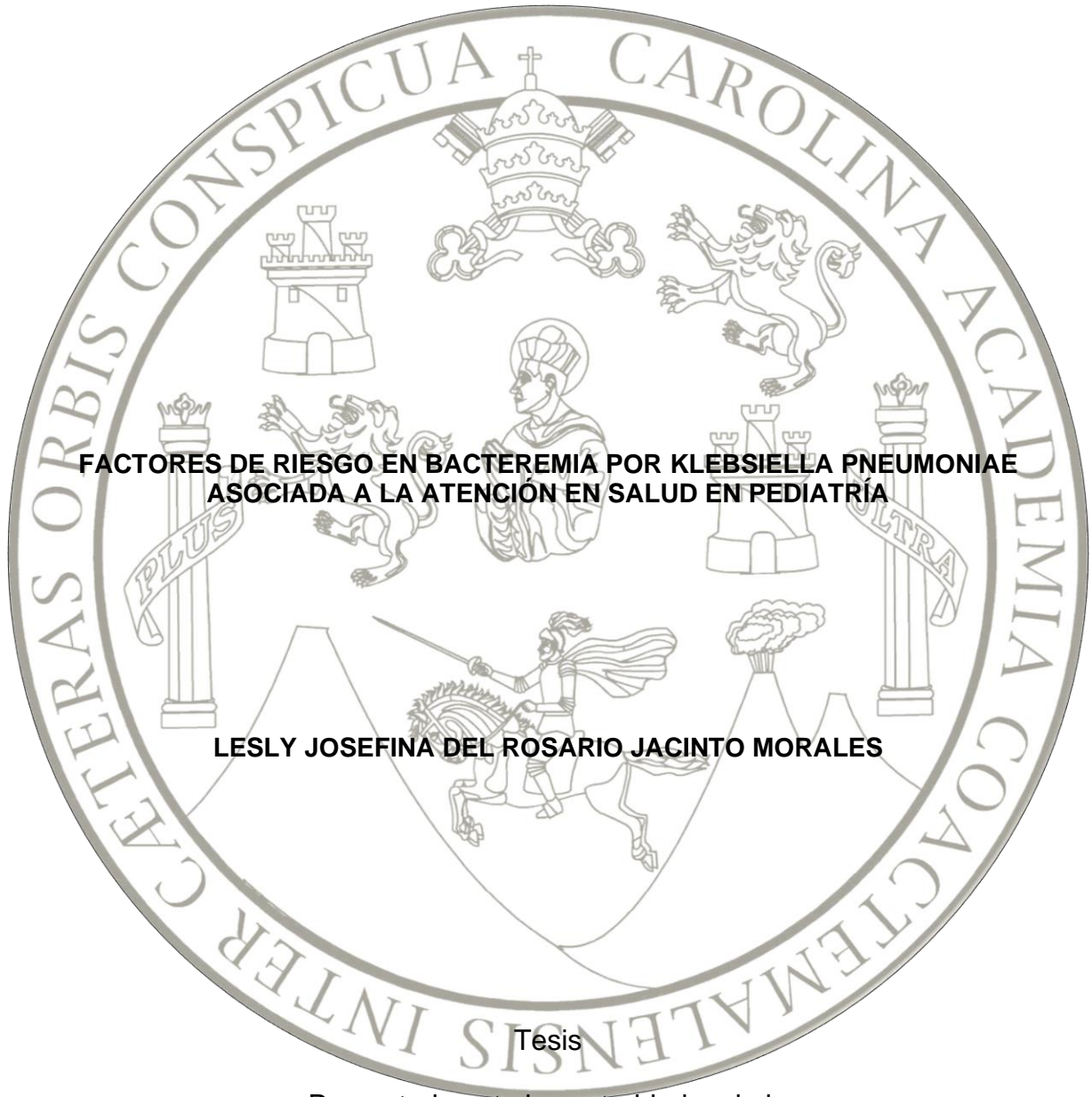


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**FACTORES DE RIESGO EN BACTEREMIA POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE  
ASOCIADA A LA ATENCIÓN EN SALUD EN PEDIATRÍA**

**LESLY JOSEFINA DEL ROSARIO JACINTO MORALES**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica

Septiembre 2021

PME.OI.366.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Lesly Josefina del Rosario Jacinto Morales

Registro Académico No.: 100021308

No. de CUI: 1817665900101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Infectología Pediátrica**, el trabajo de TESIS **FACTORES DE RIESGO EN BACTEREMIA POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE ASOCIADA A LA ATENCIÓN EN SALUD EN PEDIATRÍA**

Que fue asesorado por: Dr. Roger Arturo Gil Cordón, MSc.

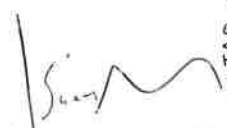
Y revisado por: Dr. Roger Arturo Gil Cordón, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Septiembre 2021**

Guatemala, 3 de Agosto de 2021.



AGOSTO 4, 2021  
Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.  
Coordinador General de  
Maestrías y Especialidades



/dlsr

Ciudad de Guatemala, 26 de abril de 2021.

Doctora

**MARÍA VICTORIA PIMENTEL MORENO MSc**

Coordinadora Específica IGSS - EEP

Programa de Maestrías y Especialidades

Escuela de Estudios de Postgrado

Respetable Dra. Pimentel:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **LESLY JOSEFINA DEL ROSARIO JACINTO MORALES**, carné **100021308**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica, el cual se titula **"FACTORES DE RIESGO EN BACTEREMIA POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE ASOCIADA A LA ATENCION EN SALUD EN PEDIATRIA"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Jacinto Morales**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Roger Arturo Gil Cordon  
Infectólogo - Pediatra  
Col. No. 2,667

**Dr. Roger Arturo Gil Cordon, MSc.**  
Asesor de Tesis



Ciudad de Guatemala, 3 de marzo del 2021.

Doctora

**MARÍA VICTORIA PIMENTEL MORENO MSc**

Coordinadora Específica IGSS - EEP

Programa de Maestrías y Especialidades

Escuela de Estudios de Postgrado

Respetable Dra. Pimentel:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **LESLY JOSEFINA DEL ROSARIO JACINTO MORALES, carné 100021308**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica, el cual se titula **"FACTORES DE RIESGO EN BACTEREMIA POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE ASOCIADA A LA ATENCION EN SALUD EN PEDIATRIA"**.

Luego de la revisión, hago constar que la doctora **Jacinto Morales**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión por la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

**Dr. Roger Arturo Gil Cordon**  
Infectólogo - Pediatra  
Col. No. 8,667

---

**Dr. Roger Arturo Gil Cordón, MSc.**  
Revisor de Tesis

DICTAMEN.UdT.EEP/049-2021

Guatemala, 13 de abril de 2021

Doctor

**Roger Arturo Gil Córdón, MSc.**

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Doctor Gil Córdón:

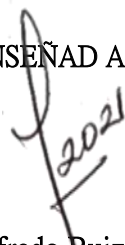
Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

## LESLY JOSEFINA DEL ROSARIO JACINTO MORALES

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica, registro académico 100021308. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

### “FACTORES DE RIESGO EN BACTEREMIA POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE ASOCIADA A LA ATENCIÓN EN SALUD EN PEDIATRÍA”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.**

Responsable

Unidad de Tesis

Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo  
LARC/karin –

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

### Resumen

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	4
	2.1. Introducción	4
	2.2. Características del microorganismo y factores patogénicos	5
	2.3. Epidemiología	6
	2.4. Mecanismos de resistencia	7
	2.5. Manifestaciones clínicas	15
	2.6. Tratamiento	16
	2.7. Prevención	18
III.	Objetivos	20
	3.1. General	20
	3.2. Específicos	20
IV.	Material y métodos	21
	4.1. Tipo y diseño de investigación	21
	4.2. Población y muestra	21
	4.2.1. Población o universo	21
	4.2.2. Marco muestral	21
	4.2.3. Muestra	21
	4.2.4. Tipo de muestreo	21
	4.3. Unidad de análisis	21
	4.3.1. Unidad primaria de muestreo	21
	4.3.2. Unidad de análisis	21
	4.3.3. Unidad de información	22
	4.4. Hipótesis	22
	4.5. Selección de sujetos a estudio	22
	4.5.1. Criterios de inclusión	22
	4.5.2. Criterios de exclusión	22
	4.6. Definición y operacionalización de las variables	23

