

ESTUDIO ORIGINAL: ESTUDIO DE VALIDACIÓN

Marcadores hematológicos y bioquímicos para el diagnóstico precoz de bacteriemias causadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a los carbapenémicos.

Haematological and biochemical markers for the early diagnosis of bacteremias caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*.

Jorge Aníbal Reyes Chacón¹, Augusta Natalia Campoverde Lupercio², Diana Carolina Lalangui Domínguez³, Ana Gabriela Cárdenas Martínez², Fausto Sebastián Cabezas Mera³

¹Hospital General Sur de Quito, Coordinación Institucional de Vigilancia Epidemiológica e Infectología. Quito-Ecuador.

²Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Técnica de Patología Clínica. Quito-Ecuador.

³Universidad Central del Ecuador. Quito-Ecuador.



RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Las bacteriemias causadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos se asocian con altas tasas de mortalidad a diferencia de las bacteriemias causadas por *Enterobacteriaceae* sensibles a carbapenémicos. Los hallazgos clínicos y de laboratorio son importantes para determinar los esquemas terapéuticos y su pronóstico; su diagnóstico precoz resulta esencial para un manejo adecuado. **OBJETIVO.** Relacionar valores de marcadores sanguíneos y bioquímicos en bacteriemias causadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Estudio analítico transversal. Población de 427 y muestra de 224 datos de hemocultivos positivos para *Enterobacteriaceae* de pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo mayo 2016 a julio 2018. Criterios de inclusión: i) al menos un hemocultivo positivo; ii) recuperación del aislado de CRE o CSE o iii) recolección simultánea de muestras de sangre y pruebas de laboratorio. Criterios de exclusión: i) bacteriemias polimicrobianas; ii) valores fuera de rango y iii) reportes sin valores numéricos. El análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences versión 24.0. **RESULTADOS.** Se demostró que el recuento de leucocitos [OR 1,21 (95% IC: 1,03-1,43)], el recuento de plaquetas [OR 1,65 (95% IC: 1,37-1,98)] y el tiempo parcial de tromboplastina [OR 1,29 (95% IC: 1,04-1,60)] fueron buenas variables predictoras independientes, mediante análisis de regresión logística multivariante. **CONCLUSIÓN.** La trombocitopenia y el tiempo parcial de tromboplastina prolongado se asociaron con bacteremia causada por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos.

Palabras clave: Bacteriemia; *Enterobacteriaceae*; *Enterobacteriaceae* Resistentes a los Carbapenémicos; Pruebas de Sensibilidad Microbiana; Biomarcadores; Tiempo de Tromboplastina Parcial.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Bacteremias caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* are associated with high mortality rates in contrast to bacteremias caused by carbapenem-sensitive *Enterobacteriaceae*. Clinical and laboratory findings are important in determining therapeutic regimens and prognosis; early diagnosis is essential for appropriate management. **OBJECTIVE.** To relate blood and biochemical marker values in bacteremia caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. **MATERIALS AND METHODS.** Cross-sectional analytical study. Population of 427 and sample of 224 blood culture data positive for *Enterobacteriaceae* from patients attended at the Carlos Andrade Marín Specialties Hospital in the period May 2016 to July 2018. Inclusion criteria: i) at least one positive blood culture; ii) recovery of CRE or CSE isolate and iii) simultaneous collection of blood samples and laboratory tests. Exclusion criteria: i) polymicrobial bacteremia; ii) out-of-range values and iii) reports without numerical values. Data analysis was performed using the statistical program International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences version 24.0. **RESULTS.** Leukocyte count [OR 1.21 (95% CI: 1.03-1.43)], platelet count [OR 1.65 (95% CI: 1.37-1.98)] and partial thromboplastin time [OR 1.29 (95% CI: 1.04-1.60)] were shown to be good independent predictor variables, by multivariate logistic regression analysis. **CONCLUSION.** Thrombocytopenia and prolonged partial thromboplastin time were associated with bacteremia caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*.

Keywords: Bacteremia; *Enterobacteriaceae*; Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*; Microbial Sensitivity Tests; Biomarkers; Partial Thromboplastin Time.

CAMBios

<https://revistahcam.iesgob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

ISSN-Impreso: 1390-5511

ISSN - Electrónico: 2661-6947

Periodicidad: semestral

Vol. 20 (2) Jul-Dic 2021

revista.hcam@iesgob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v20.n2.2021.449>

Cómo citar este artículo:

Cabezas FS, Lalangui DC, Cárdenas AG, Campoverde NA, Reyes JA. Marcadores hematológicos y bioquímicos para el diagnóstico precoz de bacteriemias causadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos. Cambios rev. méd. 2021; 20(2): 67-73.

Correspondencia:

Fausto Sebastián Cabezas Mera

Rumichaca y Guayanay, Pasaje D casa 195. Quito-Ecuador.

