo (señalar cuáles)	
<input type="checkbox"/> Edad avanzada $\geq 70$ años <input type="checkbox"/> Presencia de malignidades <input type="checkbox"/> Compromiso cardiovascular <input type="checkbox"/> Enfermedad hepática o cirrosis <input type="checkbox"/> Enfermedad renal <input type="checkbox"/> Hipoalbuminemia <input type="checkbox"/> Extensión de la infección o inadecuado control de la fuente inicial: <ol style="list-style-type: none"> <li>Peritonitis generalizada o difusa</li> <li>Inicio retrasado del manejo inicial (<math>\geq 24</math> horas después del inicio de síntomas)</li> <li>Inhabilidad para un control adecuada de la fuente</li> <li>Sospecha de infección con microorganismos resistentes</li> <li>Isquemia intestinal</li> </ol> <input type="checkbox"/> Puntaje APACHE II $\geq 10$ _____ <input type="checkbox"/> <i>Enterococcus</i> sp en el cultivo <input type="checkbox"/> Infección asociada a la atención en salud <input type="checkbox"/> Paciente con sepsis o choque séptico <input type="checkbox"/> Paciente con sepsis o choque séptico por criterios viejos:		
<b>56. Tratamiento dirigido:</b> <span style="float: right;">SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></span>		
En caso de sí, indique los antibióticos utilizados:		
Antibiótico	Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	Fecha de finalización (DD/MM/AAAA)

**57. Tratamiento quirúrgico:**

SÍ  NO

**58. Procedimientos para el control de foco, señale cuál o cuáles y cuántos procedimientos se requirieron para el control del foco infeccioso**

Desbridamiento                      Número de procedimientos \_\_\_\_\_

Laparotomía abreviada              Número de procedimientos \_\_\_\_\_

Laparatomía exploratoria          Número de procedimientos \_\_\_\_\_

Ninguno

**59. El paciente presenta varios episodios de infección abdominal :**              SÍ  NO

Si respondió señale a qué corresponde:

Recaída

Recidiva

Reinfeción

**60. Si respondió si, al punto anterior debe responder nuevamente los puntos 4 al 9, 21 y 23 al 38, para el nuevo episodio de infección**

### **VIII. EVOLUCIÓN AL MOMENTO DEL ALTA**

**61. Seleccione el desenlace:**

Curación

Mejoría

Muerte

Falla terapéutica

Alta voluntaria

**62. Fecha de alta:** DD \_\_\_\_/MM\_\_\_\_/AAAA\_\_\_\_

**63. Total estancia hospitalaria (en días):**

### **IX. INFORMACIÓN SOBRE EL DILIGENCIAMIENTO DEL FORMULARIO**

**NOMBRE DE LA PERSONA QUE LLENA EL FORMULARIO:**

**FECHA DE DILIGENCIAMIENTO:** DD \_\_\_\_/MM\_\_\_\_/AAAA\_\_\_\_

## ANEXO 2 DESCRIPCION DE VARIABLES

### I. INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA

1. **Edad:** en años cumplidos al momento de realizar el formulario
2. **Sexo:** el que figura en el documento de identidad
3. **Nombre de la EPS del paciente:** aseguradora a la cual pertenece el paciente en el momento de la atención
4. **Municipio:** de residencia permanente del paciente
5. **Barrio:** si el paciente tiene residencia permanente en Medellín
6. **Dirección:** de la residencia permanente del paciente

