



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Efectividad de los diferentes esquemas de tratamiento antibiótico usados en el tratamiento de la infección intraabdominal en hospitales de segundo y tercer nivel de Bogotá

Gerardo Antonio Muñetón López

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna Bogotá,
Colombia
2021

Efectividad de los diferentes esquemas de tratamiento antibiótico usados en el tratamiento de la infección intraabdominal en hospitales de segundo y tercer nivel de Bogotá

Gerardo Antonio Muñetón López

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Infectología

Director (a):

Carlos Humberto Saavedra Trujillo MD, MSc

Coinvestigadores:

Luisa Fernanda Cárdenas, MD

Laura Catalina Sánchez, MD

Juan Pablo Álzate, MD, Msc

Yulissa Inés Diez Salazar, MD, MSc

Kenndy Arévalo Pereira, MD

Juan Pablo Velásquez, MD

Andrés David Lasso, MD

Grupo de Investigación:

Grupo De investigación en Enfermedades infecciosas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

“La medicina es como una lenta obra de albañilería Somos afortunados si en el plazo de una vida podemos poner un solo ladrillo. Y si podemos explicar la enfermedad, alguien que aún no ha nacido estará en condiciones de conseguir su curación”.

"El medico" (1986) ... Noah Gordon

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todo el grupo de colegas y amigos con los cuales pude formar un equipo de investigación formidable para recorrer cada uno de los pasos necesarios para cumplir con los objetivos planteados en este trabajo.

A mi director de tesis el Doctor MSc. Carlos Humberto Saavedra Trujillo, por apoyar desde el comienzo la idea que se desarrolló y aportar la motivación necesaria para hacerlo cada vez mejor, tanto en el trabajo de grado, como en la residencia, como en la vida.

Al Doctor Msc. Juan Pablo Alzate Granados, quien con su conocimiento moldeó la estructura metodológica del trabajo y guió el análisis estadístico que permitió dar veracidad a todos los resultados aquí encontrados y con quien no podría estar más agradecido como colega y amigo por compartir siempre de forma desinteresada, sus habilidades epidemiológicas para que muchos residentes del País puedan desarrollar un trabajo de grado con rigurosidad metodológica idónea.

A mi esposa Silvia Juliana Maradei Anaya, quien con mucha tolerancia a la falta de tiempo que un posgrado puede generar, mantuvo el amor y apoyo incondicional que día a día llena nuestro hogar con la felicidad necesaria para alcanzar nuestras metas soñadas.

A mi hija Sofía, a quien espero explicarle con pasión toda esta travesía y como su llegada transformó cada esfuerzo en una meta de amor para mejorar su futuro.

A mis padres, a quienes llevo en el corazón en cada paso que doy para que sientan con orgullo como el magno esfuerzo que hicieron por crear y mantener nuestra familia valió la pena.

A Hilda Anaya, mi querida suegra, que con mucho esfuerzo y amor complementó el cuidado de Sofía y se encargó de darme tranquilidad al saber que mientras estudiaba mi hija no podría estar en mejores manos.

Al Doctor Msc. Gerardo Quintana, cuyas enseñanzas perduran a través de los años, estimulando la búsqueda y respuesta de los vacíos en el conocimiento y a desarrollar ideas sin imponer limitaciones.

A mis profesores de posgrado, en quienes encontré una familia llena de amor y comprensión y me ayudaron a ser mejor persona en este proceso, con quienes quedo eternamente agradecido por enseñarme incansablemente y darme la oportunidad de ser un miembro más de este gremio.

A la Universidad Nacional de Colombia, por ser la casa de grandes docentes y compañeros de clase, por brindar todas las herramientas necesarias para un crecimiento personal y profesional y por su esencia y magia, que desde pregrado logra enamorarme para no querer apartarme jamás.

Contenido	Pág.
Resumen.....	6
Lista de figuras.....	7
Lista de tablas.....	8
Lista de símbolos y abreviaturas.....	9
Introducción.....	10
1. Marco teórico.....	12
1.1 Definición.....	12
1.2 Epidemiología.....	14
1.3 Etiología.....	17
1.4 Tratamiento	20
2. Objetivos.....	25
2.1 Objetivos generales.....	25
2.2 Objetivos específicos.....	25
3. Materiales y métodos.....	26
3.1 Diseño del estudio	26
3.2 Definición de población a estudio.....	26
3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	26
3.3 Tipo y estrategia de muestreo.....	28
3.4 Recolección de datos.....	28
3.5 Tamaño de la muestra.....	28
3.6 Descripción de las intervenciones.....	29
3.7 Plan de análisis.....	29
4. Resultados.....	40
5. Discusión.....	58
6. Conclusiones.....	64
7. Bibliografía.....	65

Resumen

Introducción:

La infección intraabdominal genera estancia hospitalaria prolongada, ingreso a UCI, e intervenciones quirúrgicas múltiples. Es imperativo aplicar estrategias óptimas para disminuir su morbilidad. Existen diversos esquemas de antimicrobianos avalados para su tratamiento sin disponer de evidencia que resalte la superioridad de uno sobre otro. En Colombia, hasta el momento solo se han realizado estudios descriptivos sobre los antibióticos usados y el perfil de resistencia de nuestros microorganismos, sin embargo, no se tienen datos comparativos de efectividad, que permitan conocer qué antibiótico es superior en términos de resolución de la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue realizar una comparación directa de la efectividad entre los esquemas de antimicrobianos más usados en Bogotá.

Métodos:

Estudio de cohorte retrospectivo analítico realizado en pacientes con infección intraabdominal los cuales requirieron cirugía abdominal y administración de alguno de 5 esquemas antibióticos (ampicilina-sulbactam, amikacina-clindamicina, amikacina-metronidazol, piperacilina tazobactam y cefuroxima-metronidazol). Se comparó la efectividad de los tratamientos mediante un desenlace compuesto por 5 variables (Cambio de antibiótico debido a no mejoría clínica, requerimiento de reintervención quirúrgica, infección postquirúrgica, Cambio de antibiótico por resistencia bacteriana y mortalidad intrahospitalaria).

se evaluó la relación de cada esquema antimicrobiano con el desenlace falla terapéutica mediante un análisis bivariado y posteriormente se realizó un modelo de regresión logística para encontrar la asociación independiente de cada esquema antibiótico con el desenlace primario ajustando por variables confusoras.

Resultados:

Se incluyeron 593 pacientes. 229(39%) recibieron ampicilina-sulbactam, 170(28%) amikacina-clindamicina, 77(13%) amikacina-metronidazol, 83(14%) piperacilina-tazobactam y 34(6%) cefuroxime-metronidazol. 22% presentaron falla terapéutica. Las principales causas fueron la reintervención no programada y la infección postquirúrgica. En el análisis multivariado, se evidenció que ninguno de los esquemas de tratamiento antibiótico evaluados presentó asociación significativa de riesgo o protectora con el desenlace primario. Únicamente permanecieron con asociación de riesgo significativa, las variables: Mayor de 70 años (OR 2.08 IC95%1.04-4.18), infección intraabdominal complicada (OR 3.36 IC95%1.4-8.07) y Score WSES (OR 1.31 IC95%(1.18-1.45). El control adecuado del foco infeccioso (OR 0.16 IC95%0.05-0.45) y la hospitalización el centro hospitalario 2 (OR 0.30 IC95%0.14-0.63), se identificaron como factores protectores. Ningún esquema de antibiótico se asoció a mayor estancia hospitalaria, lesión renal o estancia en unidad de cuidado intensivo.

Conclusión:

No existen diferencias significativas en la tasa de falla terapéutica alcanzada entre los diferentes esquemas de antibiótico estudiados. Este desenlace depende de factores de riesgo relacionados con la severidad de la enfermedad al momento de la intervención quirúrgica.

Lista de figuras

Figura 1. Pacientes revisados, incluidos y excluidos.....41

Lista de tablas

Tabla 1. Características de los pacientes.....	42
Tabla 2. Origen primario de infección.....	43
Tabla 3. Características microbiológicas.....	44
Tabla 4. Distribución cultivos monomicrobianos y polimicrobianos.....	44
Tabla 5. Características de los pacientes por centro hospitalario.....	45
Tabla 6. Análisis Bivariado.....	48
Tabla 7. Análisis multivariado para desenlace falla terapéutica.....	50
Tabla 8. Análisis multivariado para desenlace cambio de antibiótico debido a no mejoría clínica	52
Tabla 9. Análisis multivariado para desenlace cambio de antibiótico debido a resistencia bacteriana.....	52
Tabla 10. Análisis multivariado para desenlace reintervención quirúrgica no programada.....	53
Tabla 11. Análisis multivariado para desenlace infección postquirúrgica.....	53
Tabla 12. Análisis multivariado para desenlace mortalidad	53
Tabla 13. Análisis multivariado para desenlace días de estancia hospitalaria....	55
Tabla 14. Análisis multivariado para desenlace días de estancia en UCI.....	56
Tabla 15. Análisis multivariado para desenlace ingreso a UCI.....	56
Tabla 16. Análisis multivariado para desenlace lesión renal aguda.....	56
Tabla 17. Análisis multivariado para desenlace reingreso.....	56

Lista de símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

- **BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.**
- **ESE: Empresa social del estado.**
- **CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute.**
- **UCI: Unidad de cuidado intensivo**
- **WSES: World Society of Emergency Surgery**
- **GREBO: Grupo para el control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá**

INTRODUCCIÓN

La infección intraabdominal representa un amplio grupo de condiciones patológicas, que incluye desde apendicitis aguda hasta complicaciones tan graves como la peritonitis fecal generalizada. (1,2). En el esfuerzo de clasificar mejor esta entidad, la infección intraabdominal complicada es un término que se emplea como una división que representa la extensión del proceso patológico desde la víscera hueca afectada hacia el peritoneo causando diferentes grados de peritonitis o abscesos (2,3).

La infección intraabdominal es una enfermedad frecuente y representa el 10-15% de las causas de dolor abdominal en la comunidad (4,5). La mortalidad asociada es variable y se describe desde menos de 1% para apendicitis hasta valores tan altos como 80% para peritonitis secundaria dependiendo de múltiples factores como la localización de la infección primaria, el control del foco infeccioso, la severidad de presentación, la edad y comorbilidades (6). A pesar de los datos críticos de mortalidad, otros elementos importantes participan en la carga de la enfermedad y se han descrito eventos como estancia en hospitalización promedio entre 8-14, días, costos de hospitalización de \$2.000 a \$50.000 dólares, fallas terapéuticas en 10-20% de los casos y tasas de reintervención aproximadas de 4% a 20%(7-11), datos que pueden incrementar dependiendo de diferentes factores, algunos intrínsecos al paciente como la comorbilidad, la edad y la severidad de la infección y otros derivados del cuidado médico; como el tipo de tratamiento antimicrobiano y el control del foco infeccioso efectivo y oportuno(7-11).

Con mayor detalle, el tipo de terapia antibiótica es un factor independiente asociado con mejores desenlaces, entre los que se encuentran menores días de hospitalización, tasas de reintervención, falla terapéutica, mortalidad y costos (7,12). se encuentran disponibles múltiples esquemas que han demostrado buenos resultados en estudios clínicos(1,2,3,14,15,16), sin embargo, la variabilidad marcada entre los patrones de resistencia de una población a otra y la disponibilidad heterogénea de agentes antimicrobianos en cada país, lleva a que los resultados de estos estudios al igual que las recomendaciones de las guías internacionales no puedan ser adoptadas de manera precisa y a que cada población determine de acuerdo a la susceptibilidad antibiótica local y regional que esquemas de tratamiento son los más adecuados(1,2,3,17,18).

De manera general, en los documentos de sociedades científicas y guías internacionales, se recomienda que el esquema de tratamiento incluya antibióticos activos contra bacilos Gram negativos entéricos, cocos Gram positivos del tracto gastrointestinal y microorganismos anaerobios (1,2,3).

En Colombia, los esquemas de tratamiento varían de acuerdo con la institución y entre los más usados se encuentran monoterapia con ampicilina sulbactam o piperacilina tazobactam y terapia combinada con aminoglucósido más clindamicina o cefalosporina en combinación con Metronidazol. Debido a que no se dispone de una guía de práctica clínica nacional para el tratamiento de la infección intraabdominal, cada hospital tiene protocolos diferentes y la heterogeneidad es marcada entre las instituciones (19,20,21).

Respecto a los microorganismos encontrados en el país, no se evidencia una diferencia significativa entre las especies de bacterias aisladas en cada institución, aunque se presenta cierta variabilidad en los patrones de resistencia. Entre lo poco publicado, se encuentra resistencia para aminoglucósidos alrededor de 5%, para piperacilina tazobactam entre 10% y 20%, para Cefalosporinas de 3ra generación entre 10%-20% y para ampicilina sulbactam entre 20% y 70% (19,20,21). Esta variación en la resistencia podría llevar a que en un hospital se prefiera un esquema de antibiótico sobre otro, sin embargo, esto no explica la

variabilidad en los esquemas de antibiótico seleccionados dentro de la misma institución, lo que incrementa la necesidad de identificar el mejor tratamiento en nuestra población, para recomendar su adopción y optimizar el cuidado de una forma homogénea

Adicional a la heterogeneidad en la selección del esquema antimicrobiano, uno de los aspectos claves a resaltar de los patrones identificados en el tratamiento de la infección intraabdominal en Colombia, es el uso frecuente de ampicilina sulbactam y clindamicina que contrasta con las recomendaciones de sociedades científicas internacionales y la mayor resistencia de los microorganismos a estas moléculas en comparación con los otros esquemas disponibles (2,3,19). Estas recomendaciones se encuentran en contra de usar los antibióticos mencionados, sin embargo, evidencia clínica local que respalde la adopción de estas guías en nuestros pacientes, no se encuentra disponible, lo que obliga a evaluar con detalle la pertinencia de su aplicación. En cuanto a la recomendación de evitar la formulación de clindamicina, en Colombia se ha demostrado que los aislamientos de microorganismos anaerobios obligados en infección intraabdominal persisten con altos niveles de sensibilidad a este compuesto por lo cual no existe sustento para la adopción de este lineamiento y por el contrario continúa representando una buena opción terapéutica (21). Por otro lado, a favor de adoptar la recomendación que involucra evitar el uso de ampicilina sulbactam, los estudios realizados en nuestro país reportan una resistencia cada vez más elevada a este antibiótico entre las enterobacterias aisladas en líquido peritoneal y hospitalización(19,20,21,22), sin embargo, estudios analíticos comparativos no se han realizado, lo que impide demostrar mejores o peores desenlaces con el uso de un esquema específico y abre la posibilidad de que al adoptar una política general de no usar un antibiótico específico, se aumenten gastos y resistencia sin una clara mejoría.

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesario disminuir el gran vacío del conocimiento que se presenta respecto al tratamiento de la infección intraabdominal en nuestro país y el esquema antibiótico más adecuado para nuestros pacientes. Conocer si alguna de las diferentes opciones disponibles puede generar los mejores desenlaces, ayudara a disminuir la heterogeneidad del manejo de la infección intraabdominal y todos los pacientes podrán acceder al mejor tratamiento independientemente de la institución en la que se encuentren o de preferencias individuales de los médicos tratantes. Si se logra detectar un esquema asociado con mejores desenlaces, el uso de este como primera línea podría disminuir significativamente la mortalidad y morbilidad en la población. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo es comparar la tasa de falla terapéutica entre los diferentes esquemas de tratamiento antibiótico más usados en hospitales de segundo y tercer nivel de Bogotá para identificar si algún se encuentra asociado a mayor o menor incidencia de este desenlace y así mejorar las herramientas que guían la práctica diaria en esta frecuente, costosa y mórbida enfermedad.

1. MARCO TEORICO

La infección intraabdominal es una enfermedad muy común cuyo tratamiento usualmente se encuentra a cargo del especialista en cirugía general pero que requiere la participación multidisciplinaria de una variedad de especialidades como anestesiología, Infectología, radiología, medicina de urgencias, cuidado crítico entre otras, para brindar la mejor estrategia terapéutica posible (1-3). Es por esto, que el conocimiento de la infección intraabdominal no debe limitarse a los especialistas en cirugía general ni a la técnica quirúrgica más adecuada para controlar el foco infeccioso, si no, que debe extenderse a las otras especialidades incluidas en el tratamiento y abordar también, el estudio de la optimización de los antimicrobianos, la forma más adecuada de realizar el cuidado de soporte y las metodologías diagnósticas más eficientes a usar. (1,3)

Definición

La infección intraabdominal representa un amplio grupo de condiciones patológicas, que incluye desde una apendicitis aguda hasta el desarrollo de complicaciones tan graves como la peritonitis fecal generalizada. (2,3) El término se usa de forma generalizada para describir una patología infecciosa dentro de la cavidad abdominal que requiere tratamiento antibiótico y una intervención quirúrgica o percutánea para su resolución. Se ha considerado adecuado debido a la variedad de su presentación clínica y al rango tan amplio de su severidad dividirla en infección intraabdominal complicada y no complicada para facilitar un poco más la homogenización de pacientes y comparación de tratamientos (1-3). Aunque la definición es arbitraria, se reconoce la infección intraabdominal como complicada cuando el proceso infeccioso se extiende más allá del órgano primario causante de infección hacia un área estéril como el peritoneo, el mesenterio, el retroperitoneo, otro órgano abdominal, o la pared abdominal. Existen entidades difíciles de categorizar con base en esta definición como la diverticulitis colónica localizada o el flegmón apendicular, sin embargo, son patologías de menor prevalencia y se categorizan usualmente como complicadas en caso de requerir procedimiento quirúrgico para su control. (1,2,3,7,8,9,10).

La infección intraabdominal puede dividirse adicionalmente en las siguientes categorías: peritonitis bacteriana secundaria, peritonitis terciaria y abscesos localizados intraabdominales. (1,2,23). Se debe aclarar además que la peritonitis bacteriana primaria no se incluye en el tema de abordaje de este trabajo ni en los temas referidos internacionalmente como infección intraabdominal dado que su fisiopatología difiere significativamente del proceso objeto de este estudio, al igual que la población que la presenta por lo cual, esta patología es referida de forma específica como peritonitis primaria o peritonitis bacteriana espontánea en trabajos específicos (1,2,3,24,25) y no será considerada en este estudio. A continuación, se aclaran las definiciones para los procesos mencionados previamente para facilitar la comprensión sobre el tipo de patología que será estudiada en este trabajo y no se presenten confusiones con otros tipos de peritonitis de acuerdo con el concepto de Menichetti et al. (23)

- **Peritonitis primaria:** Infección bacteriana peritoneal generalizada que se presenta sin perforación de órganos intraabdominales. En la mayoría de los casos se presenta con etiología monomicrobiana. Se pueden presentar subdivisiones en esta categoría;

Peritonitis bacteriana espontanea en cirrosis, Peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal. Peritonitis tuberculosa y otras formas de peritonitis granulomatosas.