4.7.	Técnicas y procedimientos e instrumento para recolección de datos de información	26
4.7.1.	Técnica	25
4.7.2.	Procedimientos	25
4.7.3.	Instrumento	26
4.8.	Plan de procesamiento y análisis de datos	27
4.8.1.	Plan de procesamiento de datos	27
4.8.2.	Plan de análisis de datos	28
4.9.	Alcances y límites de la investigación	29
4.9.1.	Alcances	29
4.9.2.	Límites	29
4.10.	Aspectos éticos	30
V.	Resultados	31
VI.	Discusión y análisis	39
6.1.	Conclusiones	45
6.2.	Recomendaciones	47
6.3	Plan de acción y / o aportes	48
VII.	Referencias Bibliográficas	49
VIII.	Anexos	54
8.1.	Boletas de recolección de datos	54
8.2.	Tabla de resultados	55

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1	Incidencia de bacteriemias por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	31
Tabla No. 2	Distribución de los pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella pneumoniae</i> por edad y sexo	31
Tabla No. 3	Estancia hospitalaria del paciente con bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	32
Tabla No. 4	Diagnóstico de ingreso de los pacientes con bacteremia a <i>Klebsiella pneumoniae</i>	32
Tabla No. 5	Comorbilidades de los pacientes con bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	33
Tabla No. 6	Clasificación de la <i>Klebsiella pneumoniae</i> aislada en hemocultivos	33
Tabla No. 7	Procedimientos invasivos en los pacientes con bacteriemia a <i>Klebsiella pneumoniae</i>	34
Tabla No. 8	Hallazgos de laboratorio en los pacientes con bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	34
Tabla No. 9	Complicaciones desarrolladas en los pacientes con bacteremia a <i>Klebsiella pneumoniae</i>	35
Tabla No. 10	Tratamiento indicado en los pacientes con bacteremia a <i>Klebsiella pneumoniae</i>	35
Tabla No. 11	Días de tratamiento de los pacientes con bacteremia a <i>Klebsiella pneumoniae</i>	36
Tabla No. 12	Letalidad en los pacientes que desarrollaron bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	36
Tabla No. 13	Mortalidad en los pacientes que desarrollaron bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	36
Tabla No. 14	Correlación entre diagnóstico de ingreso y bacteremia por <i>K. pneumoniae</i> BLEE negativa y BLEE positiva	37



Tabla No. 15	Correlación entre la estancia hospitalaria y comorbilidades con bacteremia por <i>K. pneumoniae</i> BLEE negativa y BLEE positiva	37
Tabla No. 16	Correlación entre procedimientos invasivos y bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE negativa y BLEE positiva	37
Tabla No. 17	Correlación entre los hallazgos hematológicos y bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE negativa y BLEE positiva	38
Tabla No. 18	Correlación entre complicaciones y condición de egreso con bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE negativa y BLEE positiva	38
Tabla No. 19	Correlación entre comorbilidades y complicaciones con muerte de los pacientes que presentaron bacteremia a <i>K. pneumoniae</i>	38

## RESUMEN

**Introducción:** la bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* es la segunda causa más frecuente de infección hospitalaria, con una incidencia de 2 episodios/1000 ingresos, representando el 30% de las infecciones a nivel hospitalario. **Objetivo:** relacionar los factores de riesgo para bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* productora y no productora de BLEE asociadas a la atención de salud en pacientes de Cuidado Crítico. **Método:** estudio analítico longitudinal en 44 pacientes de Cuidado Crítico Pediátrico del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades, IGSS. **Resultados:** la incidencia de bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* fue de 6.8 episodios/100 ingresos hospitalarios. De 650 ingresos, 44 presentaron bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*, siendo la neumonía el diagnóstico principal más frecuente (43%), el grupo etario más afectado los menores de 1 año en el 73%. El 36% de los niños permaneció en intensivo de 15 a 30 días. La presencia de BLEE fue de 50% y productoras de carbapenemasas tipo NDM en un 20%. La mayoría de los pacientes tuvo catéter central (91%), sonda urinaria (89%) y ventilación mecánica (86%). Los hallazgos de laboratorio más frecuente fueron neutrofilia (91%), leucocitosis (82%), trombocitopenia (75%). Los carbapenems fueron los antibióticos más utilizados en el 57% de los casos. La letalidad fue del 36% y mortalidad del 2%. **Conclusiones:** Los factores de riesgo asociados al desarrollo de bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE negativa fueron la sepsis neonatal tardía y el uso de catéter venoso central; mientras las BLEE positivas se asociaron al desarrollo de neutrofilia.

**Palabras clave:** bacteremia, infección, *Klebsiella pneumoniae*, atención hospitalaria.

## I. INTRODUCCION

Las bacteriemias asociadas a la atención en salud tienen un particular impacto a nivel hospitalario, representan el 30% de todas las infecciones y prolongan los días de estancia hospitalaria, demandando altos costos para su diagnóstico y tratamiento por el uso antibióticos de amplio espectro. En Estados Unidos se estima que anualmente ocurren entre 300,000 y 500,000 episodios de bacteremias, de los cuales hasta una tercera parte evoluciona a choque séptico y alrededor del 20 al 40% de los pacientes pediátricos fallecen(1). En los últimos años a nivel mundial se han incrementado las bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE (betalactamasas de espectro extendido), siendo la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación una de las más frecuentes, por lo que ha sido necesario situar a los carbapenems como el tratamiento de elección(5). En 1996 se registraron los primeros brotes de infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) en Estados Unidos, los cuales se han extendido a todo el mundo, alcanzando características endémicas.(4) La prevalencia de bacteremias por *K. pneumoniae* a nivel mundial es de 7,5% y en países latinoamericanos de 44%(3).

Ramírez-Alfaro y Villalobos-Vindas en el año 2016 estudiaron en el Servicio de Infectología, del Hospital México, Caja Costarricense Seguro Social, San José, Costa Rica, la infección del tracto urinario por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, encontrando que fue la causa más frecuente de bacteremia con factores de riesgo como la anemia, uso de sonda urinaria, las infecciones urinarias previas, así como, la utilización de cefalosporinas de 3ª generación, los cuales incrementan la posibilidad de desarrollar bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE (IC95%: 1,1- 12,3%) (7).

Lemus en su estudio realizado en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante el año 2004 demostró que del género *Klebsiella* el 98% pertenecen a *K. pneumoniae*, de las cuales el 42% fueron productoras de betalactamasas de

espectro extendido, y el área hospitalaria con mayor nivel de resistencia de *K. pneumoniae* productora de BLEE fue pediatría en un 50%(8).

Hoy día sabemos que la prevención y el control de los procesos infecciosos en los hospitales nos obligan a reconocer tempranamente la incidencia, distribución, reservorios, factores de riesgo y la posible transmisión de agentes infecciosos entre los pacientes. Es de suma importancia considerar estos aspectos en los hospitales pediátricos y aplicar siempre las medidas de prevención. El análisis de las bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* desde el punto de vista epidemiológico nos permite medir su frecuencia, reconocer oportunamente los brotes epidémicos, y aplicar las medidas e intervenciones necesarias para su tratamiento, así como comparar los resultados entre los diferentes hospitales (1).

Debido a lo descrito anteriormente, se realizó un estudio analítico tipo observacional longitudinal de carácter prospectivo en las Unidades de Terapia Crítica del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, analizando los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* asociadas a la atención de salud, así como su incidencia, haciendo énfasis en el comportamiento clínico, microbiológico, esquemas terapéuticos, complicaciones, mortalidad y letalidad.