### II. INFORMACIÓN GENERAL DE LA HOSPITALIZACIÓN

1. **El paciente viene remitido de otra institución:** corresponde al nombre de la institución de la cual viene remitido el paciente, solo incluye instituciones de salud hospitalarias o clínicas
2. **Fecha de ingreso al hospital:** fecha indicada en la historia clínica en la cual ingresó para ser admitido
3. **Fecha de diagnóstico clínico de la infección bacteriana:** corresponde a la fecha registrada del diagnóstico de infección de la primera infección intraabdominal en caso de que el paciente tenga varios episodios.
4. **Fecha toma de muestra para aislamiento microbiológico:** fecha en la cual se obtuvo la muestra de la primera infección intraabdominal en caso de que el paciente tenga varios episodios de infección
5. **Días de estancia hospitalaria hasta la fecha de toma de muestra:** días transcurridos desde que se ingresó al paciente hasta que se tomó la primera muestra para el diagnóstico de la infección y en cirugía
6. **Lugar de hospitalización:** corresponde a la localización en la cual se hizo el diagnóstico de infección, si el paciente está en UCI por favor indicar el índice de **charlson** e índice APACHE II. Cada uno se obtiene con la aplicación MDCalc Medical Calculator. En el índice de Charlson se indica el porcentaje de supervivencia a 10 años

7. **Especialidad tratante al momento del aislamiento microbiológico:** corresponde a la especialidad médica encargada del paciente que ordeno la toma de muestra para cultivo

**Nota: Los numerales sombreados deben ser completados durante la misma semana de ingreso del paciente al estudio (numerales 9 a 18)**

8. **Presencia de aparatos médicos invasores al momento de la toma de muestra:** Presencia o no de dispositivos que penetran total o parcialmente en el cuerpo, a través de un orificio natural o por medio de una intervención quirúrgica (Decreto 4125 de 2005). Incluye instrumentos externos que permanezcan en el paciente con fines terapéuticos en el momento de la toma de la muestra para cultivo o en las 48 horas previas. La ventilación mecánica invasiva puede incluir intubación endotraqueal o traqueostomía, los cuales son procedimientos invasivos. No incluir los dispositivos que son insertados el mismo día de la toma de muestra para cultivo. Tenga en cuenta que la **Nutrición parenteral** puede ser administrada por vía central o periférica (vía catéter venoso central). Así mismo, **la nutrición enteral** se administra vía sonda nasogástrica, traqueostomía o yeyunostomía, los cuales son dispositivos médicos invasores.
9. **En caso de ventilación mecánica o catéter venoso central,** especificar en el siguiente numeral el número de días que el paciente permaneció con estos dispositivos hasta la fecha de toma de muestra

### III ANTECEDENTES

10. **Cirugía** (en el último año): Describir si el paciente tuvo o no historia de cirugía en el último año antes de la toma de la muestra para el cultivo. Así mismo debe indicar el tipo de cirugía que le fue practicada al paciente. Los procedimientos quirúrgicos que se incluyen deben cumplir los siguientes criterios (CDC Procedure-associated Module, 2014):
- Que se incluya en los códigos de la lista de procedimiento quirúrgicos **Y**

- Que implique al menos una incisión a través de la piel o membrana mucosa (incluyendo laparoscopia), o una reintervención a través de una incisión que se deja abierta durante un procedimiento quirúrgico previo **Y**
  - Que se lleve a cabo en una sala de operaciones. Esto puede incluir una sala de radiología intervencionista, o una sala de cateterismo cardíaco.
11. **Hospitalización:** Describir si el paciente estuvo o no hospitalizado en los últimos 6 meses antes de la fecha de la toma de la muestra para el cultivo. No incluye la hospitalización actual.
  12. **Estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI):** Describir si el paciente estuvo o no en Unidades de cuidados intensivos (UCI) en los últimos 6 meses antes de la fecha de la toma de la muestra para el cultivo.
  13. **Estancia en ancianatos:** Describir si el paciente estuvo o no en ancianatos en los últimos 6 meses antes de la fecha de la toma de la muestra para el cultivo.
  14. **Habitante de calle:** persona sin una morada que lleva sus pocas pertenencias con ella, que duerme en las calles, andenes, bajo puentes, o en cualquier otro espacio, sobre una base más o menos al azar
  15. **Servicios de medicina domiciliaria:** Describir si el paciente recibió atención médica domiciliaria o no en los últimos 6 meses antes de la fecha de la toma de la muestra.
  16. **Diálisis:** Describir si el paciente tuvo o no historia en los últimos 6 meses antes de la fecha de la toma de la muestra para el cultivo de diálisis. Si la respuesta es afirmativa. Por favor especificar si fue hemodiálisis o diálisis peritoneal.