- **Peritonitis secundaria:** Infección localizada o generalizada con la presencia o no de abscesos y colecciones, la cual se origina secundaria a un defecto en la pared de los órganos abdominales. Se encuentran tres diferentes categorías. ○ **Peritonitis aguda:** Secundaria a perforación o inflamación de los órganos intraabdominales, puede presentarse también por isquemia intestinal o peritonitis pélvica.
 - **Peritonitis postoperatoria:** Secundaria a dehiscencia de la anastomosis o perforación intestinal accidental.
 - **Peritonitis Postraumática:** Secundaria a trauma cerrado o penetrante de abdomen.

- **Peritonitis terciaria:** Forma tardía de peritonitis, la cual ocurre posterior a una forma secundaria de peritonitis que ha sido tratada con corrección adecuada del defecto de pared de órgano intestinal, pero con infección bacteriana o fúngica persistente. Los microorganismos suelen ser de baja virulencia.

- **Absceso intraabdominal:** Colección de pus con formación de capsula que aísla el proceso infeccioso del resto de la cavidad abdominal. Se puede clasificar de acuerdo con su localización en:
 - Intraoperitoneal
 - Subfrénico
 - Subhepático
 - Retrocavitario
 - Pélvico
 - Paracólico
 - Mesentérico
 - Retroperitoneal
 - Absceso parenquimatoso
 - Hepático
 - Esplénico
 - Pancreático
 - Renal

Epidemiología

El dolor abdominal representa el 11% de las consultas en urgencias, y de estos la infección intraabdominal se presenta en el 10-15% de los casos lo que la hace una enfermedad común. (4,5)

Su incidencia es difícil de estimar debido a las múltiples patologías que la representan, pero datos aislados de las principales patologías pueden dar una idea de la frecuencia de la enfermedad y se reportan incidencias de 233 casos por 100.000 habitantes en apendicitis (26),44 a 200 casos por 100.000 personas año para colecistitis aguda (27,28) y 188 casos por 100.000 personas año para diverticulitis (29).

La distribución de infección intraabdominal complicada y no complicada varía de acuerdo al foco primario de infección, pero se encuentra entre el 5% y 30% de los síndromes primarios de infección, a resaltar 25%-30% para apendicitis (30,31), 20%-38% para colecistitis (32,33), y 15% diverticulitis (34). Algunas estimaciones de incidencia de infección intraabdominal complicada y peritonitis secundaria se encuentran entre 20 y 25 casos por 100.000 personas años (35). Las consecuencias de la enfermedad, como es de esperarse por su frecuencia y alta tasa de complicaciones son amplias con cifras alarmantes de mortalidad, morbilidad y costos (6,7,8,9,10,11).

Mortalidad

De acuerdo con la heterogeneidad en la presentación clínica de los pacientes, la mortalidad en infección intraabdominal, al igual que otros desenlaces que presenta es extremadamente variable y se han descrito mortalidades tan bajas como 0.1% o tan altas como 80%, lo cual se modifica de acuerdo a múltiples factores de riesgo involucrados (6,7,9,36,37). El estudio más grande realizado que evalúa este tema hasta el momento es el estudio WISS, un estudio observacional prospectivo, multicéntrico realizado en 132 hospitales incluyendo 4533 pacientes cuyo objetivo fue validar globalmente el WSES sepsis severity score, un score de predicción de mortalidad en infección intraabdominal en una cohorte prospectiva de pacientes en diferentes países incluyendo Colombia (6). La información aportada por este estudio es de suma importancia y evidencia una mortalidad global de 9.2% la cual puede ser tan baja como 0.63%, o tan alta como 83% de acuerdo con el puntaje otorgado por el score WSES, el cual incluye factores de riesgo independientes encontrados como predictores de mayor mortalidad. Los factores de riesgo incluidos en WSES y el score es el siguiente:

Factores de riesgo	Puntaje
Condición clínica al ingreso	
Sepsis severa (disfunción de órgano blanco)	3 puntos

Shock séptico (Falla circulatoria aguda caracterizada por hipotensión arterial persistente que requiere vasopresor para su corrección)	5 puntos
Lugar de adquisición	
Presentación intrahospitalaria	2 puntos
Origen de la infección intraabdominal	
Peritonitis por perforación colónica no diverticular	2 puntos
Peritonitis por perforación de intestino delgado	3 puntos
Peritonitis difusa por diverticulitis	2 puntos
Peritonitis difusa postoperatoria	2 puntos
Retraso en el control del foco infeccioso	
Retraso en procedimiento quirúrgico inicial (Duración de peritonitis previo a cirugía > 24 horas)	3 puntos
Factores de riesgo	
Edad > 70 años	2 puntos
Inmunosupresión (Glucocorticoides uso crónico, agentes inmunosupresores, quimioterapia, enfermedad linfática)	3 puntos

Tabla 1. Score WSES. Tomado de Sartelli M. et al. World J Emerg Surg. 2015;10:61

Con un puntaje total de 0 a 3 la mortalidad en la cohorte fue de 0.63%, con un puntaje total de 4 a 6 de 6.3%, y con un puntaje mayor o igual a 7 de 41.7%. Si el puntaje total es ≥ 9 la mortalidad aumenta a 55.5%, si es ≥ 11 a 68.2% y si es ≥ 13 a 80.9%. Evaluando la curva ROC de la prueba, se estableció un punto de corte de 5.5 para predecir mortalidad con una sensibilidad de 89.2% y especificidad de 83%. El score de WSES fue validado globalmente con pacientes de 54 países incluido pacientes colombianos.

Morbilidad

Falla terapéutica

La falla terapéutica es un desenlace con definición cambiante entre los abundantes estudios de intervención y cohorte descriptivos en infección intraabdominal.(9,36,38,39,40,41,42,43) En algunos, se define como la persistencia de los signos de infección intraabdominal (entre los que se encuentran leucocitosis, taquicardia, taquipnea, dolor abdominal, intolerancia a la vía oral) que generan un cambio

de esquema antibiótico a uno de mayor espectro(9,38,39), y en otros se ha definido como un desenlace compuesto, que incluye cambio de antibiótico de acuerdo con persistencia de infección, mortalidad, requerimiento de reintervención quirúrgica e infección de sitio operatorio(36,40,41,42,43). A pesar de las diferentes definiciones, internacionalmente el porcentaje de falla terapéutica es similar y se encuentra entre 10% y 20% para los estudios que consideran falla terapéutica únicamente como el requerimiento de cambio de antibiótico (9,38,39) y alrededor del 20% a 30% para los estudios que consideran falla terapéutica como un desenlace compuesto (36,40,41,42,43). Para ambas definiciones se han encontrado factores de riesgo en común, que aumentan este porcentaje que puede llegar hasta 50%-80% con factores como resistencia de microorganismos aislados a los antibióticos usados, Shock séptico al ingreso, Lesión de órgano blanco, Edad, inmunosupresión, retraso en el control del foco infeccioso y control del foco infeccioso inadecuado. (36-43).

Días de hospitalización

Los días de estancia hospitalaria en infección intraabdominal tienen un rango amplio y van desde 3 días para la estancia más corta hasta 130 días para la estancia más prolongada (35). El promedio de días de hospitalización depende de la cohorte estudiada, pero se encuentra entre 7 y 9 días (35,38,39,43). Entre los factores de riesgo que definen si el paciente se encuentra en el grupo de estancia hospitalaria corta o larga se encuentran varios de los descritos para otros desenlaces. Los principalmente asociados a mayor estancia hospitalaria son edad, antibiótico no efectivo para el microorganismo aislado, comorbilidades, y falla terapéutica (35,38,39,43). En un estudio que evaluó la magnitud del aumento de los días de estancia hospitalaria, se identificó que, por cada año de más, la estancia hospitalaria se aumenta 0.6 días. Adicionalmente, si el origen de la infección intraabdominal es en colon se aumenta 60% y si el paciente tiene un índice de comorbilidad de charlson de 1 o más la estancia hospitalaria incrementa 80%(38).

Tasa de reintervención quirúrgica

La tasa de reintervención quirúrgica, definida como el porcentaje de los pacientes que requieren, una segunda intervención para lograr el control adecuado del foco infeccioso representa una de las mayores causas de morbilidad en la infección intraabdominal. (7,38,39). Se estima que entre 10% y 30% de los pacientes requieren una segunda intervención y 5% requieren 2 o más intervenciones (7,11,33,38,39,43). Los factores de riesgo descritos hasta el momento para el mal pronóstico de la enfermedad se encuentran relacionados todos también con reintervención quirúrgica, entre ellos la edad, la localización de la infección y la severidad de la infección al ingreso (33,38,39,43). Entre los pacientes más gravemente enfermos se ha estudiado el requerimiento de reintervención y parece ser el grupo más afectado debido a mayor riesgo de un procedimiento inicial que no logra realizar el control del foco infeccioso (44). En un estudio que evaluó prospectivamente 353 pacientes con infección intraabdominal en UCI, se evidencio como 90% de procedimientos se consideraron adecuados, pero del total de pacientes 50% requirieron reintervención. Entre los factores de riesgo para requerir un nuevo procedimiento se encontró la localización del foco primario y el tipo de técnica usada en el procedimiento inicial.

Costos

Los desenlaces descritos hasta el momento se encuentran todos relacionados con los costos finales del tratamiento de la infección intraabdominal (7,9,11,39). Los costos directos asociados a la patología se

encuentran entre 2000 a 50000 dólares, pero es claro que aumentan mucho más si se incluyen los costos indirectos y además las limitaciones que pueden quedar después de la hospitalización. Los componentes que más influyen en el costo del tratamiento de la infección intraabdominal se encuentran los días de estancia hospitalaria, los días de estancia en UCI y los antibióticos usados, todos, factores que se incrementan con mayor severidad de la enfermedad y los factores de riesgo descritos para desenlaces adversos. (7,9)

Etiología

La etiología de la infección intraabdominal independientemente de su foco de origen es polimicrobiana en la mayoría de los casos y se encuentran como causantes cocos Gram Positivos, Enterobacterias y anaerobios (1-3). Entre los principales Gram positivos se encuentran Estreptococos del grupo viridans como *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* y especies de enterococos como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Entre los Gram negativos más significativos se encuentra *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Enterobacter cloacae* encontrados en más de 90% de los casos y entre los anaerobios más representativos se encuentran *Bacteroides fragilis*, *Prevotella spp* *peptostreptococcus spp* y *fusobacterium spp*. Los cuales se logran encontrar aproximadamente en 50% de aislamientos microbiológicos (3).

Los patrones de resistencia varían principalmente de acuerdo al origen de la infección (adquirida en la comunidad o intrahospitalaria) y de acuerdo a la población estudiada (3). En Bogotá, la distribución de aislamientos de Gram negativos resistentes es la descrita por el GREBO en el boletín anual el cual se expone a continuación (22).

Perfiles de resistencia en el servicio de hospitalización adultos

Tabla No. 4. Perfil de Resistencia en Enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en los servicios de hospitalización adultos. GREBO 2017

Aislamientos	BLEE		SAM		TZP		CAZ		CRO		CTX		FEP		ATM		IPM		MEM		ETP		DOR		AMK		GEN		CIP		SXT		TIG		COL	
	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R	n	%R		
<i>K. pneumoniae</i>	710	27,2	724	50,3	646	35,3	788	39,5	683	36,7	283	44,9	785	39,6	176	55,1	617	24,3	786	23,3	771	24,3	305	22,3	744	4,3	788	14,5	790	16,8	516	30,4	580	2,1		
<i>E. coli</i>	1845	17,1	2008	29,1	1733	5,8	23906	17	2017	17,1	931	18,7	2302	17,1	469	16,2	1673	1,2	2266	1,2	2280	1,5	469	16,2	2233	0,7	2309	14,6	2313	28	1767	28	1412	0		
<i>E. cloacae</i>			109	45,9	161	19,3	218	25,2	196	31,6	57	31,6	218	12,4	44	18,2	186	8,6	220	7,7	214	10,7	107	7,5	214	7,5	220	13,6	220	10,5	119	21,9	182	2,2		
<i>S. marcescens</i>	54	77,8	63	23,8	126	12,7	112	22,3	30	43,3	328	13,3	20	45	60	11,7	127	7,9	128	6,2	69	4,3	126	7,1	127	14,2	128	10,9	62	8,1	80	1,2				
<i>A. baumannii</i>	25	48	18	77,8	27	51,9							20	65	2	100	26	65,4	28	57,1			4	50	6	33,3		28	53,6			23	50	13	0	
<i>P. aeruginosa</i>			521	13,6	549	16,8							546	11	93	5,4	515	23,5	543	21			291	12,7	526	12,7		545	16,1			369	3,8			

A/B: BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, SAM: ampicilina sulbactam, TZP: piperacilina/tazobactam, CAZ: ceftazidima, CRO: ceftriaxona, CTX: cefotaxima, CEF: Cefepime, ATM: aztreonam, ERT: Ertapenem, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, DOR: Doripenem, AMK: amikacina, GEN: gentamicina, CIP: ciprofloxacina, SXT: trimetoprim/Sulfametoxazol, COL: colistina.

En este informe se evidencia un porcentaje importante de resistencia de las enterobacterias a ampicilina sulbactam con cifras tan elevadas como 29% en *E. coli* y 50% en *K. Pneumoniae* y porcentajes bajos de resistencia a aminoglucosidos con datos tan bajos como 0.7% en *E. coli* para amikacina y 4.3% en *K. pneumoniae*. Sin embargo, no es posible diferenciar en estos aislamientos cuales provienen de pacientes con patologías adquiridas en la comunidad y cuáles de infecciones intrahospitalarias lo que dificulta su interpretación y hace imposible considerar que este es el porcentaje de resistencia para patógenos de la comunidad.

Adicionalmente, un estudio centrado en infección intraabdominal en un hospital de tercer nivel en Bogotá demuestra una distribución usual entre los Gram negativos aislados y también tasas elevadas de resistencia en enterobacterias de acuerdo con lo encontrado en las siguientes graficas (20).

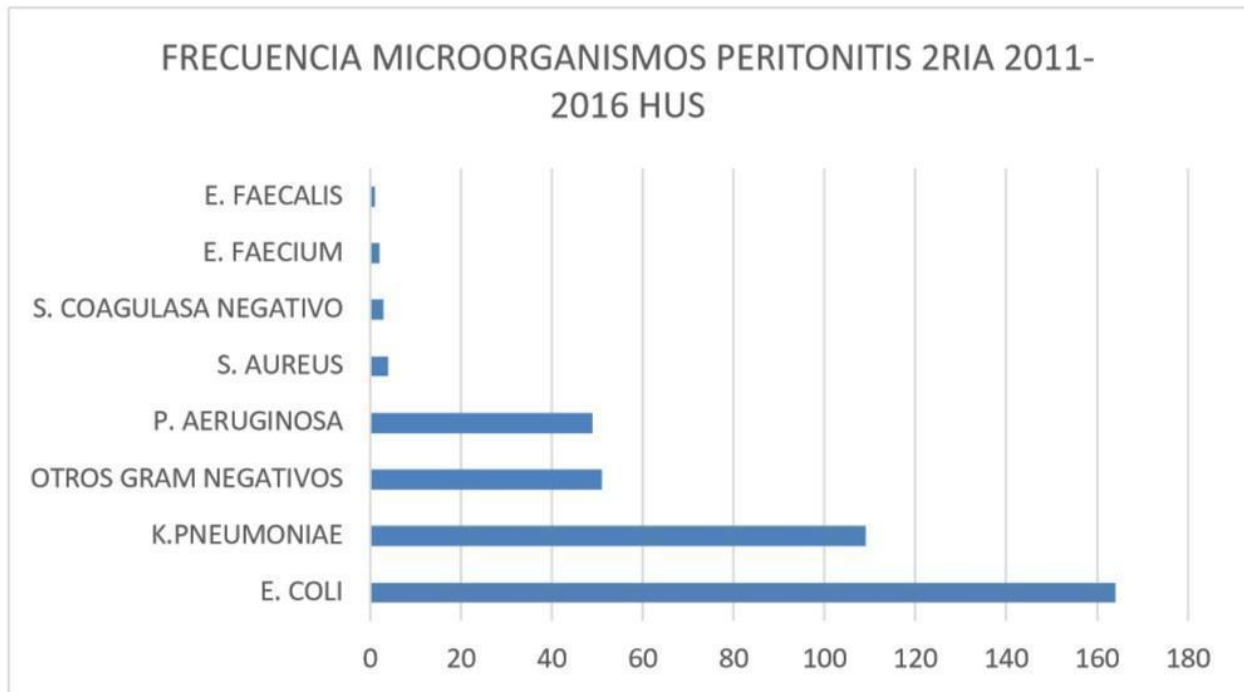


Figura 1. Distribución microorganismos aislados en peritonitis secundaria en hospital universitario de la samaritana. Tomado de Perfil microbiológico y patrones de resistencia antibiótica en peritonitis 2ria y 3ria del Hospital Universitario de la Samaritana. Diego Alexander Cardona Botero. <http://bdigital.unal.edu.co/61455/> (20)

Tabla perfil de resistencia antibiótica en microorganismos gran negativos en peritonitis secundaria y terciaria.										
Microorganismos	E. coli (164)		K. pneumoniae (113)		P. aeruginosa (57)		A. Baumannii (17)		Otros Gram negativos (77)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Amikacina	4 (164)	2%	25(113)	22%	21(57)	37%	0(11)	0%	0(70)	0%
Ampicilina sulbactam	98(160)	61%	76(103)	74%	41(42)	98%	15(16)	94%	14(36)	39%
Aztreonam	7 (49)	14%	14(27)	52%	2(4)	50%	5(8)	63%	6(23)	26%
Cefalotina	50 (78)	64%	28(37)	76%	-	-	-	-	10 (21)	48%
Cefepime	22 (164)	13%	58 (111)	52%	24 (54)	44%	13(14)	93%	3(69)	4%
Cefotaxime	13 (83)	16%	26(47)	55%	-	-	-	-	5(24)	21%

Ciprofloxacina	35(164)	21%	48(113)	42%	23(57)	40%	16(17)	94%	3(70)	4%
Colistina	-	-	-	-	7(43)	16%	0(7)	0%	-	-
Ertapenem	1 (153)	1%	22(87)	25%	-	-	-	-	2(60)	3%
Gentamicina	22 (163)	14%	41(113)	36%	22(57)	39%	-	-	3(70)	4%
Meropenem	1 (161)	1%	44(111)	40%	29(55)	53%	15(15)	100%	5(69)	7%
Piperacilina tazobactam	4 (18)	22%	7(28)	25%	16(31)	52%	15(16)	94%	14(38)	42%
Trimetoprim sulfametoxazol	35 (77)	45%	19(42)	45%	-	-	-	-	5(29)	7%
Tigeciclina	0 (36)	0%	0 (19)	0%	-	-	2 (14)	14%	4 (16)	25%
BLEE	22(160)	14%	50(93)	54%	-	-	-	-	-	-
Carbapenemasa	1 (164)	1%	38 (113)	34%	3(57)	5%	-	-	3(77)	4%

Tabla No 2. Perfiles de resistencia peritonitis bacteriana secundaria. Tomado de Tomado de: Perfil microbiológico y patrones de resistencia antibiótica en peritonitis 2ria y 3ria del Hospital Universitario de la Samaritana. Diego Alexander Cardona Botero.