La incidencia de bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* fue de 6.8 episodios/100 ingresos hospitalarios a las Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico. Se documentaron 650 ingresos, de los cuales 44 presentaron bacteremias a *K. pneumoniae* y la neumonía fue el diagnóstico más frecuente de ingreso. La presencia de betalactamasa de espectro extendido fue de 50%, y también se logró identificar 20% de productoras de carbapenemasas tipo NDM. Los pacientes fueron sometidos a procedimientos invasivos como ventilación mecánica 86% y uso de sonda urinaria 89%, sin embargo, no se logró establecer asociación estadística con el desarrollo de bacteremia; únicamente el uso de catéter venoso



central demostró asociación con bacteremias por *K. pneumoniae* BLEE negativa (coeficiente de correlación 0.258 y p 0.045). Los hallazgos hematológicos encontrados con mayor frecuencia fueron leucocitosis 91%, neutrofilia 82% y trombocitopenia 75%. Los antibióticos más utilizados fueron los carbapenems en el 57% los cuales fueron administrados de 7 a 14 días.

Debido a la gravedad de estas infecciones, la investigación constante y la aplicación de medidas de control reconocidas y efectivas, enmarcadas dentro de un programa de vigilancia, crean estrategias que pueden reducir sustancialmente la incidencia y prevalencia de las infecciones asociadas a la atención de los servicios de salud.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1. INTRODUCCIÓN

*Klebsiella pneumoniae* el género fue llamado así en honor a Edwin Klebs, un microbiólogo alemán de finales del siglo XIX (figura 1). (9) El bacilo ahora conocido como *Klebsiella pneumoniae* también fue descrito por Karl Friedländer, y durante muchos años se conoció como el «bacilo de Friedländer». (2)

A principios de los años 80s empezaron a reportarse los primeros aislamientos de *Klebsiella* spp. resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, mediante la producción de  $\beta$ lactamasas de espectro extendido (BLEE) situación que constituyó el primer paso para el ingreso de esta bacteria al grupo de las multirresistentes, y en 1996 el hallazgo de cepas resistentes a los carbapenémicos confirmó su entrada al panel de las “superbacterias”. (10)

*K. pneumoniae* es un patógeno oportunista que puede causar enfermedades tales como sepsis, neumonía e infecciones del tracto urinario y de los tejidos blandos. La mayoría de las infecciones causadas por esta bacteria se presentan en personas que han estado en contacto con entidades asociadas al cuidado de pacientes, entre los cuales, los hospitalizados, inmunosuprimidos o con enfermedades de base son los más afectados. (10)

Las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido ( $\beta$ LEE) son enzimas producidas por bacilos gramnegativos capaces de hidrolizar las cefalosporinas de amplio espectro y los monobactámicos, pero no a las cefamicinas ni los carbapenémicos. Son  $\beta$ -lactamasas mediadas generalmente por plásmidos y derivan de otras enzimas con menor espectro hidrolítico. La aparición de las  $\beta$ LEE ha dificultado enormemente el tratamiento de numerosas infecciones bacterianas porque estas cepas presentan, además de resistencia a la gran mayoría de los  $\beta$ -lactámicos, altas tasas de resistencia a antimicrobianos de otras familias. (11)

La mayoría de los genes que codifican  $\beta$ LEE son transmitidos por plásmidos y a menudo se encuentran en los transposones y los integrones, facilitando su movilización con otro determinante de resistencia. Por lo tanto, los genes que codifican  $\beta$ LEE pueden ser fácilmente transferidos horizontalmente entre e intra especies. Las  $\beta$ LEE más frecuentes se han incluido en tres grupos: TEM, SHV y CTX-M. La enzima SHV se denomina sulfidril variable y se asocia con *K. pneumoniae*. La enzima TEM fue nombrada del paciente del que procedía, Temoneira, y fue descubierta por primera vez en *Escherichia coli* en Grecia. La  $\beta$ LEE tipo CTX-M está relacionada con la  $\beta$ -lactamasa cromosomal de *Kluyvera ascorbata*, la cual se reportó en 1989 y se caracterizó por hidrolizar mejor a cefalosporinas como cefuroxima, cefotaxima y cefepima que a ceftazidima. Este tipo de  $\beta$ LEE se ha expandido rápidamente y es ahora uno de los tipos de  $\beta$ LEE más dominantes en muchos países. En el medio nosocomial, las  $\beta$ LEE son consideradas como causas importantes del incremento en la morbilidad y mortalidad de pacientes hospitalizados, de la prolongada estancia hospitalaria y del aumento de los costos globales de salud(12).

## **2.2. CARACTERÍSTICAS DEL MICROORGANISMO Y FACTORES PATOGENICOS**

### **Taxonomía bacteriana:**

- Reino: Bacteria
- Filo: Proteobacteria
- Clase: Gammaproteobacteria
- Orden: Enterobacterales
- Familia: Enterobacteriaceae
- Género: *Klebsiella* (9)

*Klebsiella pneumoniae* son bacterias gramnegativas no móviles de la familia Enterobacteriaceae, género *Klebsiella*. (2)(10)

En la tinción de Gram son negativos, la asimilación y la fermentación de la lactosa se puede observar en el medio Kligler, donde son positivos y desprenden gas; y en la fermentación acetónica o prueba de Voges Proskauer son positivos. Por último, sus condiciones óptimas de cultivo son en agar nutritivo a 37 °C, pH de 7.0, presión osmótica de 1 atm. (2) Estas bacterias se desarrollan en muchos medios de cultivo, tanto líquidos como sólidos de base agar, entre los que tenemos: agar nutritivo, agar MaConkey, agar chocolate, agar sangre, caldo o agar infusión cerebro corazón, caldo o agar soya tripcaseina. (14)

*Klebsiella pneumoniae* es un representante importante no sólo por su frecuencia como causa de infecciones asociadas al cuidado de la salud y de la comunidad, sino por los mecanismos patogénicos que posee, como la capacidad de producir cápsula, la presencia de estructuras especializadas que le permiten adherirse a las células del hospedero (pilis), y de sideróforos que le permiten obtener el hierro necesario para su desarrollo.(10)

Usualmente desarrolla una cápsula que actúa como factor determinante en la virulencia de la bacteria, y de acuerdo con sus determinantes antigénicos se puede clasificar en 77 serotipos diferentes. La cápsula protege al microorganismo de la fagocitosis por parte de los polimorfonucleares y de los factores bactericidas séricos, inhibiendo la activación del complemento, especialmente del C3b. Se han descrito algunos tipos capsulares más virulentos que otros, como por ejemplo los K1, K2, K4 y K5. (14)

La primera etapa en el proceso infeccioso es la adherencia del agente a las células del hospedero, función que en el caso de las enterobacterias es desempeñada por unas proyecciones filamentosas de la superficie bacteriana llamadas pilis, de las cuales existen dos tipos predominantes en *Klebsiella spp*: el tipo 1 y el tipo 3 (figura 3) (15) . El tipo 1 está asociado en la patogénesis de las infecciones del tracto urinario, adhiriéndose a las células del túbulo proximal. (16) Su adherencia a las células del tracto respiratorio afecta la resistencia a la colonización, lo cual



conlleva a la proliferación de patógenos potenciales y puede conducir a neumonía, principalmente en pacientes con ventilación mecánica; el pili tipo 3 interviene en la adherencia a las células endoteliales y los epitelios del tracto respiratorio y urinario. (17) El mecanismo exacto de la resistencia a la inmunidad de los llamados factores séricos, y en este caso el relacionado con la activación del complemento, es desconocido; una posible explicación es el enmascaramiento del lipopolisacárido (LPS) de la bacteria por parte de la cápsula, de tal forma que exhibe una estructura que no activa el complemento(14). El hierro es un elemento vital para el desarrollo bacteriano, y su disponibilidad en el ambiente del hospedero es muy limitado, pero muchas bacterias lo obtienen produciendo agentes quelantes llamados sideróforos, que son capaces de tomarlo de las proteínas del hospedero. Existen varios tipos de sideróforos que se han reunido en dos grupos químicos diferentes, según produzcan enterobactinas y aerobactinas, las cuales, como se ha demostrado, son producidas por las especies del género *Klebsiella* spp; también se ha descrito la producción de citotoxinas, enterotoxinas y hemolisinas, factores que en el caso de *Klebsiella* spp parecen jugar un papel menor en su patogenicidad. (10)