**Hemodiálisis:** es una técnica que sustituye las funciones principales del riñón, haciendo pasar la sangre a través de un filtro (funcionando como riñón artificial) donde se realiza su depuración, retornando nuevamente al paciente libre de impurezas

**Diálisis peritoneal:** se realiza a través de un catéter que va a la membrana peritoneal del abdomen para filtrar la sangre. Es una técnica que usa el recubrimiento del abdomen (llamado peritoneo) y una solución conocida como dializado. El dializado absorbe los desechos y líquidos de la sangre, usando el peritoneo como un filtro. El líquido de la diálisis se introduce en la cavidad peritoneal a través de un catéter previamente implantado con una pequeña intervención quirúrgica, y se extrae una vez pasado un tiempo, en el que

se ha producido el intercambio de solutos en la membrana. Dicha práctica, se realiza una media de 3 a 5 intercambios al día dependiendo de las necesidades del paciente.

17. **Condiciones inmunosupresoras:** la inmunosupresión definida como la inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato (la inflamación), resultado de una enfermedad subyacente, presente en el momento de la hospitalización. Según código CIE – 10, las clasificadas dentro de Otras enfermedades de la sangre y los órganos hematopoyéticos (D70-D77); y ciertos desórdenes que involucran al sistema inmune (D80-D89)
18. **Terapia inmunosupresora:** paciente que está siendo sometido a inmunosupresión por el uso de medicamentos (llamados inmunosupresores) u otros tratamientos, como radiación o cirugía (ablación del bazo), con el propósito de prevenir o tratar el rechazo de un trasplante o una enfermedad autoinmune, **en los últimos 6 meses previos a la hospitalización**
  - Fármacos que bloquean la producción de IL – 2
  - Fármacos que inhiben la síntesis de nucleótidos
  - Pacientes en terapia de inducción que es aquella que pretende prevenir la aparición del rechazo y que se basa en la asociación de varios inmunosupresores con el fin de aprovechar los diferentes niveles donde cada agente actúa y poder reducir las dosis individuales para evitar efectos secundarios
  - Pacientes en terapia de rescate que se realiza básicamente con corticoides a altas dosis, empleo de anticuerpos, o cambiando la ciclosporina por tacrolimus o viceversa.
  - Anticuerpos mono y policlonales: anticuerpos que se han obtenido completamente en ratones se denominan con el sufijo "-momab" (Muromomab, OKT3), si son quiméricos ratón-humano con el sufijo "-ximab", si son humanizados, con el sufijo "-zumab", si son humanos "-mumab" y si son proteínas de fusión "-cept" (como Etanercept, SR-TNF-FCIg).
  - Anti-receptor de los linfocitos: por ejemplo, anti-CD20, Rituximab; anti-IL-2R, Daclizumab.
  - Anti-citoquinas: como anti-TNF, Remicade.
  - Anti-receptores de citoquinas: anti-SR-TNF, Enbrel.

- Anti-quimioquinas.

19. **Uso de antibióticos:** Utilización de cualquier antibiótico sistémico en los últimos seis meses previos a la toma de muestra del cultivo. En caso de que la respuesta sea afirmativa indicar el antibiótico y la fecha de inicio y finalización del tratamiento.
20. **Uso de anti fúngicos:** utilización de cualquier anti fúngico sistémico en los últimos seis meses previos a la toma de la muestra de cultivo. En caso de que la respuesta sea afirmativa indicar el antibiótico y la fecha de inicio y finalización del tratamiento.
21. **Colonización por el microorganismo causante de la infección:** Aislamiento previo de la bacteria causante del proceso infeccioso actual, hisopados rectales, inguinal o axilar, en los últimos seis meses antes de la toma de muestra para el cultivo. Si no está disponible la información sobre colonización para KPC por favor señalar “No Dato”.