<http://bdigital.unal.edu.co/61455/> (20)

De estos resultados encontrados en el hospital de la samaritana durante el periodo 2011-2016 se concluye al igual que con los boletines del GREBO, que el porcentaje de resistencia de aislamientos hospitalarios a antimicrobianos de primera línea como ampicilina sulbactam es muy elevada con más de 50% en *E. coli* y *K. pneumoniae* mientras que el porcentaje de resistencia a aminoglicosidos permanece más bajo 2% en *E. coli* y 22% en *K. pneumoniae*, Sin embargo debe resaltarse que estos datos provienen de cohortes en las que no se diferencia si el aislamiento proviene de paciente con infecciones adquiridas en la comunidad o en el hospital lo que hace difícil adoptar estos resultados para guiar tratamientos empíricos en infecciones de la comunidad.

Finalmente, un último estudio en Colombia, realizado en infección intraabdominal logra captar pacientes solo con infecciones adquiridas en la comunidad y recoge datos de 154 pacientes con apendicitis aguda a los cuales se les realizo cultivo de líquido periapendicular para encontrar los microorganismos causantes de la infección (21). En este se encuentra que la sensibilidad global de *E. coli* a ampicilina sulbactam es de 30% lo que podría estar más cercano a la realidad de resistencia a este antimicrobiano en infección intraabdominal de la comunidad y sugeriría que su uso como terapia empírica podría no ser adecuado. Adicionalmente, un hallazgo muy importante en este estudio fue el perfil de sensibilidad de los anaerobios encontrados, en el cual se evidencia que la sensibilidad a la clindamicina, ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam y Metronidazol es superior a 90% por lo cual se podría considerar que cualquiera de estos agentes es adecuados para el cubrimiento de microorganismos anaerobios en infección intraabdominal de la comunidad resaltando mayor susceptibilidad, cercana a 100% de carbapenémicos, piperacilina tazobactam y Metronidazol sobre 90% y 93% en ampicilina sulbactam y clindamicina respectivamente(21).

Focos primarios de infección

Se encuentran múltiples focos causantes de infección intraabdominal los cuales pueden llevar a peritonitis secundaria y como complicación peritonitis terciaria, entre ellos: apendicitis aguda, colecistitis, perforación colónica no diverticular, diverticulitis, obstrucción intestinal y posoperatorio de cirugías sin relación con procesos infecciosos como herniorrafías o cirugías oncológicas. La distribución de los focos de infección primaria en un estudio de 4553 pacientes en 132 hospitales el cual representa una de las cohortes mayor estudiada, documento la siguiente distribución (2):

Foco infeccioso primario	Porcentaje
Apendicitis	34.2%
Colecistitis	18.5%
Postoperatoria	8.5%
Perforación colónica no diverticular	5.9%
Perforación gastroduodenal	11%
Diverticulitis	5.2%
Perforación de intestino delgado	5.4%
Otros	7.7%

Es importante considerar el origen del foco infeccioso causante de la infección intraabdominal debido a que el tratamiento quirúrgico difiere de acuerdo al lugar donde esta se localice. El tratamiento antibiótico suele ser similar con pequeñas modificaciones. En el siguiente apartado se describirán en detalle las diferentes opciones terapéuticas.

Tratamiento antimicrobiano

Teniendo en cuenta la etiología de la infección intraabdominal, los esquemas de tratamiento antibiótico deben ir dirigidos a la eliminación de los microorganismos ya mencionados (1,2,3,45). Debido al amplio espectro necesario, algunos de los esquemas se componen de terapia combinada. Los esquemas más estudiados para el tratamiento de los diferentes espectros de infección intraabdominal incluyen.

Aminoglucósido en combinación con metronidazol

Aminoglucósido en combinación con clindamicina

Cefalosporina en combinación con metronidazol

Cefalosporina en combinación con clindamicina

Monoterapia ampicilina sulbactam

Monoterapia piperacilina tazobactam

Monoterapia ertapenem

Monoterapia ceftolozano tazobactam

La preferencia de un esquema sobre otro ha cambiado a través de los años debido al cambio en los perfiles de susceptibilidad de los microorganismos y es por esto que es menos común el uso de clindamicina o ampicilina sulbactam en muchos escenarios. Para el año 2017 por ejemplo, la resistencia de *E. coli* y *K. Pneumoniae* a ampicilina sulbactam supera en Bogotá el 40% tanto en aislamientos de UCI como de hospitalización. (22)

Las guías de sociedades científicas recomiendan el uso de ampicilina sulbactam solo en instituciones donde la resistencia a ampicilina sulbactam y a clindamicina sean menores a 20%. (1,2,3)

En cuanto a la efectividad de los esquemas, múltiples ensayos clínicos han comparado los antimicrobianos y se resumen a continuación.

- Ceftazidima/avibactam más metronidazol Vs meropenem en infección intraabdominal adquirida en la comunidad (46)
 - No inferioridad de ceftazidima en comparación con meropenem
 - Cura clínica 95%
- Eravaciclina Vs ertapenem en infección intraabdominal complicada adquirida de la comunidad. (47)
 - No inferioridad de eravaciclina en comparación con ertapenem
 - Cura clínica 87-88%
- Moxifloxacino 400 mg/día Vs ceftriaxona 2 gr/día más metronidazol (48)
 - No inferioridad de moxifloxacino Vs ceftriaxona.
 - Cura clínica 87%-91%
- Ertapenem Vs ampicilina/sulbactam en infección intraabdominal localizada no complicada (49)
 - Ertapenem es más efectivo que ampicilina/sulbactam
 - Cura clínica 97% Vs 86%
- Ceftolozano tazobactam más metronidazol descriptivo sin comparación (50)
 - Cura clínica 92%
- Tigeciclina Vs imipenem (51)
 - No se logra demostrar no inferioridad de tigeciclina
 - Cura clínica 81% Vs 90%
- Tigeciclina Vs ceftriaxona más metronidazol (52)
 - No inferioridad de tigeciclina Vs ceftriaxona más metronidazol
 - Cura clínica 70%-74%

- Moxifloxacino Vs ampicilina sulbactam (53)
 - Ampicilina sulbactam tiene cura clínica similar a moxifloxacino 83.6% Vs 88.5%.
 - En pacientes con infección en tracto gastrointestinal inferior, ampicilina sulbactam es inferior a moxifloxacino.
 - Cura clínica 95.7% Vs 80.4%
- Ceftazidima avibactam más metronidazol Vs mejor terapia disponible (54)
 - Ceftazidima avibactam en enterobacterias resistentes a ceftazidima tiene cura clínica similar a la mejor terapia disponible, en la mayoría de los casos meropenem.
 - Cura clínica 91%
- Ceftazidima/avibactam más metronidazol Vs meropenem (55)
 - Se demuestra no inferioridad de ceftazidima/avibactam
 - Cura clínica 81% - 85%
- Ceftolozano/tazobactam Mas metronidazol Vs meropenem (56)
 - Ceftolozano tazobactam más metronidazol fue no inferior a meropenem
 - Cura clínica 83%- 87%
- Ampicilina/sulbactam Vs cefoxitin (57)
 - No inferioridad de ampicilina sulbactam Vs cefoxitin
 - Cura clínica 86%-78%
- Tobramicina más metronidazol Vs tobramicina más clindamicina (58)
 - No se encontraron diferencias entre los esquemas
- Ampicilina sulbactam Vs gentamicina más clindamicina (59)
 - No se encontraron diferencias significativas entre los esquemas ○ Cura clínica 86%-96%
- Piperacilina/tazobactam Vs gentamicina más clindamicina (60)
 - No se encontraron diferencias
 - Cura clínica 88%-77%
- Piperacilina/tazobactam Vs gentamicina más clindamicina (61)
 - No se encontraron diferencias
 - Cura clínica 97%-96%

En resumen, se puede concluir que cualquiera de los esquemas mencionados previamente, puede ser usado de forma empírica sin encontrarse clara superioridad en efectividad de uno sobre otro, aunque algunos estudios si han demostrado menor efectividad de ampicilina sulbactam al compararlo con quinolonas o carbapenémicos (49,53). Adicionalmente una revisión sistemática evidencio que, con la información disponible de ensayos clínicos realizados hasta antes de 2005, los Aminoglucosidos podrían estar asociados a mayor falla terapéutica en comparación con otros grupos, sin embargo, se presentaron diferencias metodológica y heterogeneidad en la forma de reportar resultados lo que limito la realización

de una recomendación clara sobre cual antibiótico usar y cual no en el tratamiento de la infección intraabdominal (14). Por lo anterior se considera que cada institución debe definir el esquema más apropiado de acuerdo con su perfil de resistencia. Las guías de práctica clínica internacionales tienen recomendaciones similares y estos son los esquemas que proponen teniendo en cuenta adicionalmente la severidad de la enfermedad. (1-3) Como se mencionó anteriormente, debido a la resistencia encontrada en algunas poblaciones, no se recomienda el uso de ampicilina sulbactam o clindamicina en las guías internacionales revisadas (1-3). Sin embargo, en Colombia no se han estudiado comparativamente los esquemas de antibióticos, no está descrito si clindamicina o ampicilina sulbactam para nuestra población no debe usarse, y no hay datos de como la resistencia local única de Bogotá, podría influir en los desenlaces clínicos, lo que resalta la necesidad de llevar a cabo este trabajo.

Régimen	Infección adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos	Infección adquirida en la comunidad en adultos	
		Severidad leve a moderada Apendicitis perforada o con absceso y otras infecciones de severidad leve a moderada.	Severidad alta o alto riesgo
Agente único	Ertapenem, Meropenem, Imipenem cilastatina, Ticarcilina-clavulanato y Piperacilina tazobactam	Cefoxitina, Ertapenem, moxifloxacina, tigeciclina y ticardilina-acido clavulánico.	Imipenem-cilastatina, meropenem, Doripenem y piperacilina-tazobactam
Combinación	Ceftriaxona, Cefotaxima, Cefepime, Ceftazidime en combinación con metronidazol; Gentamicina o Tobramicina, cada uno en combinación con Metronidazol o Clindamicina y con o sin Ampicilina.	Cefazolina, cefuroxima, Ceftriaxona, Cefotaxima. Ciprofloxacina o levofloxacina, cada uno en combinación con metronidazol.	Cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina o levofloxacina cada uno en combinación con metronidazol.

Tabla tomada y traducida de: 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. 2010;15;50(2):133-64

Duración

La duración de la terapia antibiótica en infección intraabdominal es uno de los aspectos más cambiantes en la historia de esta enfermedad migrando desde esquemas con duraciones de 2 semanas a esquemas con duraciones menores a 7 días. Este fenómeno es de vital importancia debido a que el uso apropiado de los antimicrobianos se relaciona con disminución de la resistencia bacteriana. En los estudios comparativos mencionados previamente, la duración quedaba a cargo del médico tratante, aunque se limitaba en la mayoría de los ensayos clínicos a mínimo 5 días y máximo 14 días. A pesar de esta homogeneidad en la duración de la terapia antibiótica, debido a que el objetivo de estos estudios no era determinar el tiempo adecuado de terapia, no se pueden realizar conclusiones. Entre los estudios que han evaluado directamente la terapia adecuada antimicrobiana se ha encontrado lo siguiente:

DURAPOP trial

Este estudio evaluó los días libres de antibiótico al aleatorizar pacientes a terapia corta (8 días) en comparación con terapia prolongada (15 días) en pacientes en unidad de cuidado intensivo con infección intraabdominal postoperatoria. Los resultados encontrados demuestran un ahorro de 3 días de antibiótico sin encontrar diferencias en mortalidad o días de hospitalización en UCI. Sin embargo, se debe resaltar que a pesar de que los pacientes en el grupo de terapia corta debían recibir 8 días de antibióticos, su promedio de días con antibiótico fue 12, con un porcentaje de adherencia al protocolo

de 79%.(62) Lo que no permite concluir que 8 días son iguales de efectivos y seguros que 15 días. Adicionalmente el desenlace primario evaluado fueron días promedio de antibiótico, y no desenlaces clínicos como falla terapéutica o mortalidad por lo cual se deben interpretar con precaución. Debido a que los pacientes en los cuales se siguió el protocolo de 8 días son pacientes con adecuada evolución clínica, podría sugerirse que en pacientes con infección intraabdominal en UCI con adecuada evolución clínica, una duración de antibióticos de 8 días es adecuada y no hay beneficio de prolongar la terapia hasta 14 días. (62)

STOP IT trial

Este estudio es el más grande realizado hasta el momento con el objetivo de dar respuesta a cuál es la duración adecuada de la terapia antibiótica en infección intraabdominal. Se realizó en 23 instituciones en estados unidos y Canadá con 518 pacientes aleatorizados. El grupo de intervención consistió en terapia fija durante 4 días después del control adecuado del foco infeccioso y el grupo control consistió en terapia continuada hasta 2 días después de la resolución de la respuesta inflamatoria sistémica y mejoría de la tolerancia a la vía oral con un máximo de 10 días. En el desenlace primario compuesto por infección del sitio operatorio, infección intraabdominal recurrente o mortalidad durante 30 días posterior al procedimiento quirúrgico, no se encontraron diferencias entre los 2 grupos lo que sugiere que posterior al control adecuado del foco infeccioso, una duración corta de la terapia antibiótica es suficiente para el tratamiento adecuado de la infección intraabdominal. (63). Estos hallazgos fueron posteriormente desglosados y se realizaron análisis post hoc en pacientes con obesidad, diabetes, pancreatitis, sepsis y drenaje percutáneo, sin encontrar diferencias entre terapia prolongada antimicrobiana o terapia corta con 4 días de antibiótico fijos posterior a control de foco infeccioso. (64,65,66). Los resultados encontrados sugieren con mucha mayor fuerza a todo lo descrito previamente, que la terapia de corta duración en infección intraabdominal es la mejor estrategia, sin embargo, se debe resaltar que la adherencia al protocolo de corta duración se cumplió en el 80% de los pacientes, y que el 20% de pacientes que no se adhirieron al protocolo de 4 días, tuvieron una terapia prolongada debido a persistencia de leucocitosis, fiebre, infección recurrente o disfunción gastrointestinal, lo que sugiere que los pacientes que se encuentren con persistencia de respuesta inflamatoria sistémica, o persistan con disfunción intraabdominal, podrían representar una población a considerar de forma individual. En cuanto a pacientes con enfermedad severa, el APACHE II de ingreso se encontraba en 10 en promedio, sin embargo, la mortalidad de la cohorte fue del 1% lo que sugiere que no se incluyeron pacientes con gravedad elevada de infección intraabdominal, y en esto pacientes debería considerarse también un análisis y una decisión respecto a la duración de la terapia de forma individual.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

- Comparar la efectividad de cinco diferentes esquemas de tratamiento antibiótico de primera línea usados en el manejo de pacientes con infección intraabdominal de la comunidad en hospitales de tercer y segundo nivel de Bogotá.

Objetivos específicos

- Describir la distribución de formulación de los esquemas de tratamiento antibiótico de primera línea; ampicilina sulbactam, Aminoglicosido más metronidazol, Aminoglicosido más clindamicina, piperacilina tazobactam, cefuroxime más metronidazol; usados en el manejo de la infección intra-abdominal en hospitales de segundo y tercer nivel de Bogotá
- Describir la distribución de los diferentes focos primarios causantes de infección intra-abdominal en hospitales de segundo y tercer nivel de Bogotá.
- Describir la distribución de la infección intra-abdominal complicada y no complicada en hospitales de segundo y tercer nivel de Bogotá.
- Comparar la tasa de falla terapéutica, cambio de antibiótico, reintervención quirúrgica, infección postquirúrgica y mortalidad, presentada entre los esquemas de tratamiento antibiótico usados en el manejo de pacientes con infección intraabdominal de la comunidad en hospitales de segundo y tercer nivel en Bogotá
- Comparar los días de hospitalización, ingreso a UCI, días de estancia en unidad de cuidado intensivo y reingreso hospitalario presentado entre los diferentes esquemas de tratamiento antibiótico usados en el manejo de pacientes con infección intraabdominal en hospitales de segundo y tercer nivel en Bogotá.
- Comparar el riesgo de lesión renal aguda entre los diferentes esquemas de tratamiento antibiótico usados en el manejo de pacientes con infección intraabdominal en hospitales de segundo y tercer nivel en Bogotá.
- Determinar los factores de riesgo o protectores asociados con falla terapéutica en el manejo de pacientes con infección intraabdominal de la comunidad en hospitales de segundo y tercer nivel en Bogotá

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio observacional de cohorte retrospectivo analítico seleccionado por conveniencia basado en orden secuencial de la información de las historias clínicas disponibles

La cohorte fue compuesta por pacientes con diagnóstico de infección intraabdominal tratados entre enero de 2017 y diciembre de 2019 en 4 instituciones prestadoras de servicios de salud (Subred Integrada de servicios de Salud Sur- USS Tunal, Subred integrada de servicios de salud Sur Occidente- USS Kennedy, Hospital Universitario Nacional y Clínica Universitaria Colombia)

3.2 Definición de los sujetos del estudio

Pacientes mayores de 18 años quienes hayan presentado diagnóstico de infección intraabdominal complicada, apendicitis aguda, colecistitis aguda o colangitis aguda en un periodo comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2019 que hayan requerido procedimiento quirúrgico abdominal o drenaje percutáneo como parte del tratamiento de la infección.