### **2.3. EPIDEMIOLOGIA**

*Klebsiella* spp. es ubicua en la naturaleza, de tal forma que se encuentra en las superficies de las aguas, tierra y plantas, así como en algunas de las mucosas de mamíferos como los humanos, los caballos y los cerdos; en el humano se encuentra específicamente en la mucosa de nasofaringe y del intestino, alcanzando cifras de detección entre el 5 y el 38% en heces, y entre 1 al 6% en nasofaringe. Los gramnegativos no encuentran condiciones adecuadas en la piel de los humanos, por lo que *Klebsiella* spp. es muy pocas veces aislada en ella, constituyendo sólo flora transitoria. (18) Los principales reservorios para la transmisión de la bacteria en el ambiente hospitalario son el tracto gastrointestinal de los pacientes y las manos del personal al cuidado de ellos. (10)

Se estima que *Klebsiella* spp. es el agente etiológico del 8% de todas las infecciones bacterianas adquiridas en los hospitales en los EE. UU y Europa. (10) En América Latina el 60% de las infecciones son causadas por bacilos gramnegativos, entre ellos, *K. pneumoniae*. En la actualidad, una de las mayores preocupaciones de la comunidad científica internacional es la creciente incidencia de infecciones producidas por *K. pneumoniae* resistente a múltiples agentes antimicrobianos, especialmente a los  $\beta$ -lactámicos. Con la proliferación de cepas multirresistentes, el problema de las infecciones intrahospitalarias causadas por *K. pneumoniae* es aún mayor, ya que dan lugar a incrementos de las tasas de mortalidad, de las estancias hospitalarias y de los costos de atención. El alto nivel de mortalidad a consecuencia de infecciones asociadas a la atención de salud con cepas de *K. pneumoniae* multirresistente es alarmante; parece ser que la carencia de control de las fuentes de contaminación e higiene ha causado la diseminación de los microorganismos entre los pacientes, probablemente debido a que *K. pneumoniae*  $\beta$ LEE (+) coloniza transitoriamente las manos del personal de salud del hospital, facilitando su transmisión. (11)

*Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa representa un serio problema emergente. La prevalencia a nivel mundial varía en las diferentes regiones geográficas, la mayoría adquiridas nosocomialmente, y con tasas entre el 7,5 y el 44%. La tasa de KPC ha sido del 44 % en Latinoamérica, del 22,4% en Asia / Pacífico Oeste, del 13,3% en Europa, y del 7,5% en los Estados Unidos 6,7%. (19)

Las infecciones causadas por este microorganismo son severas y tienen una tasa de letalidad de aproximadamente 35%, por lo que se le considera una amenaza clínica y de salud pública. (19)

En el boletín de OPS publicado el 17 de noviembre de 2011, en el Centro Nacional de Enlace para el Reglamento Sanitario Internacional (CNE) en Guatemala emite la alerta epidemiológica por el aislamiento de *Klebsiella pneumoniae*

multirresistente por carbapenemasa tipo Nueva Delhi metalobetalactamasa (NDM), confirmadas en el Laboratorio Nacional de Salud en dos cepas de *Klebsiella pneumoniae* de dos hospitales de referencia nacional situados en la ciudad de Guatemala. (20)

## 2.4. MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos ha evolucionado de acuerdo con la aparición y uso de estas moléculas en el tratamiento de los pacientes, siendo cada vez más amplio el espectro que abarcan, el cual va desde la resistencia a la ampicilina por la producción de la  $\beta$  lactamasa SHV-1, hasta la resistencia a los carbapenémicos por diversos mecanismos, pasando por la producción de las  $\beta$  lactamasas de espectro extendido, denominadas así por su capacidad de degradar las cefalosporinas de últimas generaciones y el aztreonam.(10)

La mayor cantidad de casos por *K. pneumoniae* son resistentes a la ampicilina por medio de la presencia de la  $\beta$  lactamasa SHV-1, codificada en el cromosoma de la bacteria. A principios de los años 80 la aparición y uso de nuevos antibióticos capaces de evadir la resistencia por esta enzima que originó la aparición de cepas resistentes, y fue así como en Alemania en 1983 se reporta por primera vez la resistencia transferible de *K. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación. Además, en el año de 1985 se reportó en el mismo país la mutación de la SHV-1, produciendo una nueva enzima (SHV-2), causante de la resistencia de *Klebsiella ozaenae* a las cefalosporinas de amplio espectro, y de allí su denominación como BLEE. Las modificaciones de las enzimas SHV-1 y TEM-1 (responsable de la resistencia a la ampicilina en *E. coli* y otras bacterias), y posteriormente el surgimiento de una nueva familia de BLEE, que por su predilección de hidrolizar el cefotaxime fue denominada CTX-M, ocasionaron el surgimiento de muchos tipos de BLEE. Como los genes que codifican estas  $\beta$  lactamasas son transportados por plásmidos, su transmisión a otras especies y géneros

bacterianos se produjo rápidamente y su expansión geográfica. Estas enzimas, incluidas en el grupo A de la clasificación de Ambler de las betalactamasas, confieren resistencia a las penicilinas, cefalosporinas (con excepción de las cefamixinas: cefoxitin y cefotetan) y los monobactámicos; los inhibidores de  $\beta$  lactamasas (sulbactam, tazobactam y el ácido clavulánico) bloquean su actividad. (10)

*Klebsiella pneumoniae* es uno de los microorganismos que con más frecuencia transporta plásmidos que codifican  $\beta$ -lactamasas de espectro extendidos y carbapenemasas, y la bacteriemia por tales cepas se asocia a tasas elevadas de fracaso terapéutico y muerte. (21) La prevalencia de *K. pneumoniae* productora de  $\beta$ LEE, quizás como consecuencia de la exposición incrementada a las cefalosporinas de amplio espectro ampliamente utilizadas en unidades en la terapia empírica inicial. (11)

A finales de la década de 1980 se detectaron  $\beta$ -lactamasas clase C mediadas por plásmidos, en cepas de *K. pneumoniae* resistentes al cefoxitin; estas enzimas no son afectadas por los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico), como sí lo son las BLEE, y a diferencia de estas, poco se conoce de la epidemiología de las cepas de *K. pneumoniae* portadoras de AmpC. (22) Un estudio publicado en el año 2004 reportó que 8,5% de las cepas estudiadas y recolectadas de 70 sitios de 25 estados de los EE. UU poseían plásmidos que codificaban  $\beta$  lactamasas tipo AmpC. (10) La última actualización de betalactamasas realizado por Bush and Jacoby en el año 2010, se describían casi 900 moléculas únicas con características de penicilinasas, cefalosporinasas y/o carbapenemasas. (23)

En las enterobacterias la resistencia a los carbapenemicos puede presentarse por tres mecanismos. En primer término, la hiperproducción de AmpC en asociación con la pérdida de porinas de la membrana externa puede producir resistencia a los carbapenemicos. El segundo mecanismo corresponde a cambios en la



afinidad de las “enzimas blanco” (proteínas a las cuales se unen las penicilinas) para los carbapenémicos. (24) La producción de una  $\beta$ -lactamasa que sea capaz de hidrolizar los carbapenémicos es el tercer mecanismo. En el caso de *K. pneumoniae* se describieron los primeros casos de resistencia mediante la producción de metalobetalactamasas (MLBs) en países del lejano oriente como Japón, Taiwan y Singapur. Estas enzimas (tipo IMP, VIM, SMP y GIM), dependientes del zinc para su actividad y clasificadas en el grupo B de Ambler, no son inhibidas por el ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam, son susceptibles al quelante EDTA y capaces de degradar virtualmente a todos los  $\beta$ -lactámicos, con excepción del aztreonam, y se encuentran más frecuentemente en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Es importante señalar que las cepas encontradas en los países enunciados portaban una MLB tipo IMP. En el año 2003 se reportan los primeros casos de *K. pneumoniae* portadoras de MBLs en tres hospitales de Atenas (Grecia), pero esta vez del tipo VIM135 y posteriormente en distintas regiones de dicho país. En el año 2004 se reporta en un hospital italiano una cepa de *K. pneumoniae* portadora de la MLB tipo VIM-4,37 así como en varios aislamientos en un hospital en Melbourne, Australia. Un segundo grupo de  $\beta$ -lactamasas inhibidoras de carbapenémicos se describe en el este de los EUA (Carolina del Norte) en el año 2001, pero esta vez del grupo A de Ambler, aislada en una cepa de *K. pneumoniae*, que confería resistencia a las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemos, la cual se denominó como KPC-1. Posteriormente, en un estudio cuyo objetivo era detectar la presencia  $\beta$ -lactamasas y determinar su tipo en cepas de *K. pneumoniae* en 24 hospitales de EE. UU, se describe en la ciudad de Baltimore (Maryland) una nueva carbapenemasa, y se le da el nombre de KPC-2. En el año 2008 Yigit et al. corrigen su primer reporte de KPC-1 e informan que esta enzima y la KPC-2 son la misma. (10)