#### IV. ENFERMEDAD SUBYACENTE

22. **El paciente tiene una enfermedad de base:** Señale si el paciente padece o no de alguna enfermedad crónica o de inmunosupresión al momento de hospitalizarlo. Incluya traumas como accidentes de tránsito, heridas por arma de fuego o heridas por arma cortopunzante.
23. **Creatinina:** la que se tiene al momento de diagnóstico
24. **Albúmina:** la que se tiene al momento de diagnóstico

#### V. INFORMACIÓN SOBRE LA INFECCIÓN

25. **Microorganismo aislado:** Señalar qué bacteria u hongo es la que está causando el proceso infeccioso actual de acuerdo al resultado de identificación en el instrumento usado para ello.
26. **Número de la muestra:** código asignado en whonet con el cual identifica el cultivo positivo
27. **Infección Mixta:** Señalar si la infección fue causada por varios agentes (mixta). En caso de ser afirmativa la respuesta, escriba el nombre de los microorganismos involucradas.

**28. Muestra a partir de la cual se obtuvo el aislamiento:** Sitio donde se toma la muestra para el aislamiento o cultivo. En los casos que se presente, incluya el tipo de muestra que se explicita en el antibiograma.

**29. Diagnóstico al momento del cultivo:** el que se da con el resultado del cultivo

30. Clasificación de la infección abdominal según la severidad del compromiso de la víscera comprometida y a la presencia de colecciones o el compromiso del peritoneo:

- **Peritonitis primaria:** se define como la infección peritoneal, generalmente monomicrobiana, en la que no se ha documentado una alteración macroscópicamente visible de la integridad del tracto gastrointestinal. La forma más frecuente es la peritonitis espontánea asociada a enfermedad hepática avanzada (ascitis infectada), seguida de la infección en pacientes tratados con diálisis peritoneal.
- **La peritonitis secundaria:** la peritonitis debida a la perforación de una víscera hueca. La microbiota causante es generalmente mixta (cocos grampositivos, enterobacterias y microorganismos anaerobios). Control de foco es quirúrgico o mínimamente invasivo.
- **Infección abdominal grave o severa:** se define como la infección intraabdominal «posinfección» y suele afectar a pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos repetidos, ingresados en la UCI y en los que frecuentemente coexisten infecciones a distancia (infección respiratoria, sepsis por catéter y urinaria). Los patógenos causantes de la infección son típicamente nosocomiales predominando cocos grampositivos resistentes (*Staphylococcus coagulasa* - negativo y *Enterococcus* spp.), *Candida* spp. y bacilos gramnegativos no fermentadores.

**31. Localización de la infección:** sitio anatómico en el cual está ubicado el foco de la infección, se obtiene con el diagnóstico

**32. Clasificación de la infección según localización y gravedad de la misma:**

- *Foco removible:* foco infección sin perforación de víscera hueca, ni presencia de pus
- *Infección leve:* peritonitis localizada sin signos de sepsis
- *Infección moderada:* peritonitis generalizada, con o sin signos y síntomas de infección sistémica leve o moderada y con comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal

- *Infección grave*: peritonitis generalizada, con signos sistémicos de infección y/o sepsis grave o *shock séptico*

**33. Clasificación de la infección según lugar de adquisición:** clasificar si la infección está relacionada con la atención en salud o fue adquirida en la comunidad

- Infección asociada a la atención en salud, que cumpla uno o más de los siguientes criterios
  - Infección adquirida en el curso de la atención de salud y que se desarrolla 48 horas después del control de la fuente
  - Hospitalizado mayor de 48 horas en la actual admisión o en los 90 días previos
  - Residencia en sitios de albergues de cuidados de enfermería en los 30 días previos
  - Terapia en casa, curaciones o diálisis en los 30 días previos
  - Uso de antibióticos de amplio espectro por cinco días, durante los 90 días anteriores
  - Haber sido colonizado o infectado por un patógeno resistente

Se excluyen las infecciones posquirúrgicas.