3.2.1 Criterios de inclusión

1. Tener 18 años o más al momento de cursar con la patología a estudio
2. Presentar alguno de los siguientes diagnósticos de acuerdo con el criterio del cirujano tratante, hallazgos intraoperatorios o imagenológicos.
 - Apendicitis Aguda
 - Colecistitis Aguda
 - Infección intraabdominal complicada definida como uno de los siguientes:
 - Colecistitis gangrenosa
 - Colecistitis con perforación
 - Colecistitis con progresión de la infección en tejidos adyacentes a la vesícula
 - Enfermedad diverticular con perforación o absceso
 - Perforación gastroduodenal
 - Perforación traumática gastrointestinal con cirugía posterior a 12 horas del evento
 - Peritonitis secundaria
 - Absceso intra-abdominal incluyendo hepático y esplénico si se presenta compromiso intraperitoneal
3. Haber recibido alguno de los esquemas de tratamiento antibiótico a estudio, como parte del tratamiento de la infección intraabdominal durante al menos 48 horas. Los esquemas de antibiótico a evaluar son los siguientes:
 - Ampicilina sulbactam
 - Piperacilina tazobactam

- Cefalosporina más metronidazol
 - Aminoglucósido más clindamicina
 - Aminoglucósido más metronidazol
- Estos esquemas de antibiótico se seleccionaron con base en los protocolos de tratamiento de infección intraabdominal que cada institución participante implementaba durante el periodo de estudio. En la USS Hospital El Tunal, se recomendaba el uso de Aminoglucósido en combinación con clindamicina, en la USS Hospital de Kennedy y en el Hospital Universitario Nacional, Se recomendaba el uso de ampicilina sulbactam, mientras que en la Clínica Universitaria Colombia se recomendaba el uso de aminoglucósido más metronidazol o cefuroxima más metronidazol. La inclusión de piperacilina tazobactam se realiza debido a consenso de los coinvestigadores debido a que en todas las instituciones se percibía un uso incrementado de piperacilina tazobactam como primera línea a pesar de que no se recomendaba en los protocolos institucionales. No se incluyeron otros antibióticos como carbapenémicos debido a que su uso es escaso como primera línea en infección intraabdominal de la comunidad.

3.2.2 Criterios de exclusión

1. Infección adquirida en el hospital o nosocomial.
 - a. Se define infección intrahospitalaria como aquella cuyos síntomas inician después de 48 horas de atención intrahospitalaria.
2. Cirugía abdominal en último mes.
 - a. Se define como la realización de cualquier procedimiento quirúrgico abdominal en los 30 días previos a la infección intraabdominal a estudio. Incluye cirugías abdominales con ingreso a cavidad o superficiales de pared, por ejemplo, resección de cáncer intraabdominal, corrección de colostomía, Resección de lipoma, herniorrafia.
3. Enfermedad pélvica inflamatoria durante la hospitalización en la cual presenta infección intraabdominal.
4. Enfermedad inflamatoria intestinal como antecedente o con diagnóstico durante la hospitalización en la cual presenta infección intraabdominal
5. Pancreatitis aguda
 - a. Definida como elevación de la amilasa o lipasa sérica más de 3 veces el límite superior o de acuerdo con criterios imagenológicos
6. Uso de antibiótico previo al diagnóstico de infección intraabdominal.
 - a. Se permite uso de antibiótico dentro de las 24 horas previo al diagnóstico de infección intraabdominal si después de realizado el diagnóstico se decide continuar con el mismo tratamiento y este se encuentra dentro de los esquemas de tratamiento a estudiar.
7. Trauma craneoencefálico moderado o severo
8. Presentar una patología infecciosa aguda diferente a infección intraabdominal o con requerimiento de tratamiento quirúrgico no abdominal de urgencia al momento de ingresar a la hospitalización.
9. Pacientes en estado de embarazo

3.3 Tipo y estrategia de muestreo:

Se recogió la información de los pacientes de forma secuencial no probabilística, hasta alcanzar las metas del tamaño de muestra (ver sección de cálculo de tamaño de muestra).

3.4 Recolección de datos

Las historias clínicas incluidas en el estudio se obtuvieron de pacientes atendidos en las siguientes instituciones prestadoras de servicios de salud:

- Hospital Universitario Nacional
- Clínica Universitaria Colombia
- Subred Integrada de Servicios de Salud Sur E.S.E- USS Hospital el Tunal
- Subred Integrada de Servicios de Salud Sur-Occidente E.S.E- USS Hospital de Kennedy

1. Se revisaron los registros de salas de cirugía y de hospitalización quirúrgica de cada institución para obtener la lista de los pacientes a los cuales se les había realizado colecistectomía, apendicetomía o laparotomía. También se tuvieron en cuenta los registros de pacientes que presentaron diagnóstico de apendicitis, colecistitis, peritonitis y absceso intraabdominal. Adicionalmente, se revisaron los registros del departamento de radiología intervencionista para seleccionar pacientes potencialmente elegibles y se escogieron pacientes a los cuales se les había realizado drenaje de absceso intraabdominal o colocación de drenaje biliar.

2. Una vez obtenida la lista de pacientes potencialmente elegibles, se realizó la selección de todos los que tuvieran historia clínica disponible y dos investigadores por cada centro revisaron los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar a los sujetos a ingresar en el estudio.

3. Se realizó la revisión de historias clínicas de todos los pacientes incluidos y se diligenció el formato de recolección de datos. Al completar la recolección de datos, se revisaron aleatoriamente el 10% de los datos para garantizar la veracidad de la información.

Con el formato de recolección de datos diligenciado se continuó con la fase de análisis

3.5 Tamaño de la muestra

Teniendo en cuenta que la incidencia de la falla terapéutica valorada como un desenlace compuesto que incluye las variables cambio de antibiótico, necesidad de reintervención quirúrgica e infección de sitio operatorio, ha sido reportada entre 10 y 22% y que esta aumenta en un 5-10% si se incluye mortalidad, se decidió tomar para nuestro estudio una probabilidad de falla terapéutica de 20%, dado que el desenlace de falla terapéutica usado por nosotros, está conformado por 5 variables a resaltar: cambio de antibiótico debido a no mejoría clínica, Cambio de antibiótico debido a resistencia bacteriana, reintervención quirúrgica, infección profunda de sitio operatorio y mortalidad.

Con esta probabilidad de falla terapéutica de un 20%, para lograr un poder de 80% y un nivel de confianza de 5% y planeando incluir 11 variables en el modelo de regresión logística, se calculó un tamaño de muestra de 550 pacientes, esperando encontrar el desenlace primario (falla terapéutica) en 110. Se

planteó como meta 10 pacientes con el desenlace a estudio (falla terapéutica) por cada variable a incluir en el modelo de regresión logística. Se consideró importante la inclusión de mínimo 11 variables debido a que por la naturaleza retrospectiva del estudio, era imposible obtener una distribución equitativa de factores de riesgo entre los grupos de tratamiento antibiótico y entre más variables pudieran ser incluidas en el modelo de regresión logística, mejor podrían evitarse los confusores y con mayor seguridad concluir que los resultados obtenidos se encontrarían en relación con el tipo de antibiótico usado y no con otros factores de riesgo.

3.6 Descripción de las intervenciones

Exposición:

Se consideró como exposición, el esquema de tratamiento antibiótico que cada paciente recibió para el manejo de la infección intraabdominal que lo llevó a la hospitalización índice.

Debido a la naturaleza observacional del estudio y retrospectiva, no se realizaron intervenciones adicionales en los pacientes. Se revisaron historias clínicas para realizar la recolección de los datos demográficos y clínicos necesarios para llevar a cabo los objetivos propuestos.

3.7 Plan de análisis

Las variables cuantitativas se presentan en forma de medidas de resumen y dispersión según su distribución estadística, en promedios y desviación estándar cuando la variable presente una distribución normal y mediana y rangos intercuartílicos cuando tuviese distribución no normal la cual fue evaluada con la prueba shapiro-wilks. Por otro lado, las variables cualitativas se presentan en forma de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

De forma bivariada se evaluó la relación entre falla terapéutica y las diferentes variables incluidas, si esta variable es cuantitativa y tenía una distribución normal se comparó entre los grupos mediante una t-test si se trataba de dos grupos a comparar o una prueba de ANOVA si se trataba de una comparación de más de dos grupos independientes. En caso de que la comparación no tuviese distribución normal se utilizó una prueba de rango de Wilcoxon si se trataba de una comparación de 2 grupos o un kruskall wallis se tenía más de dos grupos. Si la variable a analizar es cualitativa se calculó un RR y un OR con intervalo de confianza del 95% si las variables eran dicotómicas o una prueba de chi² si alguna de las variables era politómica.

Por último, se realizó una regresión logística múltiple forward con selección de variables por utilidad en la cual el desenlace fue falla terapéutica. La selección de las variables a incluir en el modelo se decidió por criterio clínico, las pruebas de wald y de razón de verosimilitud. La bondad de ajuste se midió mediante la prueba de HosmerLemeshow. Adicionalmente se calculó una prueba de covarianza en el modelo de efectos principales.

Para las variables estancia en uci y hospitalaria se realizó un modelo de regresión lineal en el cual se probaron los supuestos del modelo (Homocedasticidad, linealidad entre el desenlace y la variable independiente, etc.)

Se tuvo en cuenta un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo para las pruebas mencionadas arriba. Se utilizó el programa estadístico STATA 13.0

Las variables incluidas inicialmente en el modelo fueron:

Variables de predicción

- Ampicilina sulbactam
- Aminoglucósido más clindamicina
- Aminoglucósido más metronidazol
- Piperacilina Tazobactam
- Cefuroxime más metronidazol

Variables de confusión

- Edad del paciente
- Choque antes del procedimiento quirúrgico
- Horas desde ingreso hospitalario a inicio de antibiótico
- Horas desde ingreso hospitalario a procedimiento quirúrgico de control de foco
- Terapia inicial inapropiada
- Foco primario de infección
- Clasificación ASA de riesgo quirúrgico
- Control del foco infeccioso inadecuado
- Técnica quirúrgica
- Inmunosupresión
- Score WSES
- Trauma penetrante
- infección intraabdominal complicada
- Lesión renal antes del inicio de antibiótico
- Sepsis antes del procedimiento quirúrgico
- Sexo
- Peritonitis generalizada
- Peritonitis Localizada

Variables de desenlace

- Desenlace primario Falla terapéutica: Desenlace compuesto por las variables
 - Cambio de antibiótico debido a no mejoría clínica
 - Cambio de antibiótico debido a resistencia bacteriana

- Reintervención quirúrgica no programada
- Infección postquirúrgica
- Mortalidad

- Desenlaces secundarios
 - Cambio de antibiótico debido a no mejoría clínica
 - Cambio de antibiótico debido a resistencia bacteriana
 - Reintervención quirúrgica no programada
 - Infección postquirúrgica
 - Mortalidad
 - Días de estancia hospitalaria
 - Días de estancia en UCI
 - Requerimiento de ingreso a UCI
 - Lesión renal aguda posterior a inicio de antibiótico
 - Reingreso hospitalario

Definiciones de variables

Nombre	Definición	Naturaleza	Unidad de medición
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Masculino o Femenino	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Esquema antibiótico utilizado	Antibiótico o combinación de antibióticos administrada durante al menos 48 horas, formulada por el médico tratante con el objetivo de tratar la infección intrabdominal.	Cualitativa nominal	CATEGÓRICA
Foco primario de infección	Localización inicial del proceso infeccioso que lleva a la infección intrabdominal. Se considera foco primario los siguientes: Apendicitis, Colecistitis, Colangitis, Diverticulitis, Perforación intestinal, perforación colónica, Absceso hepático o Absceso esplénico	Cualitativa nominal	CATEGÓRICA

Infección intraabdominal complicada	Extensión del proceso infeccioso más allá del órgano que origina la infección. Asociado con formación de absceso intra abdominal o peritonitis.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Ampicilina sulbactam	Recibir tratamiento durante al menos 48 horas con ampicilina sulbactam a dosis mínima de 1.5 gramos cada 6 horas o ajustada a lesión renal	Cualitativa nominal	DICOTOMICA
Aminoglucosido más Clindamicina	Recibir tratamiento durante al menos 48 horas con amikacina a dosis mínima de 15 mg/kg día y Clindamicina 600 mg cada 8 horas o su equivalente ajustado a función renal.	Cualitativa nominal	DICOTOMICA
Aminoglucosido más Metronidazol	Recibir tratamiento durante al menos 48 horas con amikacina a dosis mínima de 15 mg/kg día y metronidazol 500 mg cada 8 horas o su equivalente ajustado a función renal.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Piperacilina tazobactam	Recibir tratamiento durante al menos 48 horas con piperacilina tazobactam a dosis mínima de 13.75 gramos cada 6 horas o su equivalente ajustado a función renal.	Cualitativa nominal	DICOTOMICA
Cefuroxime más Metronidazol	Recibir tratamiento durante al menos 48 horas con cefuroxime a dosis mínima de 1.5 gramos IV cada 8 horas y metronidazol 500 mg cada 8 horas o su equivalente ajustado a función renal.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA

Falla terapéutica	<p>Se considerará falla terapéutica cualquiera de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cambio de antibiótico debido a no mejoría clínica; Cambio de esquema antibiótico realizado por médico tratante debido a ausencia de mejoría de los síntomas de infección intraabdominal después de al menos 48 horas de Tratamiento antibiótico y 48 horas posteriores a procedimiento quirúrgico o 2. Cambio de antibiótico debido a resistencia bacteriana Cambio de antibiótico por el Médico tratante debido a aislamiento microbiológico que demuestre resistencia a alguno de los antimicrobianos usados en el paciente. 3. Reintervención quirúrgica no programada. Requerimiento de reintervención quirúrgica o drenaje percutáneo abdominal en los 30 días siguientes a la intervención inicial 4. Desarrollo de infección de sitio operatorio profunda o absceso intrabdominal durante los 30 días siguientes al procedimiento quirúrgico inicial de acuerdo a criterio de médico tratante, hallazgos intraoperatorios o estudios imagenológicos. (Ver definición infección de sitio operatorio) 5. Mortalidad. Muerte intrahospitalaria por todas las causas 	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Cambio de antibiótico debido a no mejoría clínica	Cambio de esquema antibiótico realizado por médico tratante debido a ausencia de mejoría de los síntomas de infección intraabdominal después de al menos 48 horas de Tratamiento antibiótico y 48 horas posteriores a procedimiento quirúrgico	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA

Cambio de antibiótico debido a resistencia bacteriana	Cambio de antibiótico por el Médico tratante debido a aislamiento microbiológico que demuestre resistencia a alguno de los antimicrobianos usados en el paciente.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
reintervención quirúrgica no programada	Requerimiento de reintervención quirúrgica o drenaje percutáneo abdominal en los 30 días siguientes a la intervención inicial	Cualitativa nominal	DICTÓMICA
Mortalidad	Muerte intrahospitalaria por todas las causas	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Terapia inicial inapropiada	Uso de esquema antimicrobiano que no incluya cubrimiento para cocos Gram positivos entéricos, Enterobacteriales y anaerobios o cumplir con la definición de resistencia al antibiótico usado. (Siguiendo)	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Resistencia al antibiótico usado	Aislamiento en líquido peritoneal de al menos un microorganismo que presente MIC interpretada como resistente para alguno de los antibióticos usados en el esquema inicial de acuerdo a los criterios usados por el laboratorio de la institución en la cual fue atendido el paciente.		