En el año 2004 se confirman en varios hospitales de la ciudad de New York los primeros brotes de infecciones producidas por *K. pneumoniae* portadoras de KPC-

2 y KPC-3 relacionadas con instituciones dedicadas al cuidado de pacientes. En el año 2005 se reporta la primera cepa de *K. pneumoniae* KPC-2 positiva en Europa, en un hospital de Paris (Francia), señalando que el paciente se había sometido a una nefrostomía bilateral en un hospital de New York dos meses antes y por lo tanto se pudo tratar de una transferencia intercontinental. Colombia fue uno de los primeros países en Latinoamérica y el tercer país en el mundo en reportar *K. pneumoniae* portador de KPC-2, mediante la descripción de dos cepas que fueron cultivadas en dos hospitales universitarios de la ciudad de Medellín, sin que tuvieran relación alguna con los EE. UU. Los siguientes casos publicados se presentaron en China e Israel, siendo este último país el primero en reportar casos de aislamientos con KPC-3 por fuera de EE. UU. (10)

La prueba estándar de oro para el estudio de la resistencia microbiana es la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM). *K. pneumoniae* es resistente en la gran mayoría de los casos a ampicilina, por lo tanto, cuando el método utilizado reporte como sensible a la cepa identificada como tal, este resultado se debe confirmarse por otro método, corroborando a la vez la identificación de la bacteria cultivada. El CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) recomienda estudiar la sensibilidad en *K. pneumoniae* a por lo menos dos cefalosporinas de amplio espectro (ceftriaxona o cefotaxime, ceftazidima, cefpodoxime) o al aztreonam, como prueba de tamización para detectar la presencia de BLEE. (25) En caso de confirmarse la presencia de BLEE la cepa debe reportarse como resistente a todas las penicilinas y cefalosporinas y al aztreonam. No existe un ensayo aprobado por el CLSI para confirmar la presencia de una  $\beta$  lactamasa tipo AmpC, como sería el caso de una cepa resistente a las cefalosporinas de amplio espectro, resistente además a las cefamixinas (cefoxitin y/o cefotetan) e inhibidores de  $\beta$  lactamasas, y con una prueba confirmatoria para BLEE negativa.(10)(26)

Los mecanismos de resistencia a carbapenemes son:

- a) modificaciones en la permeabilidad de la membrana externa,

- b) expresión de bombas de eflujo,
- c) producción de betalactamasas con actividad de carbapenemasas,
- d) alteraciones de las PBPs,
- e) combinación de estos. (23)

De las combinaciones más frecuentes son los trastornos de la permeabilidad más hiperproducción de betalactamasas AmpC o producción de BLEEs. En el año 2009 el CLSI aprobó los procedimientos de tamización y confirmación para determinar la presencia de una carbapenemasa en enterobacterias. (10) La producción de carbapenemasas es un mecanismo de resistencia con gran relevancia clínica y epidemiológica. Las carbapenemasas son enzimas que hidrolizan los antibióticos carbapenémicos, los determinantes genéticos que codifican estas enzimas se localizan en plásmidos que además suelen contener genes que confieren resistencia a otras familias antibióticos y que pueden transferirse entre diferentes especies. (19)

Desde un punto de vista microbiológico, la detección de carbapenemasas es compleja principalmente debido a una expresión heterogénea de la resistencia a carbapenémicos.(19) No es necesario realizar la prueba confirmatoria cuando el método empleado para el estudio de sensibilidad de la bacteria la reporta como resistente o con sensibilidad intermedia a todos los carbapénemos ensayados, ya que en estos casos se considera que la bacteria posee una carbapenemasa como mecanismo de resistencia.(26) Se debe tener presente que el ertapenem y el meropenem son los más sensibles, pero al mismo tiempo los menos específicos para detectar la presencia de una carbapenemasa. (10)

La NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase 1) Esta enzima fue identificada por primera vez en diciembre de 2009 en un paciente sueco hospitalizado en Nueva Delhi que cursaba una infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de esta betalactamasa. (23)

En resumen *Klebsiella pneumoniae* puede producir diferentes betalactamasas con acción sobre diferentes betalactámicos que pueden resumirse en: (27)

1. **BLEEs** (concede resistencia a cefalosporinas de tercera generación, inhibibles por inhibidores tipo ácido clavulánico pero sensible a carbapenemes). Las distintas BLEE confieren un grado de resistencia muy variable. La intensidad de hidrólisis en un determinado antibiótico difiere según las cepas. Las BLEE clásicas derivan de las  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro, pertenecientes al grupo 2b (TEM-1, TEM-2 y SHV-1). Estas poseen actividad penicilinasa, y se inhiben por el ácido clavulánico. Las mutaciones en el grupo 2b, determinan la aparición de otras  $\beta$ -lactamasas que hidrolizan las cefalosporinas 3ª generación y los monobactámicos. Hay más de 100 variantes de BLEE, derivadas de TEM-1 o TEM-2 y más de 50 originadas de SHV-1. Existen otros tipos de  $\beta$ -lactamasas BLEE. En 1989 se describieron las cefotaximasas o CTX-M-asas. Estas BLEE, pertenecen a la clase molecular A, confieren resistencia de alto nivel a cefuroxima, cefotaxima y cefepima, incrementa la CIM a la ceftazidima. (27)
2. **Cefalosporinasas de clase C:** presentes en el cromosoma de muchas enterobacterias como *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Serratia spp*, *Morganella spp* etc. En los últimos años se observa una mayor diseminación de este tipo de enzimas en *K. pneumoniae*, *E.coli* y *Salmonella spp* codificadas en plásmidos de multirresistencia. Estas enzimas confieren resistencia a penicilinas semisintéticas, cefalosporinas de 1ª a 3ª generación y excepcionalmente a cefalosporinas de cuarta generación; no son inhibibles ni por clavulánico ni por EDTA, pero recientemente se ha demostrado que son inhibidas por ácido bórico. (27)
3. **KPC** (resistencia a todos los betalactámicos, las cefalosporinas, la penicilina y monobactámicos, generalmente con nivel de resistencia intermedio a los carbapenemes, característicamente la concentración inhibitoria mínima baja



luego de la adición de ácido clavulánico en los test de susceptibilidad). Tienen en común con las BLEE el ser al menos parcialmente inhibidas por clavulánico, y con las cefasloporinasas de clase C el ser inhibidas por ácido borónico. (27)

4. ***Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo metalobetalactamasa.** Como enzima única confieren resistencia a todos los betalactámicos menos a los monobactámicos (aztreonam). Son además inhibidas por EDTA. (23)

## 2.5. MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas por *K. pneumoniae* son variables desde bacteremias, infecciones intrabdominales, urinarias, meningitis en caso de neonatos, así como neumonías asociadas al ventilador, que progresan a edema agudo del pulmón, hemorragia pulmonar síndrome de dificultad respiratorio. (6)

La mayoría de las infecciones son adquiridas nosocomialmente y ocurren en pacientes con condiciones debilitantes. (28) Otras infecciones descritas son: infecciones de heridas, infecciones de dispositivos intravasculares o invasivos, infecciones del conducto biliar, abscesos hepáticos, peritonitis, meningitis, mionecrosis y celulitis. (7)

Las bacteremias o infecciones del torrente sanguíneo representan un grupo de infecciones de gran importancia dentro del ámbito hospitalario, ya que representan de las primeras causas de infecciones asociadas a atención en salud.(1)