Código postal: 170146

Correo: sebasytu@hotmail.com

Teléfono: (593) 984974409

Recibido: 2019-10-18

Aprobado: 2021-05-20

Publicado: 2021-12-30

Copyright: ©HECAM



INTRODUCCIÓN

El 70% de las decisiones médicas para el tratamiento de los pacientes se toman sobre la base de los resultados de laboratorio como la bioquímica y la hematología proporcionadas en el día de entrada en el hospital¹. En el caso de la sepsis, las decisiones y tratamientos adecuados deben decidirse en un plazo crítico de 6 horas para reducir la morbilidad y la mortalidad². La bacteriemia es una potencial afección mortal que puede ser el resultado de infecciones secundarias. El diagnóstico precoz y la rápida identificación bacteriana son esenciales para el manejo clínico oportuno y apropiado³. Las infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos (CRE) se han asociado a altas tasas de mortalidad o, en el caso de las bacteriemias, se han reportado tasas de 25-75% e incluso 50% en pacientes sépticos⁴. Los hemocultivos se consideran un método de referencia para la identificación del patógeno relacionado con bacteriemia; sin embargo, dado el tiempo requerido para su procesamiento, no se puede aplicar para la toma de decisiones terapéuticas tempranas⁵, debido a que, en promedio, cursan 24 horas desde el momento de la recolección de la muestra hasta la obtención de resultados de la tinción de Gram, 48 para identificar los organismos y 72 para reportar los resultados de la susceptibilidad antimicrobiana⁶. El objetivo del presente estudio fue relacionar valores de marcadores sanguíneos y bioquímicos en bacteriemias causadas por CRE.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico transversal. Población de 427 y muestra de 224 datos de hemocultivos positivos para *Enterobacteriaceae* de pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) en el periodo mayo 2016 a julio 2018. El tamaño de muestra se calculó con un nivel de confianza del 99% y un margen de error del 5%. Los datos demográficos y resultados de laboratorio fueron recopilados a partir de los datos anonimizados de las Historias Clínicas electrónicas de cada paciente a través del sistema informático AS400. Criterios de inclusión: i) al menos un hemocultivo positivo; ii) recuperación del aislado de CRE o *Enterobacteriaceae* sensibles a

carbapenémicos (CSE) y iii) recolección simultánea de muestras de sangre y pruebas de laboratorio. Criterios de exclusión: i) bacteriemias polimicrobianas; ii) valores fuera de rango y iii) reportes sin valores numéricos. Los biomarcadores formaron parte de la evaluación rutinaria, se analizaron con equipos calibrados y operativos, disponibles en el laboratorio clínico institucional. Tabla 1

Tabla 1. Biomarcadores, equipos y proveedores utilizados en el laboratorio clínico del HECAM.

Biomarcadores	Equipo(s)	Proveedor
Albúmina	COBAS 8000, COBAS 6000	ROCHE
Creatinina	COBAS 8000, COBAS 6000	ROCHE
Proteína C reactiva	IMMAGE 800	Beckman Coulter
Lactato	COBAS b 221	ROCHE
Procalcitonina	COBAS E411, COBAS E170	ROCHE
Citometría sanguínea	XN-1000, XT-1800i	Sysmex
Marcadores de coagulación	CA-600, CA-1500, CS-2500:	Sysmex

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

La identificación y clasificación de las cepas se realizó utilizando equipos VITEK® 2 (tarjetas GN) y siguiendo los criterios del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) versión 10.07.

Para el análisis estadístico descriptivo, los valores se expresaron en unidades

y porcentajes. Para las variables continuas, se usó mediana debido a sus distribuciones numéricas sesgadas. Se consideró estadísticamente significativo un $p=0,05$. La prueba de χ^2 se realizó para analizar las asociaciones entre variables categóricas; para las comparaciones múltiples de variables continuas se optó por la prueba U de Mann-Whitney. Se utilizó un modelo de regresión logística múltiple para evaluar posibles factores predictores. El análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 24.0.

RESULTADOS

El presente estudio determinó los niveles y tendencias de varios biomarcadores en el curso clínico de las bacteriemias para identificarlos como ayuda para un diagnóstico precoz.

El 40,63% (91; 224) de los pacientes fue de sexo mujer, el 62,2% (57; 111) presentaron bacteriemia por CRE, a diferencia del grupo por CSE con 37,4% (37; 113). El tiempo para reporte de resultados en CRE fue de $4,5 \pm 1,6$ días, mientras que en CSE fue de $4,0 \pm 1,3$ días. El 58,5% (131; 224) estuvieron al menos una vez en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El 45,5% (102; 224) de pacientes falleció, de ellos, el 38,8% (87; 102) fue dentro de los 30 días y de éstos, el 69,0% (60; 87) fueron CRE. Las características de los pacientes y resultados de laboratorio se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas y resultados de laboratorio de pacientes diagnosticados de bacteremia por *Enterobacteriaceae*, atendidos en el HECAM.