Respuesta inflamatoria sistémica	Leucocitosis o leucopenia (Leucocitos mayores a 12.000/mm ³ o menores a 4000/mm ³), taquicardia (Frecuencia mayor a 90 pulsaciones por minuto), Fiebre (Temperatura central mayor a 38 grados centígrados o menor a 36 grados centígrados), Taquipnea (Frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto) o PCO ₂ menor a 32 mmhg.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
---	--	---------------------	------------

Días de estancia hospitalaria	Días de estancia hospitalaria desde el momento que ingresa a servicio de urgencias hasta el egreso hospitalario de la hospitalización índice en la cual se realiza el primer procedimiento quirúrgico.	Cuantitativa discreta	CONTINUA
--------------------------------------	--	-----------------------	----------

Días de estancia en UCI	Días de hospitalización en unidad de cuidado intensivo o intermedio durante la hospitalización índice en la cual se realiza el primer procedimiento quirúrgico.	Cuantitativa discreta	CONTINUA
Reingreso hospitalario	Requerimiento de nueva hospitalización durante el mes que transcurre después del egreso de la hospitalización índice en la que se realiza el primer procedimiento quirúrgico	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA

Lesión renal aguda	Aumento de la creatinina sérica mayor o igual a 0.3 mg/dl en 48 horas o Aumento de la creatinina 1.5 veces durante 7 días o disminución de gasto urinario por debajo de 0.5 cc kg/hora más de 6 horas en cualquier momento durante la hospitalización.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Lesión renal aguda antes de inicio de antibiótico	definición de lesión renal aguda que se presenta antes de que el paciente reciba la primera dosis del antibiótico a estudio.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Lesión renal aguda después del inicio de antibiótico	Lesión renal aguda que se presenta después de que el paciente recibe la primera dosis del antibiótico a estudio.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA

Choque	Presión arterial media menor a 65 mmhg previo o durante la realización de procedimiento quirúrgico inicial o requerimiento de vasoactivos o inotrópicos como: Epinefrina, Norepinefrina, Dopamina, Dobutamina, Vasopresina o Levosimendán previo o durante procedimiento quirúrgico inicial.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Sepsis severa	Disfunción de órgano blanco asociada a infección. Los criterios adicionales al proceso infeccioso activo son los siguientes: 1.Presión arterial media <65mmhg 2.Lactato >2 mmol/Lt 3.Gasto urinario <0.5 ml/kg/hora 4. Pao2/FIO2 < 250 en ausencia de Pneumonia 5. Pao2/FIO2 < 250 en presencia de Pneumonia 6. Creatinina >2.0 mg/dl 7.Plaquetas <100.000 por microlitro 8. INR >1.5	Cualitativa nominal	DICTÓMICA

Tiempo de inicio de antibiótico	Tiempo en horas que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta el registro por enfermería de administración de primera dosis de antibiótico.	Cuantitativa discreta	CONTINUA
Tiempo de control de foco infeccioso	Tiempo en horas que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la realización del primer procedimiento quirúrgico para tratamiento de infección intraabdominal.	Cuantitativa discreta	CONTINUA
Control de foco infeccioso después de 12 horas	Cirugía inicial para controlar la infección intraabdominal se realizó después de 12 horas de ingreso hospitalario	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA

Días de tratamiento antibiótico	Días de hospitalización en los cuales el paciente recibe el esquema de antibiótico formulado por el médico tratante. Se considerará un día de antibiótico completo si todas las dosis formuladas son registradas como administradas por enfermería.	Cuantitativa discreta	CONTINUA
--	---	-----------------------	----------

ASA	<p>Clasificación preoperatoria del estado físico de los pacientes creada por la sociedad americana de anestesiología. Todos los pacientes previos a cirugía tienen valoración por anestesiólogo quien registra en historia clínica esta clasificación.</p> <p>ASA I: Paciente sano saludable sin comorbilidades.</p> <p>ASA II: Enfermedad sistémica leve, sin limitación funcional controlada.</p> <p>ASA III: Enfermedad sistémica severa con limitación funcional definida o leve.</p> <p>ASA IV: Enfermedad sistémica severa que amenaza constantemente la vida</p> <p>ASA V: Paciente moribundo, pocas probabilidades de sobrevivir en las siguientes 24 horas con o sin la cirugía.</p>	Cualitativa ordinal	CATEGÓRICA
------------	---	---------------------	------------

Infección postquirúrgica	<p>Debe cumplir los siguientes 3 criterios.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La infección ocurre dentro de los 30 días después del procedimiento quirúrgico. 2. La infección se produce en cavidad abdominal y se excluye la piel, la fascia, y el musculo que es manipulado durante la cirugía 3. El paciente presenta uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a. Drenaje purulento de un dren que esta puesto intraabdominalmente. b. Microorganismos aislados en un cultivo tomado de una muestra obtenida asépticamente de la cavidad abdominal c. La presencia de un absceso intraabdominal o peritonitis residual que es encontrada durante el examen físico, un estudio imagenológico, reoperación o por examen histopatológico d. Diagnóstico de infección postquirúrgica de acuerdo con criterio de cirujano tratante 	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Técnica quirúrgica	Control de foco infeccioso mediante técnica abierta, radiología intervencionista o laparoscopia.	Cualitativa nominal	CATEGÓRICA
Control inadecuado del foco infeccioso	Definido por el cirujano tratante como incapacidad para drenar absceso intraperitoneal de forma completa, retiro de tejido necrótico en su totalidad, corrección de perforación de víscera hueca, presencia de adherencias interasas que limiten el lavado completo de cavidad peritoneal o abdomen referido como “abdomen en bloque o congelado”.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Peritonitis generalizada	Evidencia de inflamación de la cavidad peritoneal durante el primer procedimiento quirúrgico descrita como “Peritonitis generalizada”, Peritonitis de 4 cuadrantes” o “peritonitis total” por el cirujano tratante.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA

Peritonitis localizada	Evidencia de inflamación de la cavidad peritoneal durante el primer procedimiento quirúrgico descrita como “Peritonitis localizada”, Peritonitis de un cuadrante” o “peritonitis focal” por el cirujano tratante.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA
Inmunosupresión	Uso de glucocorticoide de forma crónica definido como 5 mg/día o más durante al menos 2 semanas de prednisolona o equivalente, Tratamiento activo con quimioterapia para neoplasia, o agentes inmunosupresores como: Metotrexato, micofenolato, inhibidores de calcineurina, azatioprina, sulfasalazina, cloroquina, hidroxiclороquina, leflunomida y anticuerpos monoclonales.	Cualitativa nominal	DICOTÓMICA

Score WSES	<p>Score validado globalmente de acuerdo con lo descrito en el marco teórico en el apartado de mortalidad Pag 9. Se basa en la sumatoria de puntos de acuerdo con la presencia o no de factores definidos.</p> <p>Se calcula de la siguiente manera:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. presencia de Sepsis severa (ya definida en esta tabla de variables). Se otorgan 3 puntos. 2. Choque Séptico (ya definido en esta tabla de variables). Se otorgan 5 puntos 3. Infección asociada al cuidado de la salud. Se otorgan 2 puntos 4. Foco de origen de infección <ul style="list-style-type: none"> - Colon 2 puntos -Intestino delgado 3 puntos - Diverticulitis 2 puntos -Peritonitis Posoperatoria 2 puntos 5. Retraso en procedimiento para control de infección mayor a 24 horas. 3 puntos 6. Edad mayor a 70 años. 2 puntos 7. Inmunosupresión (Ya definida en la tabla de variables) 3 puntos. 	Cuantitativa discreta	CONTINUA
-------------------	---	-----------------------	----------

4. Resultados

Se revisaron los registros de los procedimientos y hospitalizaciones quirúrgicas realizadas en las instituciones participantes en un periodo de tiempo comprendido entre el 1 enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2019. Entre estos, se seleccionaron 1598 historias clínicas para la evaluación de criterios de inclusión y exclusión.

679 pacientes no cumplieron criterios de inclusión, 284 debido a que fueron operados, pero no se les detectó infección intraabdominal, 161 debido a edad menor a 18 años, 57 debido a que el antibiótico usado no estaba incluido dentro de los esquemas a estudio y 177 debido a que el esquema fue administrado por menos de 48 horas.

919 pacientes cumplieron criterios de inclusión, sin embargo, 326 cumplieron por lo menos un criterio de exclusión para un restante de 593 pacientes incluidos en el estudio. Las causas de la exclusión fueron las siguientes: Cambio de antibiótico antes de 48 horas (182 pacientes), cirugía abdominal previa o infección intrahospitalaria (60 pacientes), Historia clínica incompleta (49 pacientes), Estado de gestación (17 pacientes), pancreatitis (9 pacientes), Requerimiento de procedimiento quirúrgico diferente a abdominal (8 pacientes) y enfermedad inflamatoria intestinal (un paciente). Figura 1.

Entre los 593 pacientes incluidos, la mediana de la edad fue 41 años (RIQ 28-54) y 58% fueron hombres. 229 (39%) pacientes recibieron tratamiento con ampicilina sulbactam, 170 (28%) con amikacina-clindamicina, 77 (13%) con amikacina-metronidazol, 83 (14%) con piperacilina tazobactam y 34(6%) con cefuroxime-metronidazol.

85% de los pacientes presentó infección intraabdominal complicada. 28% presentó peritonitis generalizada, 19% peritonitis de dos cuadrantes, 28% peritonitis localizada y 25% no presentaron peritonitis.

En cuanto a la gravedad de la presentación del cuadro clínico, 7% de los pacientes presentaron sepsis severa al ingreso, y 4% choque séptico. 12% se clasificaron como riesgo quirúrgico ASA mayor a 2 y 5% presentaron score WSES mayor o igual a 7.

La mediana del tiempo de inicio de antibiótico desde que el paciente ingresó al hospital fue de 7 horas, desde menos de 1 hora hasta 90 horas. La mediana del tiempo de control del foco infeccioso fue de 13 horas, con un rango que va desde 1 hasta 264. 10% de los pacientes iniciaron tratamiento antibiótico después de 24 horas desde el ingreso y 22% de los pacientes presentaron control del foco infeccioso después de 24 horas de estancia hospitalaria. Tabla 1.

En cuanto al origen de la infección intraabdominal, el foco primario de infección más frecuente fue apendicitis aguda explicando 80% de los casos, seguido de colecistitis aguda, perforación intestinal, perforación de colon y úlcera péptica. Tabla 2.

En cuanto a la etiología microbiológica, se realizaron cultivos de líquido peritoneal en 79 pacientes logrando aislamiento de microorganismos en 68 (86%) . Entre estos, 74 (85%)

aislamientos reportaron crecimiento de bacilos Gram negativos y 10 (11%) de cocos Gram positivos. El agente más común fue *E. coli*, presente en 54 pacientes, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus anginosus* en 9 y 7 respectivamente. 17 de los 68 cultivos positivos fueron polimicrobianos y en 3% de los aislamientos se documentó el crecimiento de *Candida albicans*. Entre los enterobacteriales se detectó producción de BLEE en 7/65 (10.7%) de microorganismos y resistencia a ertapenem en 2 aislamientos (3%), con una única resistencia a Meropenem detectada. Figura 2. Tabla 3 y 4.

En relación con las instituciones participantes, se incluyeron 244 pacientes del centro hospitalario 1, 115 del centro hospitalario 2, 125 del centro hospitalario 3 y 109 del centro hospitalario 4. Se presento una incidencia de falla terapéutica de 31% para el centro 1, 7.8% para el centro 2, 17.6% para el centro 3 y 22.9% para el centro 4. La Infección intraabdominal complicada se presentó en 86% de los pacientes en el centro 1, 85% en el centro 2, 75% en el centro 3 y 93% en el centro 4. La apendicitis aguda se presentó en 80% de pacientes en el centro 1, 77% en el centro 2, 80% en el centro 3 y 81% en el centro 4. El porcentaje de pacientes con sepsis previo a la cirugía fue de 6% para el centro 1, 3.4% para el centro 2, 9.6% para el centro 3 y 8.2% para el centro 4. El control adecuado del foco infeccioso se logró en 92.6% para el centro 1, 98% para el centro 2, 93% para el centro 3 y 94% para el centro 4. Esta y otras características diferencias de acuerdo con el centro hospitalaria son presentada en la tabla 5

Figura 1. Pacientes revisados, incluidos y excluidos

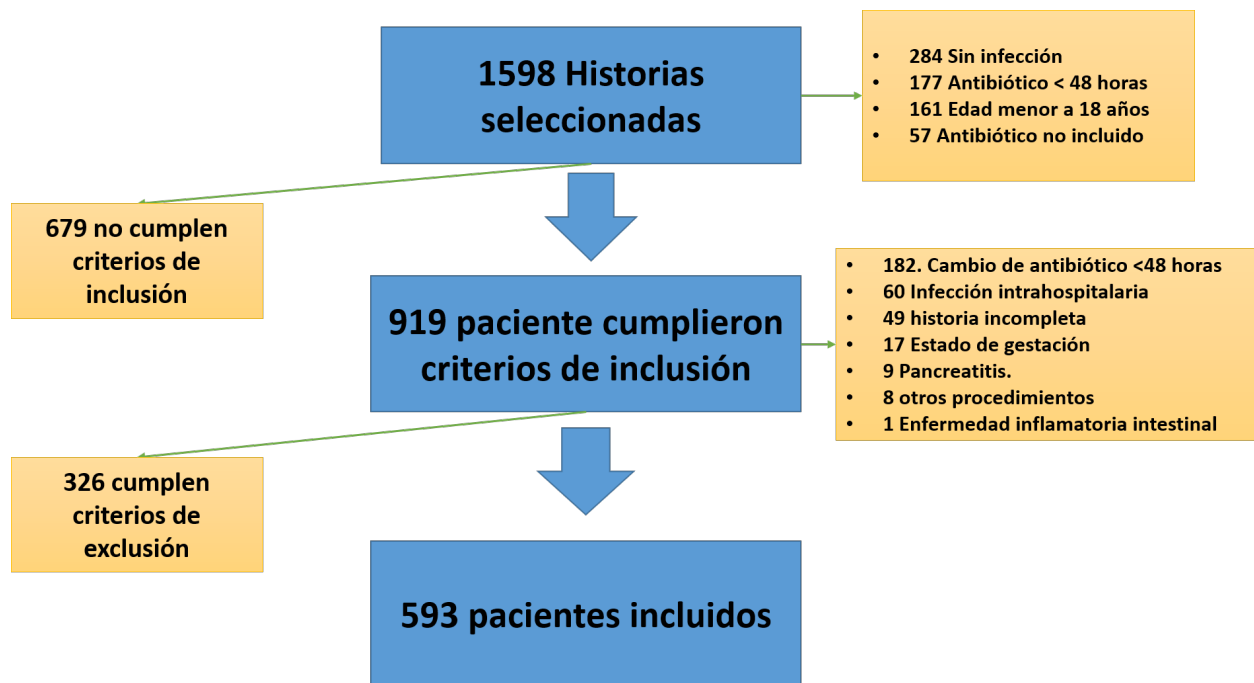


Tabla 1. Características de los pacientes

Variable \ Esquema (n)	Todos (593)	Ampicilina sulbactam (229)	Amikacina-Clindamicina (170)	Amikacina-Metronidazol (77)	Piperacilina Tazobactam (83)	Cefuroxime Metronidazol (34)	P
Edad. Años Mediana (Q1-Q3)	41 (28-54)	40 (28-52)	36 (24-52)	37 (28-56)	54 (38-67)	65 (50-77)	0.0001
Sexo masculino n(%)	345 (58%)	125 (54%)	109 (64%)	45 (58%)	45 (54%)	21 (62%)	0.355
Foco apendicitis n(%)	475 (80%)	178 (77%)	164 (96%)	70 (90%)	38 (45%)	25 (73%)	0.0000
Infección intraabdominal complicada	505 (85%)	179 (78%)	144 (85%)	71 (92%)	78 (93%)	33 (97%)	0.000
Peritonitis generalizada n(%)	164 (28%)	48 (21%)	29 (17%)	31 (40%)	45 (54%)	11 (32%)	0.0000
Sepsis previa a cirugía n(%)	36 (7.3%)	8 (5.6%)	1 (0.6%)	3 (4%)	23 (29%)	1 (3.4%)	0.000
Choque previo a cirugía n(%)	22 (4%)	10 (4.3%)	1 (0.59%)	1 (1.3%)	10 (12%)	0 (0%)	0.000
Score WSES (Promedio-SD)	1.47(±2.59)	1.17(±2.38)	0,82(±1.56)	0.75(±1.61)	4.19(±3.79)	1.73(±2.07)	0,0001
Tiempo de inicio de antibiótico. Horas. Mediana (Q1-Q3)	7 (3-14)	6 (2-12)	7 (4-15)	4 (2-8)	13 (7-36)	6.5 (2-14)	0.0001
Tiempo de control de foco infeccioso. horas Mediana (Q1-Q3)	13 (8-23)	12 (7-21.5)	12.5 (8-21)	12 (6-19)	22 (11-48)	13.5(7-24)	0.0004
Terapia Inicial inapropiada n(%)	23 (3.9%)	17 (7.4%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (4.8%)	2 (5.8%)	0.000
Lesión renal antes de inicio de antibiótico - Solo pacientes con creatinina n(%)	20 (9.3%)	1 (2%)	4 (8%)	1 (2%)	9 (33%)	5 (17%)	0.000

Tabla 1. Características de los pacientes (Continuación)

Esquema (n) Variable	Todos (593)	Ampicilina sulbactam (229)	Amikacina- Clindamicina (170)	Amikacina- Metronidazol (77)	Piperacilina Tazobactam (83)	Cefuroxime Metronidazol (34)	P
Falla terapéutica n(%)	132 (22%)	28 (12%)	41 (24%)	10 (12%)	42 (50%)	11 (32%)	0.000
Infección postquirúrgica n(%)	85 (14%)	14 (6%)	29 (17%)	9 (12%)	24 (29%)	9 (26%)	0.000
Reintervención abdominal n(%)	88 (15%)	16 (7%)	32 (19%)	7 (9%)	26 (31%)	7 (21%)	0.000
Cambio de antibiótico debido a no mejoría n(%)	76 (13%)	16 (7%)	28 (17%)	1 (1%)	26 (31%)	5 (15%)	0.000
Mortalidad n(%)	19 (3.2%)	5 (2%)	1 (0.6%)	0 (0%)	13 (15%)	0 (0%)	0.000
Lesión renal después del inicio de antibiótico –Sobre total de pacientes con creatinina. n(%)	9 (5%)	2 (4%)	5 (10%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (4%)	0.183
Días de estancia hospitalaria Mediana (Q1-Q3)	4 (3-7)	4 (3-5)	4(3-8)	3 (3-5)	9 (6-21)	4.5 (3-7)	0.0001
Días de estancia en UCI Media (SD)	1.1 (5.6)	0.77 (5.25)	0.9 (6.3)	0.012 (0.11)	3.8 (7.6)	0.79 (2.02)	0.0001
Reingreso n(%)	92 (16%)	23 (10%)	25 (14%)	23 (30%)	16 (20%)	5 (15%)	0.001

Tabla 2. Origen primario de infección

Foco primario de infección	Frecuencia
Apendicitis	80%
Colecistitis	10%
Perforación intestinal	5%
Perforación de Colon	2%
Úlcera péptica	2%
Absceso hepático	<1%
Otro	<1%

Tabla 3. Características microbiológicas

Microorganismo	N. (Porcentaje sobre el total de aislamientos)	Test de Blee Positivo o Resistencia a Ceftriaxona (n)	Resistencia a Ertapenem (n)	Resistencia a Meropenem (n)
Bacilos Gram negativos	74 (85%)	7	2	1
<i>Escherichia coli</i>	54 (62%)	5	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (3%)	1	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 (3%)	0	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2%)	1	1	1
<i>Morganella morganii</i>	1 (1%)	0	0	0
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1%)	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1%)	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (10%)	0	0	0
Cocos Gram Positivos	10 (11%)	-	-	-
<i>Streptococcus anginosus</i>	7 (10%)	-	-	-
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (1%)			
<i>Streptococcus pneumonia</i>	1 (1%)	-	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1%)	-	-	-
Levaduras	3 (3%)	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	3 (3.2%)	-	-	-

Tabla 4. Distribución Cultivos monomicrobianos y polimicrobianos

Monomicrobianos	51 (75%)
Polimicrobiano	17 (25%)