- Infección adquirida en la comunidad: infección detectada dentro de las 48 horas del ingreso.

**34. SI el paciente tuvo varios episodios de infección abdominal, señalar si es recaída, recidiva o reinfección**

- **Recaída:** el paciente vuelve a tener una infección por el o los mismos microorganismos después de haber recibido el tratamiento adecuado, estos microorganismos exhiben el mismo perfil de sensibilidad que en el primer episodio de infección
- **Recidiva:** el paciente adquiere nuevamente una infección intraabdominal tras haberse recuperado de una infección previa y causada por el o los mismos microorganismos al

primer episodio, pero que ahora exhiben aumento en las MIC o perfiles de resistencia o sensibilidad intermedia

- Reinfeción: el paciente adquiere nuevamente una infección intraabdominal con un microorganismo diferente al primer episodio. Si al paciente se le aísla el mismo microorganismo que al inicio, pero tiene un microorganismo nuevo agregado, se considera reinfeción

**35. Riesgo de muerte del paciente:** factores potenciales para identificar pacientes de riesgo alto en infección abdominal. Los pacientes de alto riesgo son los que presentan dos o más de las siguientes características:

- Edad avanzada  $\geq 70$  años: edad al momento del diagnóstico
- Presencia de malignidades: todas las que se clasifican según el código CIE-10 como neoplasias y diagnosticada en el momento de la toma de la muestra
- Compromiso cardiovascular: enfermedades que afectan el corazón y los vasos sanguíneos. Las clasificadas según el código CIE 10, como (I10-I15) Enfermedades hipertensivas, (I20-I25) Enfermedades cardíacas isquémicas, (I26-I28) Enfermedad cardíaca pulmonar y enfermedades de la circulación pulmonar, (I30-I52) Otras formas de cardiopatía, (I60-I69) Enfermedades cerebrovasculares, (I70-I79) Enfermedades de arterias, arteriolas y capilares, (I80-I82) Enfermedades de vena, vasos linfáticos y nodos linfáticos, no clasificadas en otra parte, (I95-I99) Otros trastornos del sistema circulatorio y trastornos sin especificar, diagnosticada en el momento de la toma de la muestra
- Enfermedad hepática o cirrosis: todas las clasificadas según el código CIE – 10 como (K70-K77) Enfermedades del hígado, diagnosticada en el momento de la toma de la muestra
- Enfermedad renal: las clasificadas según código CIE - 10 como (N17-N19) Insuficiencia renal, diagnosticada en el momento de la toma de la muestra
- Hipoalbuminemia  $< 3.4$  gr/dL, el último dato obtenido al momento de la toma de la muestra
- Extensión de la infección o inadecuado control de la fuente inicial: presencia de pus con cultivos positivos, bilis o contenido intestinal en el cuarto cuadrante abdominal, que ocurre en el primer mes después de una cirugía debida a una peritonitis o trauma abdominal (Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, et al. Factors affecting mortality in generalized

postoperative peritonitis: Multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg* 2003; 27:379–384. Gauzit R, Pe´an Y, Barth X, et al. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: A French prospective observational multicenter study. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10:119–127).