Variable (n)	CRE		CSE	
	n	%	n	%
Edad, años*	33 (2-58)		58 (16-72)	
Femenino (91)	57	62,6	34	37,4
Hemocultivo positivo, días**	$4,5 \pm 1,6$		$4,0 \pm 1,3$	
Estadía en la UCI (131)	64	48,9	67	51,1
Mortalidad general (102)	69	67,6	33	32,4
Mortalidad a 30 días (87)	60	69,0	27	31,0
SOFA*	12 (8-15)		6 (3-10)	
APACHE-II*	24 (16-30)		16 (10-25)	

*Mediana e IQR; ** Media \pm Desviación estándar; CRE: n (111); CSE: n (113)
Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

Para distinguir los grupos por marcadores hematológicos y bioquímicos, se compararon los valores de cada bacteriemia. Tabla 3.

biótica. Los mejores resultados para las bacteriemias se logran con el inicio temprano de un tratamiento adecuado⁸. Sin embargo, el diagnóstico preciso de la bac-

por CRE con parámetros sanguíneos de rutina.

Estudios previos¹³⁻¹⁶ han reportado que los conteos leucocitarios en bacteriemias se mantienen por encima de $12 \times 10^9/L$ tanto por bacilos gram-negativos resistentes como por sensibles a carbapenémicos, lo que contrasta con los hallazgos encontrados en el presente estudio, donde los valores se mantuvieron dentro de parámetros normales en CRE en el CSE, pero estadísticamente diferentes [$(8,5 \pm 1,0$ vs. $9,4 \pm 1,3) \times 10^9/L$, $p=0,019$]. El uso de carbapenémicos, como el meropenem, producen un aumento leucocitario posterior a su administración¹⁷, y rara vez causan pancitopenia¹⁸, lo que podría sugerir un papel más destacado del complemento (más que de los leucocitos) en la defensa del huésped en este tipo de infecciones, en especial por cepas ST258¹⁹⁻²¹, como responsables de brotes nosocomiales y que contribuyen en gran medida a su propagación²².

Zhang, et al., mencionan que el TTP es un marcador diagnóstico de sepsis no pulmonar²³, que puede ser útil en el monitoreo de la eficacia y seguridad del uso tigeciclina cuando se trata de bacterias multidrogo-resistentes (MDR), en especial en pacientes de edad, debido a coagulopatías asociadas a su uso, que muchas veces pasan desapercibidas en la práctica clínica²⁴. Dentro de estas coagulopatías, se incluye la prolongación del TTP, lo que concuerda con los hallazgos, donde al comparar el curso clínico de los dos grupos, se observó que los valores de los casos alcanzaron el doble del límite superior normal días previos al diagnóstico y se mantuvieron elevados incluso siete días posteriores. Figura 1.

El análisis de los datos permitió proponer un punto de corte de TTP de 39,3 segundos que podría discriminar a los pacientes bacteriémicos por CRE, aunque con una sensibilidad máxima de 69,23% y una especificidad máxima de 61,61%, al considerar que los valores normales oscilan entre 25 y 35 segundos²⁵.

A pesar de que el conteo plaquetario es un indicador de sepsis muy inespecífico, Saleem, et al., plantearon que los conteos plaquetarios bajos ($<70 \times 10^9/L$), representan un factor asociado a mortalidad en neonatos con sepsis por cepas carbape-

Tabla 3. Niveles de biomarcadores en grupos de pacientes diagnosticados de bacteremia por *Enterobacteriaceae*, atendidos en el HECAM.

Marcadores bioquímicos*	CRE	CSE	p
Albumina, g/dL	2,5 (2,00-3,20)	2,7 (2,20-3,40)	0,102
Creatinina, mg/dL	0,8 (0,50-1,30)	0,9 (0,60-1,70)	0,003
PCR, mg/dL	8,97 (2,53-15,80)	8,22 (2,03-14,00)	0,444
Lactato, mmol/L	3,3 (1,90-6,90)	2,3 (1,50-4,20)	<0,050
PCT, ng/mL	3,16 (0,66-15,88)	2,86 (0,39-16,95)	0,156
Marcadores hematológicos*			
Leucocitos, $\times 10^9/L$	7,00 (0,55-12,86)	8,59 (4,57-12,93)	<0,050
Neutrófilos, $\times 10^9/L$	4,95 (0,11-9,80)	6,43 (3,23-10,04)	<0,050
Linfocitos, $\times 10^9/L$	0,79 (1,7-0,86)	0,86 (0,42-1,51)	0,283
NLR	2,96 (0,50-8,96)	5,82 (2,55-12,03)	<0,050
Plaquetas, $\times 10^9/L$	43,5 (10,50-202,50)	148,0 (42,00-266,00)	<0,001
MPV, femtolitros	10,5 (9,70-11,30)	10,4 (9,70-11,30)	0,818
TTP, segundos	46,85 (36,50-65,70)	36,40 (28,65-46,05)	<0,050
TP, segundos	15,0 (13,00-18,40)	13,8 (12,10-16,80)	<0,050
INR	1,37 (1,19-1,69)	1,25 (1,10-1,52)	<0,050

*Mediana e IQR

CRP: Proteína C-Reactiva PCT: Procalcitonina; NLR: Relación entre neutrófilos y linfocitos; MPV: Volumen medio de plaquetas; TP: Tiempo de protrombina; TTP: Tiempo parcial de tromboplastina; INR: Radio internacional normalizado.