Tabla 5. Características de los pacientes de acuerdo con centro hospitalario

Esquema (n) Variable	Todos (593)	Centro hospitalario 1 (229)	Centro hospitalario 2 (170)	Centro hospitalario 3 (77)	Centro hospitalario 4 (83)	P
Edad. Años Mediana (Q1-Q3)	41 (28-54)	40 (28-52)	36 (24-52)	37 (28-56)	54 (38-67)	0.0001
Sexo masculino n(%)	345 (58%)	125 (54%)	109 (64%)	45 (58%)	45 (54%)	0.355
Foco apendicitis n(%)	475 (80%)	178 (77%)	164 (96%)	70 (90%)	38 (45%)	0.0000
Infección intraabdominal complicada	505 (85%)	179 (78%)	144 (85%)	71 (92%)	78 (93%)	0.000
Peritonitis generalizada n(%)	164 (28%)	48 (21%)	29 (17%)	31 (40%)	45 (54%)	0.0000
Sepsis previa a cirugía n(%)	36 (7.3%)	8 (5.6%)	1 (0.6%)	3 (4%)	23 (29%)	0.000
Choque previo a cirugía n(%)	22 (4%)	10 (4.3%)	1 (0.59%)	1 (1.3%)	10 (12%)	0.000
Score WSES (Promedio-SD)	1.47(±2.59)	1.17(±2.38)	0,82(±1.56)	0.75(±1.61)	4.19(±3.79)	0,0001
Tiempo de inicio de antibiótico. Horas. Mediana (Q1-Q3)	7 (3-14)	6 (2-12)	7 (4-15)	4 (2-8)	13 (7-36)	0.0001
Tiempo de control de foco infeccioso. horas Mediana (Q1-Q3)	13 (8-23)	12 (7-21.5)	12.5 (8-21)	12 (6-19)	22 (11-48)	0.0004
Terapia Inicial inapropiada n(%)	23 (3.9%)	17 (7.4%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (4.8%)	0.000
Lesión renal antes de inicio de antibiótico - Solo pacientes con creatinina n(%)	20 (9.3%)	1 (2%)	4 (8%)	1 (2%)	9 (33%)	0.000

Tabla 5. Características de los pacientes de acuerdo con centro hospitalario (Continuación)

Esquema (n) Variable	Todos (593)	Centro hospitalario 1 (229)	Centro hospitalario 2 (170)	Centro hospitalario 3 (77)	Centro hospitalario 4 (83)	P
Falla terapéutica n(%)	132 (22%)	28 (12%)	41 (24%)	10 (12%)	42 (50%)	0.000
Infección postquirúrgica n(%)	85 (14%)	14 (6%)	29 (17%)	9 (12%)	24 (29%)	0.000
Reintervención abdominal n(%)	88 (15%)	16 (7%)	32 (19%)	7 (9%)	26 (31%)	0.000
Cambio de antibiótico debido a no mejoría n(%)	76 (13%)	16 (7%)	28 (17%)	1 (1%)	26 (31%)	0.000
Mortalidad n(%)	19 (3.2%)	5 (2%)	1 (0.6%)	0 (0%)	13 (15%)	0.000
Lesión renal después del inicio de antibiótico –Sobre total de pacientes con creatinina. n(%)	9 (5%)	2 (4%)	5 (10%)	0 (0%)	1 (5%)	0.183
Días de estancia hospitalaria Mediana (Q1-Q3)	4 (3-7)	4 (3-5)	4(3-8)	3 (3-5)	9 (6-21)	0.0001
Días de estancia en UCI Media (SD)	1.1 (5.6)	0.77 (5.25)	0.9 (6.3)	0.012 (0.11)	3.8 (7.6)	0.0001
Reingreso n(%)	92 (16%)	23 (10%)	25 (14%)	23 (30%)	16 (20%)	0.001

Desenlace primario

Entre los 593 pacientes incluidos, 132 presentaron falla terapéutica. Las principales causas de falla terapéutica fueron la reintervención no programada y la infección postquirúrgica, presentes en 65% y 63% de los casos. El cambio de antibiótico debido a la no mejoría clínica, la mortalidad y el cambio de antibiótico debido a resistencia bacteriana, se presentaron en el 57%, 14% y 3% del total de pacientes con falla terapéutica respectivamente. 88 de 132 pacientes presentaron 2 causas de falla terapéutica y 44 de 132 pacientes presentaron 3 o más.

En el análisis bivariado se identificaron 25 variables influyendo significativamente sobre el desenlace primario. Entre las asociadas con menor riesgo de falla terapéutica se resaltan las siguientes: Control adecuado del foco infeccioso (OR 0.23), tratamiento con ampicilina sulbactam (OR 0.35), tratamiento con amikacina- metronidazol (OR 0.48) y hospitalización en la institución No. 2 (OR 0.2). Por otro lado, se encontraron asociadas con mayor riesgo de falla terapéutica las siguientes: Edad mayor a 70 años (OR 4.5), infección intraabdominal complicada (OR 4.54), Peritonitis generalizada (OR 3.25), perforación de Colon (OR 8.3), Score WSES mayor o igual a 7 (OR 56), tratamiento con piperacilina tazobactam (OR 4.7) y hospitalización en la institución No. 1 (OR 2.4). Estas y las demás variables encontradas en el análisis bivariado se resumen en la Tabla 5.

En el análisis multivariado, después de ajustar los desenlaces por variables de riesgo de acuerdo con la utilidad y el análisis de verosimilitud, ninguno de los esquemas de tratamiento antibiótico evaluados, presentó asociación significativa de riesgo o protectora con el desenlace compuesto primario, únicamente, permanecieron con asociación significativa con falla terapéutica, las siguientes variables: Edad mayor de 70 años (OR 2.08 IC95%1.04-4.18), infección intraabdominal complicada (OR 3.36 IC95%1.4-8.07) y Score WSES (OR 1.31 IC95%(1.18-1.45), las cuales se identificaron como factores de riesgo y las variables: control adecuado del foco infeccioso (OR 0.16 IC95%0.05-0.45) y hospitalización en el centro hospitalario 2 (OR 0.30 IC95%0.14-0.63), las cuales se identificaron como factor protector. Tabla 6. Adicionalmente, al realizar la evaluación de la matriz de covarianza, no se detectó colinealidad entre las variables encontradas en el modelo.

Tabla No. 6. Análisis Bivariado

Variables	RR	IC	OR	IC	p
Edad mayor a 70 años	2.69	2.0-3.6	4.5	2.5-7.9	0.000
Foco diferente a apendicitis o colecistitis	2.96	2.2-3.9	5.3	3-9.3	0.000
Perforación gástrica intestinal o colónica	3.06	2.3-4.0	5.8	3.3-10.3	0.000
Infección intraabdominal complicada	3.65	1.66-8.03	4.54	1.97-10.41	0.001
Inicio de antibiótico después de 24 horas de ingreso	1.8	1.2-2.6	2.3	1.3-4	0.003
Terapia Inicial inapropiada	2.7	1.82-4.0	4.92	2.15-11.27	0.0001
Control de foco infeccioso después de 12 horas	1.3	1.02-1.9	1.5	1.02-2.2	0.035
Clasificación de ASA mayor a 2	2.4	1.8-3.3	3.7	2.2-6.2	0.000
Score de WSES mayor o igual a 7	4.9	4.0-6.0	56	14.5-∞	0.000
Trauma penetrante	3.2	2.1-5.0	8.5	2.3-30.7	0.003
Lesión renal aguda antes del inicio de antibiótico	2.0	1.2-3.4	3.0	1.2-7.6	0.014
Sepsis previa a cirugía	3.6	2.9-4.7	13	5.8-28.8	0.000
Choque previo a cirugía	4.6	3.7-5.7	40	10.4-∞	0.000

Tabla No. 6. Análisis Bivariado (Continuación)

Variables	RR	IC	OR	IC	p
Centro hospitalario 1	1.9	1.4-2.6	2.4	1.6-3.5	0.000
Centro hospitalario 2	0.3	0.16-0.6	0.2	0.1-0.5	0.000
Centro hospitalario 3	0.74	0.49-1.13	0.69	0.42-1.15	0.158
Centro hospitalario 4	1.03	0.70-1.52	1.04	0.64-1.71	0.85
Inmunosupresión	2.9	1.8-4.5	5.8	2-17.4	0.000
Apendicitis	0.46	0.3-0.6	0.34	0.2-0.5	0.000
Perforación Colon	3.3	2.2-4.8	8.3	2.7-26	0.000
Perforación intestinal	3.2	2.3-4.4	7.1	3.2-15.5	0.000
Peritonitis generalizada	2.3	1.8-3.2	3.25	2.2-4.9	0.000
Ausencia de peritonitis	0.24	0.12-0.47	0.18	0.09-0.37	0.000
Ampicilina sulbactam	0.43	0.3-0.6	0.35	0.2-0.6	0.000
Amikacina- Metronidazol	0.54	0.3-1.0	0.48	0.2-0.9	0.036
Piperacilina tazobactam	2.86	2.2-3.8	4.7	3.0-7.8	0.000

Tabla 7. Análisis multivariado para desenlace falla terapéutica

Variable	OR	IC 95%	P
Mayor a 70 años	2.08	1.04-4.18	0.038
Centro hospitalario 2	0.30	0.14-0.63	0.002
Infección intraabdominal complicada	3.36	1.40-8.07	0.006
Control adecuado foco infeccioso	0.15	0.05-0.4	0.000
Score de WSES	1.31	1.18-1.45	0.000

Desenlaces secundarios

Se realizó por separado, un análisis multivariado para cada una de las variables que conformaron el desenlace primario falla terapéutica (Cambio de antibiótico debido a no mejoría, Cambio de antibiótico debido a resistencia bacteriana, reintervención quirúrgica, infección postquirúrgica y mortalidad) y para otros desenlaces secundarios de interés de acuerdo con los objetivos planteados.

Cambio de antibiótico debido a no mejoría clínica

76 de 593 pacientes (12.8%), requirieron cambio de antibiótico debido a que no presentaron mejoría clínica. Se realizó una regresión logística ajustando por variables confusoras y se encuentra que 8 variables tienen relación significativa con este desenlace, 3 de ellas encontradas como factores protectores: Hospitalización en el centro hospitalario 4(OR 0.26), Foco infeccioso diferente a apendicitis o colecistitis (OR 0.31) y el control adecuado del foco infeccioso (OR 0.2); y 5 de ellas como factores de riesgo: Tratamiento con amikacina clindamicina (OR 3.14), tratamiento con piperacilina tazobactam (OR 2.49), Tratamiento con cefuroxime metronidazol (OR 5.61), peritonitis generalizada (OR 2.0) y aumento en Score WSES (OR1.31). Tabla 8.

Cambio de antibiótico debido a resistencia bacteriana

10 de 593 pacientes (1.6%), tuvieron cambio de antibiótico debido a resistencia bacteriana. Se realizó una regresión logística ajustando por variables confusoras incluyendo las descritas para el desenlace primario compuesto y se encuentra que el tratamiento con cefuroxime metronidazol se encuentra asociado con mayor requerimiento de cambio de antibiótico por susceptibilidad antimicrobiana (OR 26.8). Adicionalmente, la presencia de un foco de infección intraabdominal diferente a apendicitis y colecistitis (OR 9.44) y la sepsis previa a cirugía (OR 16.37) también se identificaron como factores de riesgo Tabla 9.

Reintervención quirúrgica no programada

88 de 593 pacientes (14.8%), requirieron la realización de por lo menos una reintervención quirúrgica no programada. Se realizó una regresión logística ajustando por las variables confusoras descritas y se encuentra que el uso de amikacina metronidazol (OR0.4), la hospitalización en el centro hospitalario 3 (OR 0.3) y el control adecuado del foco infeccioso (OR0.3), son factores protectores que se asocian con menor requerimiento de reintervención quirúrgica no programada. Como factores de riesgo asociados a este desenlace se encontraron 3 variables: Infección intraabdominal complicada(OR 3.12), choque previo a cirugía (OR3.57) y el inicio de antibiótico después de 24 horas (OR2.57). Tabla 10.

Infección postquirúrgica

85 de 593 pacientes (14.3%), presentaron colección intraabdominal o peritonitis residual en los 30 días siguientes al procedimiento quirúrgico inicial. Se realizó una regresión logística ajustando por las posibles variables confusoras y se encontró que ningún esquema de tratamiento antibiótico se encuentra asociado con mayor o menor incidencia de infección postquirúrgica. Las variables identificadas como factores de riesgo para infección postquirúrgica fueron: Infección intraabdominal complicada (OR5.08) y la presencia de sepsis previa a cirugía (OR3.46), mientras que las variables identificadas como factores protectores fueron: Estancia en el centro hospitalario 3 (OR0.30) y el control adecuado del foco infeccioso (OR0.17). Tabla 11.

Mortalidad.

Se presentó mortalidad intrahospitalaria en 19 de 593 pacientes (3.2%). El análisis multivariado encontró el tratamiento con piperacilina tazobactam (OR10.3) y el choque previo a cirugía (OR32.31) como variables asociadas a este desenlace. No se encontraron factores protectores para este desenlace. Tabla 12.

Tabla 8. Análisis multivariado para desenlace Cambio de antibiótico debido a no mejoría clínica

Variable	OR	IC 95%	p
Amikacina Clindamicina	3.14	1.44-6.86	0.004
Piperacilina Tazobactam	2.49	1.07-5.77	0.033
Cefuroxime-Metronidazol	5.61	1.13-27.69	0.034
Foco Infeccioso diferente a apendicitis o Colecistitis	0.31	0.11-0.91	0.033
Peritonitis Generalizada	2.06	1.08-3.91	0.027
Centro hospitalario 4	0.26	0.07-0.9	0.034
Score WSES	1.31	1.17-1.47	0.000
Control adecuado del foco infeccioso	0.22	0.08-0.58	0.002

Tabla 9. Análisis multivariado para desenlace Cambio de antibiótico debido a resistencia bacteriana

Variable	OR	IC 95%	p
Cefuroxime-Metronidazol	26.8	3.93-182.4	0.001
Foco Infeccioso diferente a apendicitis o Colecistitis	9.44	1.85-48.26	0.007
Sepsis previa a cirugía	16.37	2.73-98.19	0.002

Tabla 10. Análisis multivariado para desenlace reintervención quirúrgica no programada

Variable	OR	IC 95%	p
Amikacina Metronidazol	0.40	0.17-0.94	0.036
Centro hospitalario 3	0.30	0.14-0.63	0.002
Infección intraabdominal complicada	3.12	1.08-9.01	0.035
Choque previo a cirugía	3.57	1.25-10.16	0.017
Antibiótico después de 24 horas	2.57	1.35-4.90	0.04
Control adecuado del foco infeccioso	0.32	0.14-0.73	0.007

Tabla 11. Análisis multivariado para desenlace Infección postquirúrgica

Variable	OR	IC 95%	p
Centro hospitalario 3	0.30	0.14-0.67	0.003
Infección intraabdominal complicada	5.08	1.2-21.49	0.027
Sepsis previa a cirugía	3.46	1.55-7.71	0.002
Control adecuado del foco infeccioso	0.17	0.08-0.39	0.000

Tabla 12. Análisis multivariado para desenlace Mortalidad.

Variable	OR	IC 95%	p
Choque previo a cirugía	32.31	9.73-107.28	0.000
Piperacilina tazobactam	10.3	3.34-31.88	0.000

Días de estancia en hospitalaria

La mediana de estancia hospitalaria fue de 4 días (RIQ 3-7), . En el análisis bivariado, se encontró que los pacientes que recibieron piperacilina tazobactam presentaron mayores días de estancia hospitalaria. Posteriormente, ajustando por las variables confusoras, se realizó un análisis de regresión logística incluyendo estancia hospitalaria como desenlace principal, el cual evidencio que 5 variables se encontraron asociadas con mayor estancia hospitalaria las cuales aumentaron los días de hospitalización de la siguiente manera: Falla terapéutica 8.95 días, peritonitis generalizada 2 días, edad mayor a 70 años 3.6 días, sepsis previo a la cirugía 6.9 días e inicio de antibiótico después de 24 horas 3.32 días. Adicionalmente, se identificaron 2 variables que disminuyeron la estancia hospitalaria, el control adecuado del foco infeccioso y la hospitalización en el centro hospitalario 4. Se resalta, que ningún esquema de antibiótico se asoció con mayor o menor estancia hospitalaria. Tabla 13.

Estancia en UCI

56 de 593 pacientes (9.4%), requirieron ingreso a UCI. Entre estos, la mediana de estancia en UCI fue de 6 días. En el análisis bivariado se identificó mayor requerimiento de ingreso y días de estancia en UCI en el grupo de pacientes tratados con piperacilina tazobactam y cefuroxime más metronidazol. Posteriormente se realizó una regresión logística ajustando por las variables confusoras y se encontró que para el desenlace requerimiento de estancia en UCI, solo el score WSES (OR1.77) y el desarrollo de falla terapéutica (OR4.77) fueron identificados como factores de riesgo.

Para el desenlace días de estancia en UCI, ningún esquema de tratamiento antibiótico presento relación significativa en el análisis multivariado. El control adecuado del foco infeccioso disminuyó la estancia en UCI 5.5 días, mientras que la sepsis previa a la cirugía y la falla terapéutica la aumentaron 8 y 1.8 días respectivamente. Tabla 15.

Lesión renal

Se obtuvieron datos de creatinina en 195 pacientes y entre estos, se documentó lesión renal aguda antes del inicio del tratamiento antibiótico en 10%. Después del inicio del antibiótico, se presentó lesión renal aguda en 9 (4.6%) de los 195 pacientes a los que se les solicitó evaluación de creatinina antes y después del antibiótico.. De las lesiones renales agudas presentadas antes del inicio del antibiótico 71% fueron KDIGO 1 y 29% KDIGO 2, sin encontrar episodios categorizados como KDIGO 3. Entre las lesiones renales agudas presentadas posterior al inicio del antibiótico, 62% fueron KDIGO 1, 14% KDIGO 2 y 24% KDIGO 3. En el grupo de ampicilina sulbactam 21% de pacientes tuvieron datos sobre creatinina, mientras que los datos para los

otros esquemas de tratamiento fueron: amikacina-clindamicina 29%, amikacina-metronidazol 71%, piperacilina tazobactam 21%, cefuroxima-metronidazol 73%.

En el análisis bivariado se encontró mayor prevalencia de lesión renal en el grupo de pacientes que recibieron Amikacina clindamicina, sin embargo, en el análisis multivariado, al realizar ajuste por variables confusoras, se encuentra que ningún esquema de antibiótico se encuentra asociado con mayor o menor riesgo de lesión renal. Por otro lado, el desarrollo de falla terapéutica se identificó como un factor de riesgo para la lesión renal después del inicio de antibiótico con OR de 6.8. Tabla 16.