- Peritonitis generalizada o difusa: definida como el proceso séptico de la cavidad abdominal donde las bacterias, toxinas y esfacelos invaden 2 ó más compartimientos abdominales. (van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, et al. Variables associated with positive findings at relaparotomy in patients with secondary peritonitis. *Crit Care Med* 2007; 35:468–476)
- Inicio retrasado del manejo inicial: tiempo entre los primeros signos de peritonitis y la primera relaparatomía. Relaparatomía tardía se define como la atención en más de 24 horas de inicio de los signos y síntomas. El tiempo de inicio de los primeros signos y síntomas de la peritonitis postoperatoria se basa en dolor abdominal, producción de drenajes, fiebre > 38,5 °C, hipoxemia (PaO<sub>2</sub> < 65 mmHg), hipotensión (presión sistólica sanguínea < 100 mmHg) u oliguria (excreción urinaria < 500 mL/día. Kim JJ, (Liang MK, Subramanian A, et al. Predictors of relaparotomy after nontrauma emergency general surgery with initial fascial closure. *Am J Surg* 2011;202:549–552)
- Inhabilidad para un control adecuado de la fuente: no se evidencia macroscópicamente eliminación del exudado abdominal ni de pseudomembranas purulentas (Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: Multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg* 2003; 27:379–384)
  - Sospecha de infección con microorganismos resistentes (Hopkins JA, Lee JC, Wilson SE. Susceptibility of intraabdominal isolates at operation: A predictor of postoperative infection. *Am Surg* 1993; 59:791–796)
  - Presencia de isquemia intestinal: necrosis intestinal es la muerte del tejido del intestino debido a una interrupción del suministro sanguíneo. (Kim JJ, Liang MK, Subramanian A, et al. Predictors of relaparotomy after nontrauma emergency general surgery with initial fascial closure. *Am J Surg* 2011; 202:549–552).
- Puntaje APACHE II >= 10: el puntaje apache se obtiene con los datos del primer día de ingreso. En la historia debe estar cómo define el apache que se tiene en cuenta, sin embargo,

en la siguiente tabla esta cómo se determina para el caso de los pacientes que no están en UCI adultos. Este dato colocarlo numéricamente. Se utiliza la aplicación MDCalc Medical Calculator y en la opción APACHE II, el único valor que se debe calcular es la presión arterial media que se define como {la presión diastólica + [(presión sistólica – la presión diastólica) / 3]}

- Ejemplo:

Presión Arterial: 136 / 77 mm Hg

$$= 77 + ((136-77) / 3)$$

$$= 96,6$$

Puntuación APACHE II																	
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4								
Temperatura rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30								
Pres. art. media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50								
Frec. cardiaca (lpm)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40								
Frec. respiratoria (rpm)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6								
Oxigenación Si FIO <sub>2</sub> ≥ 0.5 (AaDO <sub>2</sub> ) Si FIO <sub>2</sub> ≤ 0.5 (PaO <sub>2</sub> )	499	350-499	200-349		>200 <70	61-70		56-70	<56								
pH arterial	>7,9	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15								
Na plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111								
K plasmático (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5								
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6										
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20								
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1								
<b>Suma de puntos</b>																	
<b>Total APS</b>																	
<b>15- GSC</b>																	
<b>Enfermedad crónica</b>	<b>Edad</b>		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Puntos APS (A)</th> <th>Puntos GCS (B)</th> <th>Puntos edad (C)</th> <th>Puntos enf. previa (D)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)				
Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)														
Preoperatorio programado	2	≤ 44	0														
Preoperatorio urgente o médico	5	45-54	2														
		55-64	3														
		65-74	5														
		≥75	6														
			<table border="1"> <tr> <td colspan="4">Total de puntos APACHE II A+B+C+D =</td> <td colspan="2">_____</td> </tr> </table>							Total de puntos APACHE II A+B+C+D =				_____			
Total de puntos APACHE II A+B+C+D =				_____													