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por: Autores.

El resultado del análisis de regresión logística de las variables evidenció correlación estadísticamente significativa entre: i) TTP, ii) recuentos de leucocitos y plaquetas; y iii) bacteriemia por CRE. Tabla 4.

teriemia suele durar al menos 48 horas, por lo que, en la mayoría de los casos, se administran antibióticos de amplio espectro con riesgo de neurotoxicidad y nefrotoxicidad^{2,8,9}. En los últimos años las terapias antimicrobianas combinadas han

Tabla 4. Predictores de bacteriemia por CRE mediante regresión logística en pacientes diagnosticados de bacteremia por *Enterobacteriaceae*, atendidos en el HECAM.

	Media±SD		OR	95% IC		P
	CRE	CSE				
Leucocitos, $\times 10^9/L$	8,5±1,0	9,4±1,3	1,214	1,033	1,427	0,019
Plaquetas, $\times 10^9/L$	124,5±23,9	176,9±49,5	1,645	1,367	1,979	<0,001
TTP, segundos	56,5±8,5	42,1±4,3	1,291	1,042	1,601	0,020

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de confianza.

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por: Autores.

DISCUSIÓN

Las bacteriemias por CRE son infecciones asociadas a altas tasas de mortalidad, por lo que es necesario un diagnóstico precoz para establecer una correcta terapia anti-

demonstrado reducir de manera notable la mortalidad en este tipo de infecciones¹⁰⁻¹². Es esencial acortar el tiempo de diagnóstico para tomar decisiones sobre el tratamiento de pacientes con bacteriemia

nem-sensibles de *K. pneumoniae*²⁶; Alhurrayri, et al., corroboraron esta idea, pero con cepas *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes (MRSA)²⁷. En el presente estudio, se observó que los grupos reflejaron recuentos plaquetarios bajos, pero se mantuvieron por debajo del 50% del límite inferior normal incluso después del diagnóstico de la bacteriemia, que sugirió un parámetro discriminatorio que se podría considerar como un predictor de mal pronóstico en pacientes bacteriémicos por CRE. Figura 2.

marcada en los casos de sepsis severa y por el microorganismo involucrado²⁸. Yu, et al., observaron que la trombocitopenia ($p=0,0002$) y el TTP ($p=0,048$) están asociados con una mortalidad a 30 días, después de terminar la terapia antibiótica²⁹; de igual manera, el uso de antibióticos de amplio espectro en pacientes sépticos con extensas quemaduras induce un estado de hipocoagulación³⁰. Se conoció que cuando se presentan TTP y TP prolongados puede existir un déficit de factor X, que ejerce una función antibacteriana contra gram-negativas, incluso de cepas MDR³¹. Adicional,

mucoviscosas³³ que pueden inducir agregación y apoptosis plaquetaria e inhibir la maduración de megacariocitos, lo que refleja el fuerte deterioro de las defensas del huésped durante sepsis. Esto podría indicar el rol que juega el sistema de coagulación en la respuesta inmunitaria y resistencia del huésped frente a infecciones bacterianas, virales, protozoarios y hongos^{34,35}. El análisis de curvas Receiver-Operating-Characteristic (ROC) arrojaron resultados poco satisfactorios con valores de Area Under Curve (AUC) menores a 0,7 lo que sugiere que ningún biomarcador posee la suficiente capacidad discriminativa entre estos dos tipos de infecciones³⁶.