Reingreso Hospitalario

92 (16%) pacientes presentaron reingreso hospitalario en los 30 días siguientes al egreso de la hospitalización índice. En la regresión logística ajustando con las variables descritas previamente, el uso de amikacina-metronidazol (OR3.55) y el desarrollo de falla terapéutica (OR4.0), se encontraron como factores de riesgo para el reingreso hospitalario. Ningún otro esquema antibiótico representó un factor de riesgo o protector. Tabla 17.

Tabla 13. Análisis multivariado para desenlace días de estancia hospitalaria

Variable	Coefficiente de regresión	Intervalo de confianza	p
Falla terapéutica	8.95	7.07-10.83	0.000
Peritonitis generalizada	2.01	0.27-3.74	0.023
Mayor de 70 años	3.65	1.12-6.18	0.000
Sepsis previa a cirugía	6.9	3.72-10.09	0.000
Antibiotico despues de 24 horas de ingreso	3.32	0.98 - 5.66	0.005
Control adecuado foco infeccioso	-9.29	-12.4 - -6.08	0.000
Centro hospitalario 4	-2.64	-4.44 - -0.84	0.004

Tabla 14. Análisis multivariado para desenlace días de estancia en UCI

Variable	Coefficiente de regresión	Intervalo de confianza	p
Control adecuado foco infeccioso	-5.57	-7.61 - -3.52	0.000
Sepsis previa cirugía	8.23	6.29 -10.16	0.000
Falla terapéutica	1.88	0.72 – 3.04	0.000

Tabla 15. Análisis multivariado para desenlace requerimiento estancia en UCI

Variable	OR	Intervalo de confianza	p
Score WSES	1.77	1.52 - -2.07	0.000
Falla terapéutica	4.77	2.23 – 10.16	0.000

Tabla 16. Análisis multivariado para desenlace lesión renal aguda después de inicio de antibiótico

Variable	OR	Intervalo de confianza	p
Falla terapéutica	6.8	1.63 – 28.39	0.000

Tabla 17. Análisis multivariado para desenlace Reingreso

Variable	OR	Intervalo de confianza	p
Amikacina-Metronidazol	3.55	1.98-6.36	0.000
Falla terapéutica	4.00	2.45-6.55	0.000

Resistencia bacteriana

Se solicitaron cultivos en 79(13%) pacientes, de los cuales 67(85%) fueron positivos; 29 cultivos en el grupo de ampicilina sulbactam, 10 cultivos en el grupo de amikacina- clindamicina, 6 cultivos en el grupo de amikacina-metronidazol, 19 cultivos en el grupo de piperacilina tazobactam y 3 cultivos en el grupo de cefuroxime-metronidazol.

En general, 34% de los microorganismos aislados presentó resistencia al antibiótico usado, pero solo 3.9% de pacientes incluidos en el estudio, cumplieron con la definición de terapia inicial inapropiada (Aislamiento de Microorganismo resistente a por lo menos uno de los antibióticos usados, En caso de no presentar aislamiento microbiológico, la terapia se consideró inapropiada si el esquema no tenía cubrimiento para Cocos Gram positivos entéricos, Enterobacterias y anaerobios Pag 38). Entre los Enterobacteriales, 10% fueron productores de BLEE y 3% tenían resistencia a carbapenémicos.

Con mayor detalle, en el grupo de ampicilina sulbactam, 7.4% de pacientes presentaron terapia inicial inapropiada y 17 de los 29 microorganismos aislados en este grupo, eran resistentes a este antibiótico. Entre los 17 pacientes con microorganismos resistentes a ampicilina sulbactam, la falla terapéutica se presentó en 7 (41%), mientras que esta se presentó en 1 de 12 (8%) pacientes con aislamientos sensibles.

En el grupo de piperacilina tazobactam, 4.8% de pacientes presentaron terapia inicial inapropiada y 4 de los 19 microorganismos aislados en este grupo, eran resistentes a este antibiótico. Entre los 4 pacientes con microorganismos resistentes a piperacilina tazobactam, la falla terapéutica se presentó en 4 (100%), mientras que esta se presentó en 10 de 15 (67%) pacientes con aislamientos sensibles.

En el grupo de cefuroxime más metronidazol, 5.8% de pacientes presentaron terapia inicial inapropiada y 2 de los 3 microorganismos aislados en este grupo, eran resistentes a este antibiótico. Entre los 2 pacientes con microorganismos resistentes a cefuroxime más metronidazol, la falla terapéutica se presentó en ambos (100%). De igual manera, el paciente con aislamiento sensible a cefuroxime más metronidazol también presentó falla terapéutica.

En el grupo de amikacina-clindamicina y amikacina-metronidazol no se identificaron microorganismos resistentes a estos antibióticos.

En cuanto a la distribución de terapia inadecuada de acuerdo al esquema antibiótico, se observaron diferencias en el análisis bivariado, sin embargo, no se encontró asociación significativa con el desenlace primario en el análisis multivariado. Tabla 1 y 6

Influencia del desenlace primario sobre otros desenlaces.

La falla terapéutica se presentó en el 22% de los pacientes y los análisis multivariados de los desenlaces secundarios la encontraron asociada significativamente con los días de estancia hospitalaria, Requerimiento de ingreso a UCI, días de estancia en UCI, lesión renal y reingreso

hospitalario. Detalladamente, la presencia de falla terapéutica incrementó la estancia hospitalaria en 8,9 días y la estancia en UCI 1.8 días. El requerimiento de ingreso a UCI, la lesión renal después del inicio de antibiótico y el reingreso hospitalario también fueron aumentados por la presencia de falla terapéutica incrementando el riesgo 4.77, 6.8 y 4.0 veces más respectivamente. Tabla 13,14,15,16 y 17.

Discusión

Esquemas de tratamiento antibiótico y desenlace primario.

En este estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, con una población de 593 pacientes clínicamente heterogéneos y con 5 esquemas de tratamiento antibiótico, se logró documentar que no existen diferencias en la tasa de falla terapéutica entre los esquemas usados, después de compararlos entre ellos y ajustar por variables confusoras.

Adicionalmente, se demostró que otros factores diferentes al tratamiento antibiótico si logran influir sobre la falla terapéutica, como la edad mayor a 70 años, la presencia de infección intraabdominal complicada, el score WSES , el control adecuado del foco infeccioso y el centro hospitalario a cargo del cuidado del paciente.

La incidencia de falla terapéutica fue de 22% en nuestra cohorte, lo cual se encuentra dentro de lo reportado en otros estudios internacionales, lo que sugiere que en Colombia la tasa de fracaso no es superior en comparación con otros países(43,10).

La ausencia de influencia del tipo de antibiótico usado sobre la incidencia de falla terapéutica que se demuestra en este trabajo, se encuentra en concordancia con conclusiones de guías de práctica clínica, ensayos clínicos y estudios retrospectivos, en los que no se ha logrado demostrar la influencia de un esquema antibiótico específico, sobre la tasa de efectividad o mortalidad en infección intraabdominal(3,9,10,46,47,48,52,54,55), sin embargo, se encuentran en contradicción con otros, que han informado menor efectividad de esquemas a base de Aminoglucosidos, ampicilina sulbactam, cefamicinas o cefalosporinas (14,49,53). Lo importante de dar claridad a esta discusión, radica en que, en nuestra población, no se ha realizado previamente un estudio comparativo entre los diferentes antimicrobianos disponibles y en que los estudios internacionales que comparan los esquemas aquí usados, son de hace más de 2 décadas (14), resaltando que los porcentajes de resistencia en nuestro país difieren de manera importante de lo descrito en otras poblaciones (19,20,21,37).

Con mayor detalle, Chong et al, encontró un porcentaje de falla terapéutica de 9% entre 539 pacientes con infección intra-abdominal complicada, que fueron atendidos en 11 hospitales de tercer nivel. En este estudio que incluía múltiples opciones de tratamiento (15% de pacientes con cefuroxime o cefamicinas más metronidazol, 52% cefalosporina de tercera generación más

metronidazol, 3% de penicilina más inhibidor de betalactamasa, 7% fluoroquinolonas y 2% de carbapenémico), ningún antibiótico estuvo asociado a mayor falla terapéutica, pero sí se encontraron otros factores de riesgo como infección adquirida en el hospital, tumor sólido y mayor puntaje de APACHE >12(9).

En el estudio de Tellado et al, el cual tiene un diseño similar al nuestro, Se incluyeron 425 pacientes retrospectivamente. 12.9% de los pacientes recibieron piperacilina tazobactam, 12% Amoxicilina Clavulonato, 8% Imipenem, 16% amikacina-metronidazol, 4% amikacina - clindamicina y 14% cefalosporina-metronidazol. En esta cohorte, se reportó una incidencia de falla terapéutica del 26%, identificando en el análisis multivariado, la terapia inicial inapropiada, la apendicitis con absceso peritoneal y la perforación intestinal como factores de riesgo para falla terapéutica, pero no el esquema antibiótico usado (43) Adicionalmente, se resalta que en este trabajo la tasa de fracaso terapéutico fue muy similar a la nuestra (26% Vs 22%), aunque la prevalencia de las variables que componían este desenlace si difirió: Requerimiento de cambio de antibiótico (9.4% Vs 13%) , reintervención quirúrgica (8% Vs 15%) y mortalidad (4% vs 3.2%), lo que deja en evidencia lo heterogéneo de la evolución de la infección intra-abdominal y la necesidad de evaluar el comportamiento de esta patología en cada población.

En otro estudio realizado por Edelsberg et al. con 6056 pacientes con infección intra-abdominal tratados principalmente con cinco esquemas de tratamiento antibiótico (piperacilina tazobactam, cefoxitin, cefotetan, ampicilina sulbactam, levofloxacina-metronidazol), el porcentaje de falla terapéutica fue 22%, encontrándose que los esquemas que incluyeron cubrimiento para pseudomonas, anaerobios, y enterococo, tenían menor riesgo de falla que los tratamientos que no tenían actividad contra estos microorganismos, sin embargo, no se reportaron diferencias entre los diferentes esquemas usados para lograr este objetivo (10). Con estos estudios comentados, lo encontrado en nuestro trabajo toma más fuerza, y se reúne más evidencia que sugiere que otros factores de riesgo pueden ser más importantes que el tipo de antibiótico administrado al paciente a la hora de establecer pronóstico.

Por otro lado, en una revisión sistemática realizada por Wong et al, en la que se estudiaron múltiples antibióticos con 40 ensayos clínicos aleatorizados incluidos y 16 esquemas de antimicrobianos evaluados, no se encontró diferencia significativa al comparar las tasas de mortalidad entre las opciones de tratamiento, pero si se encontró, que los esquemas basados en aminoglucósido presentaban menor éxito terapéutico. Los esquemas de comparación incluyeron cefalosporinas más metronidazol, penicilinas más inhibidores de betalactamasas y fluoroquinolonas, lo que podría representar evidencia en contra del uso de Aminoglucosidos, sin embargo, los autores de la revisión sistemática resaltaron que la efectividad era equívoca para todos los esquemas y que existía heterogeneidad en la presentación de los resultados de los estudios, por lo tanto, no podían realizar una recomendación fuerte sobre cual antibiótico usar de primera línea en infección intraabdominal, resaltando aún más, la importancia de guiar la terapia por razones locales incluyendo perfiles de resistencia y disponibilidad de antibióticos (14).

A pesar de lo reportado en el estudio anterior respecto a los Aminoglicosidos, se debe tener en cuenta las limitaciones metodológicas planteadas por los autores, las poblaciones en las que se realizaron los estudios, que no incluían población colombiana, y el perfil de resistencia de los Enterobacteriales en nuestro país, con alta sensibilidad a Aminoglicosidos y cada vez menor susceptibilidad a los betalactámicos y quinolonas(19,20,21), por lo cual consideramos que los resultados de nuestro trabajo representan una evidencia más aplicable y cercana la realidad de nuestros pacientes y creemos que los Aminoglicosidos aún deben mantenerse como una herramienta vigente en el tratamiento de infección intraabdominal.

En cuanto al uso de ampicilina sulbactam, 2 ensayos clínicos compararon la efectividad de este antimicrobiano con moxifloxacino y Ertapenem (49,53). Ambos estudios lograron evidenciar mayor incidencia de falla terapéutica con ampicilina sulbactam con OR de 9.5 en comparación con moxifloxacino y RR 4.6 en comparación con Ertapenem. Esta disimilitud marcada con nuestro trabajo, podría explicarse por variaciones entre las poblaciones o por las diferencias de los esquemas comparadores dado que no incluimos carbapenémicos o quinolonas, sin embargo, debido a que analizamos diversos esquemas de tratamiento en una población con todos los espectros de presentación clínica de la infección intraabdominal y se realizó ajuste de confusores con un análisis multivariado, creemos que los resultados encontrados por nosotros, son razón suficiente para no eliminar ampicilina sulbactam de las opciones terapéuticas en nuestra población y despertar el interés en realizar una comparación directa mediante ensayos clínicos.

Otro hallazgo interesante de nuestro trabajo fue la identificación del centro hospitalario 2 como un factor protector para falla terapéutica. Este fenómeno no se ha publicado en revisiones sistemáticas o estudios multicéntricos hasta el momento, pero es un hallazgo que podría presentarse teniendo en cuenta que los equipos quirúrgicos son diferentes entre las instituciones y que las distribuciones de médicos, personal asistencial y ocupación hospitalaria cambian entre centros hospitalarios lo que puede modificar el tiempo y calidad de cuidado a un paciente y que esto finalmente influya sobre su pronóstico. Otra posibilidad es que, debido a la naturaleza de nuestro estudio, no se haya logrado controlar desbalances en la distribución de la severidad de los pacientes entre los hospitales y la menor incidencia de falla terapéutica en el centro hospitalario 2, sea explicada por que ingresan pacientes menor graves a esta institución y no realmente por el cuidado que se administra en este centro. Este fenómeno, aunque trató de evitarse con el análisis multivariado, se encuentra en concordancia con un promedio menor de score WSES y una menor proporción de peritonitis generalizada en esta institución, junto con un menor tiempo de inicio de antibiótico y control de foco infeccioso.

Otras variables asociadas a desenlace primario

En cuanto a otras variables de riesgo asociadas al desenlace primario, múltiples estudios se encuentran en concordancia con nuestros resultados. Edelsberg et al, Encontraron que la edad avanzada, la presencia de peritonitis, la administración de medicamentos vasoactivos y la ventilación mecánica, se comportan como factores de riesgo para la presencia de falla

terapéutica (10), mientras Dietch et al, a su vez reportaron una incidencia de falla terapéutica de 22% y como factores de riesgo, APACHE II elevado, y uso crónico de esteroides (36).

Los resultados de nuestro análisis multivariado resaltan 3 variables asociadas con mayor falla terapéutica: la edad mayor a 70 años, la infección intraabdominal complicada y el Score WSES. Los dos primeros, ya han sido ampliamente descritos en la literatura como factores de riesgo, pero a nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa el score WSES en un desenlace diferente a Mortalidad y lo incluye como valor pronóstico para otros desenlaces clínicos. Dado que el Score WSES reúne datos de variables muy importantes en infección intraabdominal (6), consideramos debe ser usado como un elemento básico y rutinario en la atención de todo paciente con esta patología, no solo como un factor pronóstico para mortalidad como lo demostró en su publicación original, si no también, para evaluar el riesgo de falla terapéutica como lo presentamos en este trabajo.

Adicionalmente, con nuestros resultados y la evidencia aquí presentada, se puede ratificar que existen factores de riesgo indudablemente relacionados con falla terapéutica, que podrían ser más importantes que el tipo de antibiótico administrado, lo que debe llevar al clínico a dirigir sus esfuerzos a implementar estrategias para controlarlos o eliminarlos y confiar en que el tipo específico de antibiótico que decida administrar, no cambiara de manera importante el pronóstico del paciente como si lo haría la implementación de protocolos de manejo de dolor abdominal, que incluyan evaluación imagenológica dentro de las primeras 6 horas de admisión para un diagnóstico más rápido de la enfermedad y la disponibilidad de cirujanos con experiencia suficiente para incrementar la tasa de control adecuado de foco infeccioso .

Microbiología y resistencia con desenlace primario

En cuanto a los hallazgos microbiológicos de nuestro trabajo, la distribución de la etiología fue similar a la reportada en otros estudios (37,71) y la distribución de la resistencia se encuentra en concordancia con lo que Jiménez et al evidenciaron en el estudio microbiológico de apendicitis aguda de la comunidad, en el cual reportaron sensibilidad de *E. coli* a ampicilina sulbactam de 30%, a piperacilina tazobactam de 100% y producción de BLEE en 5%. (21)

En cuanto a la terapia inicial inapropiada, descrita como el tratamiento basado en un antibiótico para el cual el microorganismo aislado resulta ser resistente, múltiples estudios han encontrado relación de este factor con mayor falla terapéutica y mortalidad (7, 72, 38, 73, 39, 42). En estos, el porcentaje de pacientes con cultivos disponibles se encontró entre 47 y 100% y las tasas de terapia inicial inapropiada entre el 9 y 45%. A pesar de la variabilidad en estos porcentajes, todos logran demostrar que tener un microorganismo causante de infección intraabdominal con resistencia al tratamiento usado, incrementa la probabilidad de mal pronóstico. De manera contraria, en nuestro estudio no se logró evidenciar esta asociación, pero se debe destacar que solo se tomaron cultivos en 6% de los pacientes y se documentó terapia inapropiada en 4%, una muestra muy baja que pudo ser insuficiente para lograr detectar alguna diferencia. Con mayor detalle, esta falta de cultivos en los pacientes de nuestra población representa un sesgo de

clasificación no diferencial que impidió que pudiéramos clasificar adecuadamente a los pacientes en cuanto a si presentaban o no terapia inicial inapropiada lo que podría explicar la diferencia de nuestros resultados con los de los estudios referidos.

Por otro lado, es importante resaltar, que las diferencias en los porcentajes de terapia inicial inapropiada entre los diferentes grupos de antibióticos no influyo sobre una mayor o menor efectividad. Esto puede ser explicado por dos razones. En primer lugar, el número de cultivos fue muy bajo en algunos grupos de antibióticos (3 cultivos disponibles en pacientes con cefuroxime y 16 en pacientes con Aminoglucósido) lo que pudo subestimar o sobreestimar los porcentajes de resistencia en cada esquema y en segundo lugar, porque es probable que esta diferencia en la prevalencia de resistencia, no sea el factor de riesgo más determinante del pronóstico de la enfermedad y aun con diferencias leves en los porcentajes de terapia inapropiada entre un esquema y otro, el desenlace clínico no favorece el uso de algún antimicrobiano en específico. Estos resultados también se han reportado por otros autores en ensayos clínicos en donde los antibióticos comparados son equivalentes en efectividad así presenten algunas diferencias en la prevalencia de resistencia (74,75,76).