- *Enterococcus* en el cultivo: cultivo positivo en el cual se identificó como microorganismo único o infección mixta, a *Enterococcus* sp, Gauzit R, Pe´an Y, Barth X, et al. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: A French prospective observational multicenter study. Surg Infect (Larchmt) 2009; 10:119–127.
- Hospitalización prolongada antes de control de la fuente: mas de seis días de estancia hospitalaria. (Barie PS, Vogel SB, Dellinger EP, et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Arch Surg 1997;132:1294–1302)
- Infección asociada a la atención en salud
- Signos de sepsis o shok séptico por puntaje de SOFA  $\geq 2$   
 En la historia clínica debe estar definido el puntaje SOFA y si el paciente presenta signos de sepsis o no. Se definen como se enumeran a continuación
  - Infección sospechosa o documentada más alguno de los siguientes:
    - Cambio agudo en el SOFA total con puntaje  $\geq 2$
    - Un puntaje SOFA  $\geq 2$ , basado en por lo menos dos de los siguientes:
      - Tasa respiratoria  $\geq 22/\text{min}$
      - Estado mental alterado
      - Presión sanguínea sistólica  $\leq 100 \text{ mmHg}$
  - Shock séptico:
    - Sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener la presión arterial  $\geq 65 \text{ mm Hg}$  y un lactato sérico  $> 2\text{mmol/L}$  (18 mg/dL) a pesar de adecuada resucitación del volumen
- Sepsis severa o shock séptico por criterios viejos
  - **Sepsis:** infección sospechosa o documentada más uno de los siguientes:
    - Variables generales:
      - Fiebre  $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$

- Hipotermia  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Tasa cardíaca  $> 90/\text{min}$  o más de dos desviaciones estándar sobre el valor normal para la edad
- Taquipnea
- Estado mental alterado
- Edema significativo o balance de fluidos  $> 20\text{ mL/kg}$  en 24 horas
- Hiperglicemia: glucosa  $> 140\text{ mg/dL}$  o  $7,7\text{ mmol/L}$  en ausencia de diabetes mellitus
- Variables inflamatorias
  - Leucocitosis ( $>12.000\text{ } \square\text{L}$ )
  - Leucopenia ( $< 4.000\text{ } \square\text{L}$ )
  - Leucocitos normales con más del 10% de formas inmaduras
  - Proteína C reactiva con un valor igual o mayor de dos desviaciones estándar al valor normal ( $< 0.5\text{ mg/dL}$ )
- Variables hemodinámicas:
  - Hipotensión arterial (presión sanguínea sistólica  $< 90\text{ mm Hg}$ , presión arterial  $< 70\text{ mm Hg}$  o una disminución mayor  $40\text{ mm Hg}$  en adultos o menos de dos desviaciones estándar por debajo del valor normal por edad)
- Variables de disfunción orgánica:
  - Hipoxemia arterial:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
  - Oliguria aguda: volumen excretado de orina  $< 0.5\text{ mL/kg/h}$  por lo menos 2 horas después de una resucitación de fluidos adecuada
  - Aumento en la creatinina  $> 0.5\text{ mg/dL}$  o  $44.2\text{ } \square\text{mol/L}$
  - Anormalidades de la coagulación:  $\text{INR} > 1,5$  o Tiempo de protrombina activada  $> 60$  segundos
  - Ileo: ausencia de sonidos intestinales
  - Trombocitopenia: recuento plaquetario  $< 100.000\text{ } \square\text{L}$

- Hiperbilirrubinemia: bilirrubina total plasmática > 4 mg/dL o 70  $\mu$ mol/L
- Variables de perfusión de tejido:
  - Hiperlactatemia: lactato > 1 mmol/L
  - Disminución del relleno capilar o moteado
- Sepsis severa:
  - Sepsis inducida por hipoperfusión o disfunción orgánica (cualquiera de las siguientes causas de infección):
    - Sepsis inducida por hipotensión
    - Lactato por encima de los valores normales de laboratorio, Valor sangre arterial: 0.3-0.8 mmol/L, valor sangre venosa: 0.6-2.2mmol/L
    - Excreción urinaria < 0.5 mL/kg/h por lo menos 2 horas después de una resucitación de fluidos adecuada
    - Lesión pulmonar aguda  $PaO_2/FiO_2 < 250$  en ausencia de neumonía como fuente de la infección
    - Lesión pulmonar aguda  $PaO_2/FiO_2 < 200$  en presencia de neumonía como fuente de la infección
    - Creatinina > 2.0 mg/dL (176,8  $\mu$ mol/L)
    - Bilirrubina > 2 mg/dL (34,2  $\mu$ mol/L)
    - Recuento plaquetario < 100.000  $\mu$ L
    - Coagulopatía (INR > 1,5)