Se define bacteremia asociada a la atención de salud, a la adquirida intrahospitalariamente en las primeras 48 horas de su ingreso hospitalario. (1)

Las bacteremias por *K. pneumoniae* se asocian a mayor falla terapéutica y mayor mortalidad. Algunos estudios reportan mortalidad del 14% para las bacteremias

por *Klebsiella pneumoniae* no productora de BLEA (KPBLEA-) y del 68% para las bacteremias por KPBLEA+. (4)

Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes u otras enterobacterias se asocian a una elevada morbilidad especialmente en pacientes con estadía prolongada en las unidades de cuidado intensivo, expuestos a dispositivos invasivos, procedimientos quirúrgicos, terapia de reemplazo renal, soporte ventilatorio, y el uso de  $\beta$ -lactámicos y fluoroquinolonas. (7) Las infecciones por bacterias productoras de KPC son habitualmente sistémicas y no sitio-específicas, aunque se reportan infecciones urinarias por ejemplo. Los factores de riesgo descritos asociados a la infección son: hospitalización prolongada, internaciones en cuidados intensivos, dispositivos invasivos, inmunocompromiso, y haber recibido múltiples antibióticos, incluyendo carbapenemes pero no en forma exclusiva. Tanto en Israel como en EE.UU. una alta tasa de mortalidad ha sido atribuida a las infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de KPC, de un 38 a un 57%, aunque en otros países una mortalidad atribuible menor se ha reportado como en Grecia (22,2%). (12)

## 2.6. TRATAMIENTO

Todas las cepas de *K. pneumoniae* son resistentes a la ampicilina, como resultado de la presencia de un gen cromosómico que codifica una  $\beta$ -lactamasa específica de penicilina.(21)

El tratamiento antimicrobiano óptimo aún no ha sido definido y depende de la susceptibilidad de cada aislamiento, pero lo que sí es claro es lo limitado de las opciones, por ello se han reflatado viejos antibióticos como las polimixinas, la fosfomicina y el cloranfenicol y se han desarrollado nuevas drogas como la tigeciclina, aunque estas presentan problemas: la farmacodinámica de estos nuevos fármacos aún no se conoce en su totalidad, así como los efectos adversos y los regímenes de dosificación aún no están claramente establecidos. Otro

problema es que las dosis de algunos de estos antibióticos, como las actualmente utilizadas de tigeciclina, alcanzan bajos niveles en suero y en aparato urinario, lo que hace dudar de su eficacia en el uso para bacteriemias e infecciones del tracto urinario (29). Por ello es frecuente el uso de combinaciones de antimicrobianos que parecerían ser seguras, como el uso de tigeciclina con colistín o rifampicina. Además, se ha detectado resistencia intratratamiento por lo que debería monitorizarse la misma. (30)

En cuanto a la fosfomicina, que actualmente se está incluyendo, es un antibiótico descubierto en España en 1969. Su formulación intravenosa recientemente fue reintroducida en el mundo dado su potencial utilidad para el tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos multirresistentes: frente a estos microorganismos actúa como bacteriostático. No se ha establecido con precisión si su actividad antimicrobiana es concentración o tiempo dependiente. El mayor problema con el uso de fosfomicina es el frecuente desarrollo de resistencia durante el tratamiento lo que contraindica su uso como monoterapia parenteral en la práctica clínica. Por contrapartida presenta sinergismo con otros antibióticos, especialmente con aquellos que inhiben pasos posteriores en la síntesis de la pared bacteriana.(30)

*Klebsiella pneumoniae* perteneciente al clon hiperpandémico ST258 productor de KPC, las mismas fueron sensibles a la fosfomicina, sólo superada por tigeciclina con 98% de sensibilidad. Tiene una buena penetración en diversos tejidos con CIM adecuadas. En los enfermos con insuficiencia renal, la concentración de fosfomicina y su tasa de eliminación mantienen una buena correlación con el grado de insuficiencia medida por creatinina sérica. Se elimina con la hemodiálisis. La tasa de efectos adversos es baja, mayoritariamente gastrointestinales. Se sugiere utilizarla en combinación con otros antibióticos (colistin, meropenem). Se están desarrollando nuevas drogas, como NXL104, un potente inhibidor de KPC-2, que son prometedoras. Pero esto implicaría la necesidad de un cambio en la

industria farmacéutica para el desarrollo de nuevos candidatos frente a los bacilos Gram negativos. (31)

Las opciones terapéuticas para infecciones causadas por cepas sin resistencia a múltiples fármacos comprenden cefalosporinas de 1ª generación, combinaciones de penicilina/inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, trimetopim/sulfametoxazol, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Para las cepas con resistencia a múltiples fármacos, sobre todo las que expresan  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, las opciones de tratamiento se limitan con frecuencia a cefalosporinas de 4ª generación o carbapenems. Las cepas productoras dejan pocas de carbapenemasas dejan pocas (polimixinas) o ninguna opción. (21)

## **2.7. PREVENCIÓN**

Para los pacientes portadores o infectados por bacterias productoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) o Nueva Delhi Metalobetalactamasa (NDM) se recomienda la aplicación estricta de las medidas de aislamiento o cohorte, porque se reporta alta transmisibilidad junto con la alta tasa de mortalidad asociada. (32)

Los pacientes portadores o infectados por bacterias gramnegativas productoras de KPC o NDM son admitidos en los servicios de salud muchas veces sin sospecha de la colonización o infección por estas bacterias. Los elementos más importantes de las medidas para el control de estas infecciones son la higiene de manos, uso de guantes, ropa (cuerpo) de contacto con el paciente y sus alrededores. Además de la limpieza del ambiente. El uso de guantes y bata para el cuidado de pacientes portadores o infectados por bacterias productoras de KPC o NDM es obligatorio. Las medidas de precaución de contacto serán utilizadas adicionalmente a las medidas de precaución estándar empleadas con todos los pacientes. Se aconseja mantener las medidas de precaución de contacto en los casos confirmados durante todo el ingreso. La promoción de un clima de

seguridad es la base para prevenir la transmisión de patógenos durante la atención de salud.(32)

Para la contención de brotes por bacterias como las enterobacterias productoras de carbapenemasas, además de las medidas de precaución de contacto para el cuidado de los pacientes, se deben implementar algunas medidas administrativas por los servicios de salud. Estas son algunas medidas prioritarias (20):

- Personal médico y de enfermería dedicado exclusivamente al cuidado del paciente colonizado o infectado por enterobacterias productoras de carbapenemasa (20).
- Ubicación de los pacientes en cohorte en un área de hospitalización exclusiva para su cuidado. Separación entre camas de más de 1 metro. (20)
- Disponibilidad continua de equipo de protección personal (delantales o batas y guantes) y equipamientos de uso individual (esfigmomanómetro, estetoscopio y termómetro) (20).
- Disponibilidad continua de insumos para lavado de manos (agua, jabón y toalla de papel y gel alcohólico) en las áreas de atención al paciente (33).
- Identificación de la condición de aislamiento en la historia clínica y rótulos en la puerta advirtiendo a personal hospitalario, familiares y acompañantes de las medidas de precaución de contacto. (33)
- Disponibilidad continua de insumos de laboratorio para la identificación y confirmación oportuna de bacterias productoras de KPC o NDM. (33)
- Comunicar en el caso de la transferencia intrainstitucional e interinstitucional, si el paciente está infectado o colonizado por microorganismos multirresistentes. (33)
- Visitantes – Se debe restringir el número, y deben ser instruidos sobre el uso de batas e higiene de manos toda vez que entren o salgan de la habitación. (33)

### III. OBJETIVOS

#### 3.1. GENERAL

- 3.1.1. Relacionar los factores de riesgo para bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* productora y no productora de BLEE asociadas a la atención de salud en pacientes de Cuidado Crítico

#### 3.2. ESPECIFICOS

- 3.2.1. Conocer la incidencia de bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* asociadas a la atención de salud.
- 3.2.2. Clasificar a los pacientes con bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* según edad, sexo, diagnóstico clínico de ingreso, comorbilidades, tiempo de estancia hospitalaria y tipo de resistencia bacteriana.
- 3.2.3. Identificar los procedimientos invasivos realizados en los pacientes que desarrollan bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*.
- 3.2.4. Observar los hallazgos hematológicos y reactantes de fase aguda de los pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*.
- 3.2.5. Conocer las complicaciones más frecuentes en pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*.
- 3.2.6. Describir el tipo de antibiótico utilizado y el tiempo de administración en pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*.
- 3.2.7. Determinar las comorbilidades y complicaciones que se asocian a mayor riesgo de muerte en los pacientes con bacteremia por *K. pneumoniae*.
- 3.2.8. Calcular las tasas de mortalidad y letalidad en pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*.