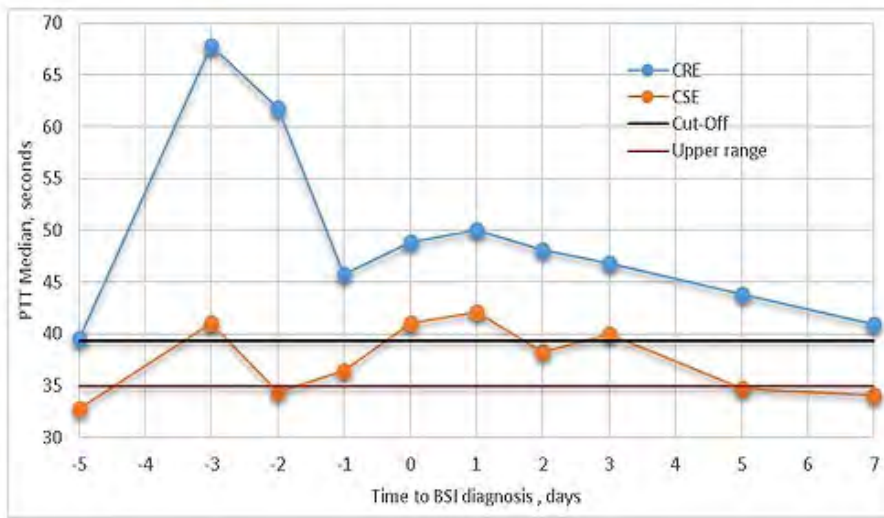


Figura 1. Curso clínico del TTP en CRE y CSE. Elaborado por. Autores.

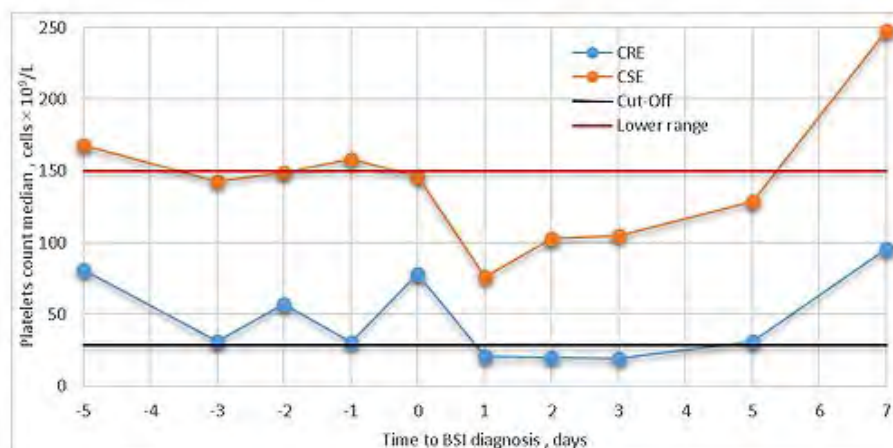


Figura 2. Curso clínico del conteo plaquetario en CRE y CSE. Elaborado por. Autores.

En general, los hallazgos hemostáticos de este estudio permiten suponer que la mayoría de individuos presentaron coagulación intravascular diseminada (CID),

en modelos murinos, se ha visto que la trombocitopenia severa se asocia con infecciones provocadas por *K. pneumoniae* derivada de neumonía³², y de cepas hiper-

Estudios previos³⁷⁻³⁹ han mostrado, que la relación neutrófilos-linfocitos (NLR) y la linfocitopenia son mejores predictores de bacteremia en su mayoría por gram-negativos ($p<0,001$), que los parámetros rutinarios de infección como la proteína C-reactiva, el recuento de glóbulos blancos y el recuento de neutrófilos; además se observó que existe un bajo NLR en pacientes con neumonía nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogo-resistente (MDR-PA) en contraste de su par no resistente⁴⁰ ($7,06\pm 5,72$ vs. $10,21\pm 8,32$, $p=0,020$). Este comportamiento no se evidenció en el presente estudio. Tampoco se encontró relación entre albúmina sérica y resistencia a carbapenémicos ($p=0,102$). Zusman, et al., encontraron que la hipoalbuminemia se asocia con mortalidad más alta en pacientes con infecciones por CRE tratados con imipenem o meropenem, a diferencia de los sujetos tratados con ertapenem (OR 0,41 $p=0,01$)⁴¹. El uso de ertapenem es recomendado como tratamiento empírico en pacientes de UCI con infecciones graves causadas por *Enterobacteriaceae*. Al no poseer actividad contra *P. aeruginosa* disminuye la selección de cepas MDR⁴².

Los valores de PCT y proteína C-reactiva son útiles para evidenciar sepsis^{43,44}, de manera principal como marcador pronóstico en pacientes de UCI⁴⁵, pero no para diferenciar entre bacterias homólogas resistentes y no resistentes, como se evidenció en esta serie, con ambos parámetros ($p=0,444$ y $p=0,156$ de manera respectiva). Estudios sugieren que los valores de PCT distribuidos en diferentes rangos permiten distinguir especies e incluso identificar focos primarios de infección^{46,47}. En

pacientes con quemaduras febriles críticas los niveles altos de PCT pueden identificar las infecciones del torrente sanguíneo con gramnegativos resistentes a múltiples fármacos (*A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*)⁴⁷.

El número limitado de estudios similares no permitió comparar o contrastar los hallazgos de una manera más amplia; no obstante, se requiere evaluar marcadores sanguíneos propuestos en la literatura reciente, tal es el caso de poblaciones de linfocitos T (CD3⁺ y CD4⁺CD28⁺) asociados con altas tasas de mortalidad por infecciones por CRE⁴⁸, o de linfocitos Th17 (CD4⁺IL17⁺) y la producción de IL-17A asociados a cepas productoras de carbapenemasas hipervirulentas⁴⁹.