**36. Tratamiento empírico:** es aquel tratamiento que se administra al paciente después de la sospecha clínica de infección y antes de conocer cuál es la bacteria causante del proceso infeccioso y su perfil de sensibilidad a los antibióticos. Señalar si al paciente se le dio o no tratamiento empírico. En caso de ser afirmativa la respuesta indicar cuales antibióticos se utilizaron. Incluya además la fecha de inicio y finalización del tratamiento de cada antibiótico.

**37. Tratamiento dirigido:** aquel tratamiento indicado al paciente luego de conocer la etiología y sensibilidad del microorganismo causante de la infección. Indicar si se dio o no tratamiento dirigido. En caso de ser afirmativa la respuesta indicar cuales antibióticos se utilizaron. Incluya además la fecha de inicio y finalización del tratamiento de cada antibiótico.

**38. Tratamiento quirúrgico:** Indicar si el paciente requirió o no de cirugía o algún procedimiento quirúrgico para el control de la infección como desbridamientos, amputaciones, y drenajes quirúrgicos entre otros (lavado).

**39. Procedimientos para el control de foco:**

- **Desbridamiento:** eliminación del tejido muerto, dañado o infectado. Sea quirúrgicamente, de forma mecánica, química, autolítica y/o mediante terapia larval
- **Laparotomía abreviada:** paciente al cual se le realizó exploración quirúrgica del abdomen, evacuando material infectado y lavando la cavidad
- **Laparotomía exploratoria:** intervención quirúrgica donde se abre el abdomen y los órganos abdominales examinadas por lesión o enfermedad.

#### **IV. EVOLUCIÓN AL MOMENTO DEL ALTA**

40. **Seleccione un desenlace:** Estado del paciente frente al proceso infeccioso en el momento que sale del hospital. Se debe seleccionar algunos de los desenlaces que se describen a continuación:

**Curación:** señalar si el paciente tuvo una resolución completa de la infección después de terminado el tratamiento.

**Mejoría:** señalar si el paciente tuvo resolución parcial de la infección y requirió continuar tomando antibióticos después del alta.

**Muerte:** Señalar si el paciente murió durante la hospitalización.

**Falla terapéutica:** Señalar si hay persistencia de la infección pese al tratamiento, con la consecuente necesidad de otra intervención o de un cambio en el tratamiento antibiótico.

**Alta voluntaria:** Señalar en caso de que el paciente a pesar de no haber terminado el tratamiento y de continuar con el proceso infeccioso decide voluntariamente terminar su hospitalización.

41. **Fecha de alta:** Escribir la fecha en que el paciente es dado de alta de la institución.

42. **Total, estancia hospitalaria:** Señalar el número de días de estancia hospitalaria, es decir, el tiempo transcurrido en días desde la fecha de ingreso hasta la fecha de alta.

Abbas, A.B.; Lichtman A.H. (2009). *Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system* (3rd edición). Saunders (Elsevier).

[UN-Habitat, 2010] United States Conference of Mayor, Hunger and homelessness survey. A status report on Hunger and homelessness in America's Cities, USA: United States Conference of Mayor, (2010)

Instructivo Asistencial valoración nutricional del paciente adulto hospitalizado, Hospital General de Medellín, versión 08 vigente en marzo de 2019 y publicada el 9 de noviembre