## IV. MATERIAL Y METODOS

### 4.1. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Estudio analítico longitudinal.

### 4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

4.2.1. **Población o universo:** Pacientes de 0 a 15 años ingresados en las unidades de cuidado crítico en el Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades, en el periodo del 1 de octubre de 2019 al 31 de agosto de 2020. Se documentó un total de 650 pacientes.

4.2.2. **Marco muestral:** Registro de pacientes en el libro de ingreso y egresos de las unidades de cuidado crítico.

4.2.3. **Muestra:** Todos los pacientes que demostraron bacteremia por *K. pneumoniae* dentro de las unidades de Cuidado Crítico y que cumplieron con los criterios de inclusión, el total de la muestra evaluada fue de 44 niños.

4.2.4. **Tipo de muestreo:** Muestreo no probabilístico, de tipo intencional o de conveniencia.

### 4.3. UNIDAD DE ANÁLISIS

4.3.1. **Unidad Primaria de Muestreo:** Pacientes de 0 a 15 años que ingresaron a las unidades de cuidado crítico en el Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades.

4.3.2. **Unidad de Análisis:** Datos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y microbiológicos registrados en el instrumento diseñado para el efecto.

4.3.3. **Unidad de Información:** Libros de registro del laboratorio clínico de cultivos y expedientes clínicos de los pacientes.

#### 4.4. HIPOTESIS

5. **Hi:** Existen factores de riesgo para bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* productora y no productora de BLEE asociadas a la atención en salud en pacientes de cuidado crítico.

6. **Ho:** No existen factores de riesgo para bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* productora y no productora de BLEE asociadas a la atención en salud en pacientes de cuidado crítico.

#### 6.1. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS A ESTUDIO:

##### 6.1.1. Criterio de inclusión:

- Pacientes de 0 a 15 años de ambos sexos.
- Ausencia de infección por *K. pneumoniae* en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario admitidos en las unidades de cuidados intensivos pediátricos con hemocultivos negativos en el momento de la admisión.
- Pacientes que ingresaron a las unidades de cuidados crítico del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades.
- Crecimiento de *K. pneumoniae* después de 48 horas del ingreso en por lo menos 2 hemocultivos periféricos realizados con técnica estéril tomados el mismo día con una diferencia no mayor de 1 hora en el periodo de 1 de octubre de 2019 a 31 de agosto de 2020.

##### 6.1.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con solo 1 hemocultivo positivo a *K. pneumoniae* ya sea periférico o central y que clínicamente no mostraron signos de infección sistémica (cambios en la temperatura, descompensación hemodinámica, deterioro hematológico como leucocitosis,



trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, cianosis, hipoxemia).

- Pacientes que presentaron infecciones por otra bacteria, virus u hongo, en AOT y urocultivo.
- Pacientes con 2 microorganismos diferentes aislados en el mismo hemocultivo.
- Pacientes con antecedente de haber sido trasladados de otros hospitales y que hayan permanecido más de 3 días en dichas unidades.

## 6.2. DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE/ ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
<b>Edad</b>	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	0 a 15 años de edad	Cuantitativa Discreta Razón	Meses y años
<b>Sexo</b>	Condición biológica que distingue el hombre de la mujer	Masculino Femenino	Cualitativa Dicotómica Nominal	Femenino, masculino
<b>Diagnóstico de ingreso</b>	Es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud.	Diagnostico asignado en la emergencia de pediatría	Cualitativa Politómica Nominal	Neumonía Choque séptico Endocarditis Obstrucción intestinal Sepsis neonatal Epilepsia Choque cardiogénico Malformaciones gastrointestinales
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de 1 o más trastornos además de la enfermedad primaria.	Situación de padecer 2 o más enfermedades crónicas de base	Cualitativa Politómica Nominal	Desnutrición proteico-calórica Cardiopatía Síndrome de Down Prematurez Inmunodeficiencia combinada severa Parálisis cerebral infantil Hipotiroidismo Fallo intestinal Síndrome de Edwards

<b>Factores de riesgo</b>	Toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.	Diagnóstico de ingreso Comorbilidades Procedimientos invasivos Tiempo de estancia hospitalaria	Cualitativa Politómica Nominal	Diagnóstico de ingreso Comorbilidades Procedimientos invasivos Tiempo de estancia hospitalaria
<b>Complicaciones</b>	Agravamiento de una enfermedad, que aparece espontáneamente con una relación causal más o menos directa con el diagnóstico o el tratamiento aplicado.	Empeoramiento de la enfermedad desencadenada por otra causa de la del ingreso.	Cualitativa Politómica Nominal	Choque séptico Síndrome de Distrés respiratorio agudo Fallo multiorgánico Coagulación intravascular diseminada
<b>Procedimientos invasivos</b>	Característica biológica o conducta que incrementa la probabilidad de padecer o morir de alguna enfermedad en aquellos individuos que la presentan.	Procedimiento invasivo el cual es necesario para mantener la vida del paciente y dar soporte ventilatorio y hemodinámico.	Cualitativa Politómica Nominal	Uso de catéter Uso de ventilación mecánica invasiva CPAP Nasal Uso de sonda urinaria Tubo intercostal Procedimiento quirúrgico
<b>Hallazgos de laboratorio</b>	Recuento de los elementos corpusculares de la sangre, su tamaño y forma. Elevación de reactantes de fase aguda como leucocitosis, Proteína C reactiva,	Resultados de laboratorio que son de ayuda diagnóstica, para determinar si el paciente cursa o no con bacteremia	Cualitativa Politómica Nominal	Leucocitosis, Leucopenia, Neutrofilia Trombocitosis Trombocitopenia Proteína C reactiva
<b>Bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i></b>	Crecimiento de microorganismo en sangre, en 2 hemocultivos periféricos, tomados el mismo día, en diferentes sitios anatómicos, con al menos 30 minutos de diferencia y que presenten signos clínicos de infección.	Crecimiento de <i>K. pneumoniae</i> en hemocultivo después de 48 horas del ingreso hospitalario	Cualitativa Dicotómica Nominal	<i>K. pneumoniae</i> BLEE negativa <i>K. pneumoniae</i> BLEE positiva
<b>Tratamiento</b>	Conjunto de medios (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos u otros) cuya finalidad es la curación o el alivio de la enfermedad o síntoma.	Medicamento antibiótico utilizado para tratar la bacteremia	Cualitativa Politómica Nominal	Antibiótico (cabapenems, quinolonas, gliciliclinas, polimixinas, Monobactam Piperacilina/tazobactam)

<b>Días de tratamiento</b>	Intervalo de tiempo en que se administra el antibiótico	Sumatoria de días en que el paciente recibió el tratamiento antibiótico.	Cuantitativa Discreta Razón	Días
<b>Días de estancia hospitalaria en las unidades de cuidados críticos</b>	Número total de días que permanece alojado cada uno de los pacientes que egresan durante un periodo de tiempo	Sumatoria de los días que cada paciente estuvo hospitalizado en las unidades de cuidados críticos, desde el momento del ingreso hasta su egreso Fecha de ingreso y egreso	Cuantitativa Discreta Razón	Días
<b>Condición de egreso</b>	Estado de salida del paciente del área hospitalaria	Condición de egreso del paciente al momento de ser trasladado al intensivo	Cualitativa Dicotómica	Vivo muerto

### 6.3. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS DE INFORMACIÓN

6.3.1. **Técnica:** Se realizó una hoja de recolección de datos estructurada (ver anexo No.1), la cual se completó con los datos en el expediente clínico del paciente.