CONCLUSIONES

La trombocitopenia y el tiempo parcial de tromboplastina prolongado se asociaron con bacteremia causada por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos. Los niveles de TTP, leucocitos y plaquetas pueden ser útiles para distinguir entre bacteriemias por CRE y bacteriemias por CSE, lo que puede orientar a la toma de decisiones sobre un tratamiento antimicrobiano adecuado.

ABREVIATURAS

CRE: *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos; CSE: *Enterobacteriaceae* sensibles a carbapenémicos; EUCAST: Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos; HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín; SPSS: International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; SD: Desviación Estándar; TTP: Tiempo parcial de tromboplastina; MDR: Multidrog-resistente; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes; CID: Coagulación intravascular diseminada; AUC: Area Under Curve; NLR: Relación entre neutrófilos y linfocitos; PCT: Procalcitonina; MDR-PA: *Pseudomonas aeruginosa* multidrog-resistente; ROC: Receiver-Operating-Characteristic.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

JR: Concepción, diseño de la investigación, análisis e interpretación de datos, revisión y consolidación de la información.

FC, DL: Recolección de datos, desarrollo de teoría, análisis estadísticos y redacción. ACL, ACM: Recolección de datos. Todos los autores discutieron los resultados y contribuyeron al manuscrito final.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Jorge Aníbal Reyes Chacón. Médico, Especialista en Patología Clínica Medicina de Laboratorio, Universidad Central del Ecuador. Diploma superior en promoción y prevención de la Salud, Universidad Regional Autónoma de los Andes. Magister en Microbiología, Doctor en Microbiología, Universidad San Francisco de Quito. Médico/a Especialista en Patología Clínica, Coordinación Institucional de Vigilancia Epidemiológica e Infectología, Hospital General del Sur de Quito. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5215-164X>

Augusta Natalia Campoverde Lupercio. Doctora en Medicina y Cirugía, Universidad de Cuenca. Especialista en Patología Clínica. Universidad Central del Ecuador. Máster universitario en Citogenética y biología de la reproducción (Especialista en Citogenética), Universitat Autònoma de Barcelona. Médico/a Especialista en Patología Clínica, Unidad Técnica de Patología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2251-0138>

Diana Carolina Lalangui Domínguez. Bioquímica Clínica, Universidad Central del Ecuador. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-8962>

Ana Gabriela Cárdenas Martínez. Licenciada en Microbiología Clínica y Aplicada, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Bioanalista de laboratorio clínico, Unidad Técnica de Patología Clínica, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1896-7370>

Fausto Sebastián Cabezas Mera. Bioquímico Clínico, Universidad Central del Ecuador. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3064-7089>

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de

uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN

El estudio fue aprobado por pares y por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos CEISH-HCAM, en expediente 067.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 002 de fecha 20 de mayo de 2021.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del laboratorio clínico del HECAM, especialmente al área de microbiología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim H il, Park S. Sepsis: Early recognition and optimized treatment. Tuberculosis and Respiratory Diseases. Korean National Tuberculosis Association; 2019;82(1):6-14. DOI:10.4046/trd.2018.0041
2. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Critical Care Medicine. 2003 Dec;31(12):2742-51. DOI: 10.1097/01.CCM.0000098031.24329.10
3. Opota O, Jatón K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: Towards molecular diagnosis directly from blood. Vol. 21, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier; 2015: 21(4):323-331. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.005

4. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: An evolving crisis of global dimensions. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2021 May 8];25(4):682–707. DOI:10.1128/CMR.05035-11
5. Peters RPH, Agtmael MAV, Danner SA, Savelkoul PHM, Vandendriessche-CMJE. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. Vol. 4, *Lancet Infectious Diseases*. 2004; 4(12):751–60. DOI:10.1016/S1473-3099(04)01205-8
6. Tabak YP, Vankeepuram L, Ye G, Jeffers K, Gupta V, Murray PR. Blood culture turnaround time in U.S. acute care hospitals and implications for laboratory process optimization. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Aug 2];56(12): e00500–18. Available from: <https://jcm.asm.org/content/56/12/e00500-18>
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints - breakpoints and guidance. 2020. p. 15. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
8. Rahal JJ. Antimicrobial Resistance among and Therapeutic Options against Gram-Negative Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Aug 15;49(s1): S4–10. DOI:10.1086/599810
9. Li L, Huang H. Risk factors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Medicine (United States)*. 2017 Sep 1;96(35): e7924. DOI:10.1097/MD.0000000000007924. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
10. Liang Q, Huang M, Xu Z. Early use of polymyxin B reduces the mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2019 Jan 1;23(1):60–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30796888/>
11. Bartolleti F, Seco BMS, dos Santos CC, Felipe CB, Lemo MEB, Alves TDS, et al. Polymyxin B resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil [Internet]. Vol. 22, *Emerging Infectious Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2016 [cited 2020 Aug 13]. p. 1849–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5038415/>
12. Boszczowski I, Salomão MC, Moura ML, Freire MP, Guimarães T, Cury AP, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: genetic diversity, mechanisms of resistance to polymyxins and clinical outcomes in a tertiary teaching hospital in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 14];61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31241658/>
13. Richter SE, Miller L, Needleman J, Uslan DZ, Bell D, Watson K, et al. Risk factors for development of carbapenem resistance among gram-negative rods. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Aug 13];6(3): ofz027. Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/6/3/ofz027/5299642>
14. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Nanas S, Markaki V, et al. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Mar 14];38(3):173–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20224962/>
15. Tuon FF, Gortz LW, Rocha JL. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2012 Jul 1;16(4):351–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22846123/>
16. Zheng X, Wang J feng, Xu W lan, Xu J, Hu J. Clinical and molecular characteristics, risk factors and outcomes of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* [Internet]. 2017 Oct 2 [cited 2020 Aug 13];6(1):102. Available from: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-017-0256-2>
17. Novelli A, Fallani S, Cassetta MI, Conti S, Mazzei T. Postantibiotic leukocyte enhancement of meropenem against gram-positive and gram-negative strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 2000 [cited 2022 Mar 14];44(11):3174–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11036045/>
18. Erden M, Gulcan E, Bilen A, Bilen Y, Uyanık A, Keleş M. Pancytopenia and Sepsis due to Meropenem: A Case Report. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2013 Mar 26;12(1):127–9. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/download/86204/76039>
19. DeLeo FR, Kobayashi SD, Porter AR, Freedman B, Dorward DW, Chen L, et al. Survival of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 258 in Human Blood. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Apr; 61(4): e02533-16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365663/>
20. Kobayashi SD, Porter AR, Freedman B, Pandey R, Chen L, Kreiswirth BN, et al. Antibody-mediated killing of carbapenem-resistant ST258 *Klebsiella pneumoniae* by human neutrophils. *mBio*. 2018 Mar 13;9(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535199/>
21. Castillo LA, Birnberg-Weiss F, Rodriguez-Rodriguez N, Martire-Greco D, Bigi F, Landoni VI, et al. *Klebsiella pneumoniae* ST258 Negatively Regulates the Oxidative Burst in Human Neutrophils. *Frontiers in Immunology*. 2019 Apr 26; 10(929): 1-16. Available from: <https://fjfsdata01prod.blob.core.windows.net/articles/files/451401/pubmed-zip/versions/1/package-entries/fimmu-10-00929/fimmu-10-00929.pdf?sv=2018-03-28&sr=b&sig=1d0D41VDJt4sJAnT4QoEap%2F02dogmtqBYAcR8dk%2BupY%-3D&cs=2022-03-15T20%3A47%3A05Z&sp=r&rscd=attachment%3B%20filename%2A%3DUTF-8%27%-27fimmu-10-00929.pdf>
22. Marsh JW, Mustapha MM, Griffith MP, Evans DR, Ezeonwuka C, Williams-pasculle A, et al. Evolution of outbreak-causing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258 at a tertiary care hospital over 8 years. *mBio*. 2019 Sep 1;10(5): e01945-19. Available from: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/mBio.01945-19>
23. Zhang J, Du HM, Cheng MX, He FM, Niu BL. Role of international normalized ratio in nonpulmonary sepsis screening: An observational study. *World Journal of Clinical Cases* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 13];9(25):7405-7416. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34616807/>
24. Liu J, Yan Y, Zhang F. Risk Factors for Tigecycline-Associated Hypofibrinogenemia. *Therapeutics and Clinical Risk Management* [Internet]. 2021 Apr 16 [cited 2022 Mar 13];17: 325–32. Available from: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=68581>