Desenlaces secundarios

Al realizar por separado el análisis multivariado para cada uno de los desenlaces que conformaron la falla terapéutica, se identificó que la severidad de enfermedad al momento de la cirugía y el control adecuado del foco infeccioso, continuaron jugando un papel protagónico como variables que aumentaron o disminuyeron el riesgo de los diferentes desenlaces estudiados, sugiriendo en concordancia con los resultados del desenlace primario, la importancia de estas variables para definir el pronóstico de la infección intraabdominal. Adicionalmente, se identificó el uso de amikacina-clindamicina, piperacilina-tazobactam y cefuroxime-metronidazol, asociado con mayor cambio de antibiótico debido a no mejoría clínica y el uso de amikacina metronidazol asociado con menor prevalencia de reintervención quirúrgica, sin embargo, teniendo en cuenta que estos resultados no coinciden con lo encontrado en el desenlace primario, en donde ningún esquema de antibiótico modifico la tasa de éxito terapéutico, estos resultados deben ser interpretados como hallazgos incidentales y no pueden ser usados para sugerir superioridad de un esquema sobre otro.

Por otro lado, en nuestra población se encontró un riesgo de lesión renal después del inicio de antibiótico de 5% y se identificó la falla terapéutica como único factor de riesgo para el desarrollo de este desenlace. Entre los pacientes con falla terapéutica,, 12% presentaron lesión renal en comparación con 2% en los pacientes sin esta. El análisis multivariado identifica que la falla terapéutica continua estando asociada a la lesión renal aun después de ajustar para otras variables de riesgo, sin embargo, es necesario tener en cuenta que solo el 32% de los pacientes incluidos en el estudio tuvieron pruebas de función renal solicitadas, lo que representa nuevamente un sesgo de clasificación diferencial al no poder definir a que grupo pertenecían los

pacientes sin creatinina y no poder descartar que al grupo de falla terapéutica les hayan solicitado mayor número de pruebas de función renal por la gravedad de la enfermedad.

Adicionalmente, se debe resaltar, que ningún antibiótico se identificó como factor de riesgo para lesión renal lo que está en concordancia con lo publicado en las últimas 2 décadas por otros autores. Con mayor detalle Wong et al en su revisión sistemática, no encontraron diferencias significativas en la incidencia de lesión renal al comparar pacientes que fueron tratados con penicilinas, carbapenémicos, cefalosporinas, quinolonas o aminoglucosidos(14).

Adicionalmente, Paterson et al, evaluaron el desarrollo de lesión renal en una población de alto riesgo que recibió tratamiento con Aminoglucosidos una vez al día, y encontraron que el riesgo en general es 3.5% si se administran durante 7 días o menos, un porcentaje bajo y similar al reportado en otros esquemas de antibiótico en nuestra cohorte (77).

Con lo descrito, se sugiere, que el uso de un esquema de antibiótico específico no se encuentra en relación con mayor lesión renal y sobre todo, que el uso de aminoglucosido no debe estar desestimulado a pesar de que presenta nefrotoxicidad clara en otros escenarios. (77).

Influencia del desenlace primario sobre desenlaces secundarios

Nuestro estudio evidencia que la falla terapéutica influye sobre la estancia hospitalaria, la hospitalización en UCI, el reingreso hospitalario, reingreso hospitalario y la lesión renal. Estos resultados se suman a una considerable evidencia disponible que ha demostrado malos desenlaces asociados con la no efectividad del tratamiento inicial. Chong et al encontraron resultados similares y documentan que la falla terapéutica aumenta los días de estancia hospitalaria en 5.3 días, los días de antibiótico intravenoso 2.9 días, y los costos en 3287 dólares(9). A su vez, Edelsberg et al, demostraron que la presencia de falla terapéutica aumentaba el uso de antibiótico en 5.6 días, la estancia hospitalaria 4.6 días, los costos 1.5 veces y la mortalidad casi 4 veces(10). Con estos datos, se puede ver con más claridad la importancia de optimizar los tratamientos en infección intraabdominal y las consecuencias de no intervenir adecuadamente los factores de riesgo previamente descritos.

Limitaciones

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, los resultados obtenidos deben ser interpretados con precaución teniendo en cuenta posibles sesgos inherentes a esta metodología. Se resalta un riesgo de sesgo de selección al no poder garantizar que los pacientes incluidos en el estudio se hayan seleccionado de un grupo específico de pacientes registrados en los libros y bases de datos de las instituciones con la posibilidad de que algunos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos no hayan estado en estas bases de datos. Sin embargo, este sesgo se

intentó evitar con la búsqueda de pacientes en los registros de salas de cirugía, en los cuales toda institución tiene como protocolo diligenciar y dejar registro de todos los procedimientos y no solo los más graves o con interés particular.

Otro posible sesgo fue el error en la medición debido a que por la naturaleza retrospectiva del estudio fue necesario usar la historia clínica para la recolección de los datos y no se puede garantizar que lo registrado se haya encontrado en estricta relación con lo realizado al paciente. Este sesgo de medición se presentó sistemáticamente en todos los pacientes del estudio en cualquier esquema de tratamiento antibiótico por lo cual representa un sesgo no diferencial que no necesariamente compromete los resultados.

Por último, se pudo presentar un sesgo de confusión al no haber tenido la posibilidad de asignar aleatoriamente los diferentes grupos de tratamiento y no poder descartar completamente que un tipo de esquema antibiótico se haya administrado a los pacientes con cuadros clínicos más leves o graves. Este fenómeno se intentó disminuir con el ajuste de variables confusoras en los diferentes análisis realizados.

Conclusión

En conclusión, en nuestra población de pacientes con infección intraabdominal, la falla terapéutica es común y similar a la descrita en otras poblaciones, con consecuencias deletéreas que aumentan significativamente la morbilidad.

Se ha demostrado, que la incidencia de la falla terapéutica se encuentra asociada a factores de riesgo relacionados con la severidad de la enfermedad al momento de la intervención quirúrgica y más importante aún, que el tipo de esquema de antimicrobiano administrado no influye significativamente sobre la incidencia de la falla terapéutica.

En concordancia, los esfuerzos para evitar los desenlaces desafortunados de esta patología deben dirigirse a controlar factores de riesgo modificables como el diagnóstico temprano y el control oportuno del foco infeccioso y no al uso de un antibiótico específico.

Bibliografía:

1. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2017;10:29
2. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of IntraAbdominal Infection. *Surg Infect.* 2017;18:1-76.
3. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, 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.* 2010;50:133-64
4. Chanana L, Jegaraj MA, Kalyaniwala K, Yadav B, Abilash K. Clinical profile of nontraumatic acute abdominal pain presenting to an adult emergency department. *J Family Med Prim Care.* 2015;4:422–425.
5. Brewer BJ, Golden GT, Hitch DC, Rudolf LE, Wangensteen SL. Abdominal pain. An analysis of 1,000 consecutive cases in a University Hospital emergency room. *Am J Surg* 1976;131:219-223.
6. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study). *World J Emerg Surg.* 2015;10:61.
7. De Pascale G, Carelli S, Vallecoccia MS, Cutuli SL, Taccheri T, Montini L. Risk factors for mortality and cost implications of complicated intra-abdominal infections in critically ill patients. *J Crit Care.* 2019;50:169-176.
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;20:9-39.

9. Chong YP, Bae IG, Lee SR, Chung JW, Jun JB5, Choo EJ, et al. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for patients with communityonset complicated intra-abdominal infections. *PLoS One*. 2015;24;10:e0119956.
10. Edelsberg J, Berger A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect*. 2008;9:335-47.
11. Cirocchi R, Di Saverio S, Weber DG, Taboła R, Abraha I, Randolph J. Laparoscopic lavage versus surgical resection for acute diverticulitis with generalized peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2017;21:93-110
12. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:682-7.
13. Sturkenboom MC, 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
14. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18:CD004539.
15. Leone S, Damiani G, Pezone I, Kelly ME, Cascella M, Alfieri A, et al. New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:819-827
16. Lee YR, McMahan D, McCall C, Perry GK. Complicated Intra-Abdominal Infections: The Old Antimicrobials and the New Players. *Drugs*. 2015;75:2097-117.
17. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Betalactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*.

2015;17:11-21

18. Salles MJ, Zurita J, Mejía C, Villegas MV. Resistant gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiol Infect.* 2013;141:2459-72
19. Vallejo M, Cuesta D P, Flórez L E, Correa A, Llanos C E, B Isaza, et al. Características clínicas y microbiológicas de la infección intra-abdominal complicada en Colombia: un estudio multicéntrico. *Revista chilena de infectología.* 2016;33:261-267.
20. Cardona Botero, Diego Alexander. Perfil microbiológico y patrones de resistencia antibiótica en peritonitis 2ria y 3ria del Hospital Universitario de la Samaritana. Repositorio institucional UN. [Internet] Año 2018. [Consultado 12 de Noviembre de 2019] Disponible en <http://www.bdigital.unal.edu.co/61455/49>
21. Jiménez A, Sánchez A, Rey A, Fajardo A. Recuperación de bacterias aerobias y anaerobias de pacientes con apendicitis aguda empleando botellas de hemocultivo. *Biomédica.* 2019;39:699-06.
22. Aura Lucia Leal Castro. Boletín informativo Numero 1-10. Grupo para el control de la Resistencia bacteriana de Bogotá. [Internet] 2017. [Consultado:12 Noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.grupogrebo.org/#Boletines>
23. Menichetti F, Sganga G. Definition and classification of intra-abdominal infections. *J Chemother.* 2009;21:3-4
24. Lutz P, Nischalke Hd, Strassburg Cp, Spengler U. Spontaneous Bacterial Peritonitis: The Clinical Challenge Of A Leaky Gut And A Cirrhotic Liver. *World J Hepatol.* 2015;27:304-14.
25. Dever Jb, Sheikh My. Review Article: Spontaneous Bacterial Peritonitis--Bacteriology, Diagnosis, Treatment, Risk Factors And Prevention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1116-31.
26. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol.* 1990;132:910-25
27. Ceresoli M, Zucchi A, Pisano M, Allegri A, Bertoli P, Coccolini F. Epidemiology of acute cholecystitis and its treatment in Bergamo District, Northern Italy. *Minerva Chir.* 2016;71:106-13

28. Halpin V. Acute cholecystitis. *BMJ Clin Evid.* 2014;20:104-11
29. Lee TH, Setty PT, Parthasarathy G, Bailey KR, Wood-Wentz CM, Fletcher JG, et al. Aging, Obesity, and the Incidence of Diverticulitis: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:1256-1265
30. Perez KS, Allen SR. Complicated appendicitis and considerations for interval appendectomy. *JAAPA.* 2018;31:35-41
31. Atema JJ, van Rossem CC, Leeuwenburgh MM, Stoker J, Boermeester MA. Scoring system to distinguish uncomplicated from complicated acute appendicitis. *Br J Surg.* 2015;102:979-90
32. Reiss R, Nudelman I, Gutman C, Deutsch AA. Changing trends in surgery for acute cholecystitis. *World J Surg.* 1990;14:567-69
33. Loozen CS, van Santvoort HC, van Duijvendijk P, Besselink MG, Gouma DJ, Nieuwenhuijzen GA. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. *BMJ.* 2018;363:k3965
34. Strate LL, Morris AM. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology.* 2019;156:1282-1298
35. Sturkenboom MC, 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;60:438-43
36. Dietch ZC, Duane TM, Cook CH, O'Neill PJ, Askari R, Napolitano LM. Obesity Is Not Associated with Antimicrobial Treatment Failure for Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2016;17:412-21.
37. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, de Lange D, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive Care Med.* 2019;45:1703-1717

38. Baré M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJ. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22:242-8.
39. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:682-7.
40. Edelsberg J, Berger A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008;9:335-47
41. Mikamo H, Monden K, Miyasaka Y, Horiuchi T, Fujimoto G, Fukuhara T, et al. The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in combination with metronidazole in Japanese patients with complicated intra-abdominal infections. *J Infect Chemother*. 2019;25:111-116.
42. Sturkenboom MC, 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;60:438-43.
43. 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;39:947-55
44. Van de Groep K, Verhoeff TL, Verboom DM, Bos LD, Schultz MJ, Bonten MJM, et al. Epidemiology and outcomes of source control procedures in critically ill patients with intra-abdominal infection. *J Crit Care*. 2019;52:258-264.
45. O. van Ruler, J. J. S. Kiewiet, R. J. van Ketel, M. A. Boermeester. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:671-682

46. Qin X, Tran BG, Kim MJ, Wang L, Nguyen DA, Chen Q, et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *International journal of antimicrobial agents*. 49;579–588.
47. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, et al. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections treated With Eravacycline (IGNITE1) Trial. A Randomised Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2017;152:224–232.
48. Solomkin J, Zhao YP, Ma EL, Chen MJ, Hampel B. Moxifloxacin is non-inferior to combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole in patients with community-origin complicated intra-abdominal infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:439–445.
49. Catena F, Vallicelli C, Ansaloni L, Sartelli M, Di Saverio S, Schiavina R, et al. T.E.A. Study: three-day ertapenem versus three-day Ampicillin-Sulbactam. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:76-82.
50. Hiroshige Mikamo, Kauteru Monden, Yoshiaki Miyasaka, Tetsuya Horiuchi, Go Fujimoto, Takahiro Fukuhara, et al. The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in combination with metronidazole in Japanese patients with complicates intra-abdominal infections. *J Infect Chemother*. 25;111-116.
51. Chen Z, Wu J, Zhang Y, Wei J, Leng X, Bi J, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy vs. imipenem/cilastatin in Chinese patients with complicated intra-abdominal infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2010;10:217-22.
52. Towfigh S, Pasternak J, Poirier A, Leister H, Babinchak T. A multicentre, open-label, randomized comparative study of tigecycline versus ceftriaxone sodium plus metronidazole for the treatment of hospitalized subjects with complicated intraabdominal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1274–1281.
53. Chen CW, Ming CC, Ma CJ, Shan YS, Yeh YS, Wang JY. Prospective, randomized, study of ampicillin-sulbactam versus moxifloxacin monotherapy for the treatment of community-acquired complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)*.

2013;14:389–396

54. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:661–673.

55. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and Safety of CeftazidimeAvibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1380–1389

56. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECTcIAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60:1462–1471.

57. Walker AP, Nichols RL, Wilson RF, Bivens BA, Trunkey DD, Edmiston CE Jr, et al. Efficacy of a beta-lactamase inhibitor combination for serious intraabdominal infections. *Ann Surg.* 1993;217:115–121.

58. Smith JA, Skidmore AG, Forward AD, Clarke AM, Sutherland E. Prospective, randomized, double-blind comparison of metronidazole and tobramycin with clindamycin and tobramycin in the treatment of intra-abdominal sepsis. *Ann Surg.* 1980;192:213– 220.

59. Infections Study Group of Intraabdominal, A Randomized Controlled Trial of Ampicillin plus Sulbactam vs. Gentamicin plus Clindamycin in the Treatment of Intraabdominal Infections: A Preliminary Report. *Reviews of Infectious Diseases*;8:S583–S588,

60. Karran SJ, Ravichandran D, Karran SE. Results of the North American trial of piperacillin/tazobactam compared with clindamycin and gentamicin in the treatment of severe intra-abdominal infections. Investigators of the Piperacillin/Tazobactam Intraabdominal Infection Study Group. *Eur J Surg Suppl.* 1994 ;573 :61–66.

61. Shyr YM, Lui WY, Su CH, Wang LS, Liu CY. Piperacillin/tazobactam in comparison with clindamycin plus gentamicin in the treatment of intra-abdominal infections. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1995;56:102–108.
62. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med*. 2018;44:300–310.
63. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015;372:1996–2005].
64. Rattan R, Allen CJ, Sawyer RG, Askari R, Banton KL, Claridge JA, et al. Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection Presenting with Sepsis Do Not Require Longer Duration of Antimicrobial Therapy. *J Am Coll Surg*. 2016;222:440–446.
65. Rattan R, Allen CJ, Sawyer RG, Askari R, Banton KL, Coimbra R, et al. Percutaneously drained intra-abdominal infections do not require longer duration of antimicrobial therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;81:108–113.
66. Rattan R, Allen CJ, Sawyer RG, Mazuski J, Duane TM, Askari R, et al. Patients with Risk Factors for Complications Do Not Require Longer Antimicrobial Therapy for Complicated Intra-Abdominal Infection. *Am Surg*. 2016;82:860–866.
67. Shein M, Marshall J. *Source Control: A Guide to the Management of Surgical Infections*. Berlin: Springer-Verlag;2003.
68. Pieracci FM, Barie PS. Management of severe sepsis of abdominal origin. *Scand J Surg*. 2007;96:184-196.
69. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, et al. Protocol 017 Study Group. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg*. 2003;237:235-245.

70. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70:195-283.
71. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, Marshal J C, Vanhems P, Barrera Groba C, et al. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of Outcome. *BMC Infect Dis*. 2014;14:420.
72. Membrilla-Fernández E, Sancho-Insenser JJ, Girvent-Montllor M, Álvarez-Lerma F, Sitges-Serra A. Effect of initial empiric antibiotic therapy combined with control of the infection focus on the prognosis of patients with secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15:806-814.
73. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg*. 1991;214:543-549.
74. Solomkin J, Zhao YP, Ma EL, Chen MJ, Hampel B; DRAGON Study Team. Moxifloxacin is non-inferior to combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole in patients with community-origin complicated intra-abdominal infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:439-45.
75. Genné D, Menetrey A, Jaquet A, Indino P, Sénéchaud C, Siegrist HH. Treatment of secondary peritonitis: is a less expensive broad-spectrum antibiotic as effective as a carbapenem? *Dig Surg*. 2003;20:415-20.
76. Maltezou HC, Nikolaidis P, Lebesii E, Dimitriou L, Androulakakis E, Kafetzis DA. Piperacillin/Tazobactam versus cefotaxime plus metronidazole for treatment of children with intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:643-6.
77. Paterson DL, Robson JMB, Wagener MM. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Internal Med*. 1998;13:735-739