25. Rountree KM, Yaker Z, Lopez PP. Partial Thromboplastin Time. Published online January 20, 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939549/>
26. Saleem AF, Naz Qamar F, Shahzad H, Qadir M, Zaidi AKM. Trends in antibiotic susceptibility and incidence of late-onset *Klebsiella pneumoniae* neonatal sepsis over a six-year period in a neonatal intensive care unit in Karachi, Pakistan. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(11): e961–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759260/>
27. Alhurayri F, Porter E, Douglas-Louis R, Minejima E, Wardenburg JB, Wong-Beringer A. Increased risk of thrombocytopenia and death in patients with bacteremia caused by high alpha toxin-producing methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Toxins* [Internet]. 2021 Oct 14 [cited 2022 Mar 13];13(10):726. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6651/13/10/726/htm>
28. Alexander EL, Loutit J, Tumbarello M, Wunderink R, Felton T, Daikos G, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Results from a Retrospective Series and Implications for the Design of Prospective Clinical Trials. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(2):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28584849/>
29. Yu W-L, Lee N-Y, Wang J-T, Ko W-C, Ho C-H, Chuang Y-C. Tigecycline Therapy for Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Critically Ill Patients. *Antibiotics*. 2020 May 5;9(5):231. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380654/>
30. Liu J, Liu Y, Liu S, Zhang Q, Zheng J, Niu Y, et al. Hypocoagulation induced by broad-spectrum antibiotics in extensive burn patients. *Burns & Trauma*. 2019 Dec 1; 7:13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31058197/>
31. Chen J, Li X, Li L, Zhang T, Zhang Q, Wu F, et al. Coagulation factors VII, IX and X are effective antibacterial proteins against drug-resistant Gram-negative bacteria. *Cell Research*. 2019 Sep 9;29(9):711–24. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41422-019-0202-3>
32. De Stoppelaar SF, Veer Van 't C, Claus-huis TAM, Albersen BJA, Albersen BJA, Roelofs JJTH, Poll T van der. Thrombocytopenia impairs host defense in gram-negative pneumonia-derived sepsis in mice. *Blood*. 2014 Dec 11;124(25):3781–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301709/>
33. Wang Z, Ren J, Liu Q, Li J, Wu X, Wang W, et al. Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* infections induce platelet aggregation and apoptosis and inhibit maturation of megakaryocytes. *Thrombosis Research*. 2018 Nov 1; 171:45–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248660/>
34. Antoniuk S. The coagulation system in host defense. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2018 Jul;2(3):549–57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6046589/>
35. Levi M, Keller TT, Van Gorp E, Ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovascular Research*. Oxford Academic; 2003 Oct 15; 60(1):26–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14522404/>
36. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010 Sep 1;5(9):1315–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20736804/>
37. Wyllie DH. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol*. 2004;57(9):950–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333656/>
38. Lubis N, Lubis BM, Pasaribu S, Pasaribu AP. Neutrophil Lymphocytes Ratio As a Predictor of Bacteremia in Children. *Global Journal for Research Analysis*. 2020;1–3. Available from: https://www.worldwidejournals.com/global-journal-for-research-analysis-GJRA/fileview/neutrophil-lymphocytes-ratio-as-a-predictor-of-bacteremia-in-children-January_2020_1578654493_7007964.pdf
39. Jager CPC de, Wijk PTLvan, Mathoera RB, Jongh-Leuvenink J de, Poll T van der, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care* [Internet]. 2010 Oct 29 [cited 2022 Mar 14];14(5):1–8. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc9309>
40. Zhou YQ, Feng DY, Li WJ, Yang HL, Wang ZN, Zhang TT, et al. Lower neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts high risk of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa infection in patients with hospital-acquired pneumonia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018 Oct; 14:1863–9. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc9309>
41. Zusman O, Farbman L, Tredler Z, Daitch V, Lador A, Leibovici L, et al. Association between hypoalbuminemia and mortality among subjects treated with ertapenem versus other carbapenems: Prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(1):54–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636928/>
42. Cuesta DP, Blanco VM, Vallejo ME, Hernández-Gómez C, Maya JJ, Motoa G, et al. Clinical impact of ertapenem de-escalation in critically-ill patients with Enterobacteriaceae infections. *Revista Chilena de Infectología*. 2019 Feb 1;36(1):9–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31095199/>
43. Nargis W, Ahamed B, Ibrahim M. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*. 2014; 4(3):195–199. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200544/>
44. Wang S, Chen D. The correlation between procalcitonin, C-reactive protein and severity scores in patients with sepsis and their value in assessment of prognosis. *Chinese Critical Care Medicine*. 2015 Feb 1;27(2):97–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25665606/>
45. Ryoo SM, Han KS, Ahn S, Shin TG, Hwang SY, Chung SP, et al. The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. *Scientific Reports*. 2019 Dec 1 29;9(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036824/>
46. Lin JC, Chen ZH, Chen XD. Elevated serum procalcitonin predicts Gram-negative bloodstream infections in patients with burns. *Burns*. 2020 Feb 1;46(1):182–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859083/>
47. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *American Journal of Emergency Medicine*. 2017 Apr 1;35(4):579–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979420/>
48. Cheng W, Wang H, Zhang J, Bai G, Han W, Chen J, et al. Lymphocyte subset counts as diagnostic and prognostic markers for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infection in critically ill patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 96:315–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389844/>
49. Clemente AM, Castronovo G, Antonelli A, Maria D'andrea M, Tanturli M, Perissi E, et al. Differential Th17 response induced by the two clades of the pandemic ST258 *Klebsiella pneumoniae* clonal lineages producing KPC-type carbapenemase. 2017; 12(6). Available from: 30178847. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460819/>