#### 6.3.2. **Procedimientos:**

Se procedió a realizar el protocolo, la estructuración del instrumento de investigación y definir el periodo de estudio el cual se llevó a cabo del 1 de octubre de 2019 a 31 de agosto de 2020, se realizó la estandarización de la boleta de recolección de datos, efectuando la validación del mismo. Se procedió a observar a todos los pacientes que ingresaron a las unidades de cuidado crítico (UCIM, UTIP) del Departamento de Pediatría, del Hospital General de Enfermedades del IGSS, revisando el libro de ingresos de dichas unidades en el periodo de tiempo descrito, y se llenó posteriormente la boleta de

recolección de datos a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y definición de bacteremia por *K. pneumoniae* verificando que todos los pacientes tuvieran 2 hemocultivos que evidenciaran crecimiento a *K. pneumoniae*. Posteriormente se procedió a la recolección de datos para su procesamiento y tabulación. Por último, se realizó un análisis y discusión de resultados, para obtener de esta manera las principales conclusiones y recomendaciones del estudio, respondiendo a los objetivos de la investigación.

#### 6.3.3. Instrumento:

Se elaboró la boleta de recolección de datos en relación a los objetivos y variables de la investigación, posterior a lo cual se procedió a la estandarización de la misma, calculándose el tiempo de llenado de la boleta conforme a los datos que se encontraron en el expediente clínico el cual fue aproximadamente de 30 minutos.

La boleta de recolección de datos se dividió en 7 secciones:

1. Datos generales que incluyó: No. Boleta, nombre, No. de afiliación, edad, sexo, fecha de ingreso a intensivo y egreso del intensivo, servicio, con lo cual se calculó el tiempo de estancia hospitalaria, servicio de ingreso (UTIP, UCIM) y en el diagnóstico de ingreso se describió el motivo de ingreso al intensivo, así como antecedentes médicos (cardiopatía, desnutrición, enfermedad pulmonar crónica del prematuro etc.).
2. Método diagnóstico: 2 hemocultivos, la fecha de toma de la muestra y si hubo crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* en otro medio de cultivo como AOT, urocultivo), además de anotar si la cepa fue BLEE positiva o BLEE negativa y si se realizó perfil de carbapenemasas.

3. Procedimientos invasivos: uso de catéter venoso central y urinario, ventilación mecánica invasiva, CPAP nasal, colocación de tubo intercostal y si el paciente fue sometido a algún procedimiento quirúrgico.
4. Hallazgos de laboratorio: Se enumeraron los hallazgos hematológicos encontrados en los pacientes que desarrollaron bacteriemia como leucocitosis, leucopenia, neutrofilia, linfocitosis, trombocitosis, trombocitopenia, valor cuantitativo de la PCR.
5. Complicaciones que presentó el paciente con bacteremia a *Klebsiella pneumoniae* como choque séptico, coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico, síndrome de dificultad respiratoria aguda y condición de egreso (vivo o fallecido).
6. Tratamiento: Se describieron los esquemas antibióticos y el tiempo del mismo.
7. Observaciones: se anotó si el paciente amerito 2 ciclos de antibióticos, si se trasladó a otro servicio y si falleció.

#### **6.4. PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

##### **6.4.1. Plan de procesamiento de datos:**

Se recolectaron todos los datos de las boletas de recolección, se procedió a tabular la misma en Software Microsoft Excel 2016, para el posterior análisis de las variables del estudio, de acuerdo a los objetivos de investigación, al finalizar la recolección se procedió a ingresar los resultados a IBM SPSS Statistics v23, utilizado como herramienta para los cálculos estadísticos.

#### 6.4.2. Plan de análisis de datos:

Se realizaron cuadros y gráficas a partir de la base de datos realizado por la investigadora y con base a los datos obtenidos se expresaron medidas de tendencia central, proporciones, tasas y luego se trasladaron los datos a SPSS Statistics v23 para la realización de las pruebas estadísticas correspondientes.

Se procedió a efectuar el análisis bivariado para la realización de las asociaciones de las variables con el coeficiente Rho Spearman con lo cual se determinó la fuerza de asociación y significancia para las variables analizadas.

Se procedió a la comparación de los pacientes que desarrollaron bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* productoras betalactamasas de espectro extendido (BLEE positivas) con las no BLEE, interpretándose los resultados de la siguiente forma (ver cuadros) según el valor del coeficiente es el grado de correlación, y se determinó como significativa con un valor de  $p \leq 0.05$ . Al tener correlaciones positivas se dice que al aumentar una condición la otra también o al disminuir una condición la otra disminuye es decir una correlación directa; al tener correlaciones negativas se dice que al aumentar una condición la otra disminuye y viceversa, es decir una correlación indirecta o inversa, cuando el valor de la correlación es cero no existe correlación.

Rango Correlación	Significado
$r = 1$	Correlación Perfecta
$0,8 < r < 1$	Correlación muy Alta
$0,6 < r < 0,8$	Correlación Alta
$0,4 < r < 0,6$	Correlación Moderada

Rango Correlación	Significado
$0,2 < r < 0,4$	Correlación Baja
$0 < r < 0,2$	Correlación Muy Baja
$r = 0$	Correlación Nula.

Se realizó la representación de los datos en tablas para una mejor comprensión y visualización. Luego del análisis estadístico, se realizó un análisis descriptivo con los resultados obtenidos, y el análisis relacional para los factores de riesgo identificados en el desarrollo de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae*.

## 6.5. ALCANCES Y LIMITES DE LA INVESTIGACION:

6.5.1. **Alcances:** Los resultados obtenidos por medio de este estudio son importantes para el departamento de Pediatría, ya que las bacteriemias asociadas a *K. pneumoniae* representan incremento en los días de estancia hospitalaria en Hospital de Enfermedades del IGSS. Se tomó la totalidad de los casos con bacteremia por *K. pneumoniae* que cumplieron con los criterios de inclusión para la descripción de la población estudiada. Este estudio permitió determinar la incidencia, caracterizar la epidemiología y la clínica del paciente pediátrico, se calculó la tasa de mortalidad y letalidad de los pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*, así como los factores de riesgo para el desarrollo de las mismas y sus complicaciones, ya que hasta ahora no se cuenta con estudios previos acerca del tema en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

6.5.2. **Límites:** Siendo la recolección de datos de los expedientes clínicos, se considera que las limitantes que fueron encontradas que los expedientes clínicos no contaran con todos los datos necesarios

para cumplir con los objetivos de la investigación. Pacientes a los que únicamente fue realizado 1 hemocultivo por criterio médico, y aquellos hemocultivos contaminados ya que no permitieron aislar el patógeno causante de la enfermedad.

#### **6.6. ASPECTOS ETICOS:**

La investigación en personas se realizó de acuerdo con los tres principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

- Se respetó a las personas, ya que no se interfirió con la autonomía y se veló por la protección de los pacientes.
- Se veló por el principio de beneficencia, minimizando el daño y magnificando el beneficio, el monitorear constantemente los hemocultivos e iniciando el tratamiento antibiótico de forma oportuna.
- Siempre se aplicó el principio de justicia y se trató a cada paciente de acuerdo con lo que se consideró moralmente correcto y apropiado, dándole a cada uno lo debido(35).

Ya que este estudio es analítico observacional, no dañó la integridad física ni moral del paciente, ya que únicamente se procedió a la observación y a la recolección de datos de los expedientes siendo esta información totalmente confidencial y no se expuso al paciente a perjuicios. En esta investigación se tomó en cuenta únicamente aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes, y se realizó la revisión de los expedientes médicos y registro de laboratorio, clasificándose este estudio dentro de la categoría I (sin riesgo para el paciente).



## V. RESULTADOS

**Tabla No. 1**

**Incidencia de bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Críticos**

	f	%
Pacientes con bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	44	7%
Pacientes sin bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	606	93%
<b>TOTAL</b>	<b>650</b>	<b>100%</b>

**Tabla No. 2**

**Distribución de los pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* según edad y sexo**

GRUPO DE EDAD	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO			
	f	%	f	%	f	%
< 1 mes	3	7	1	2	4	9
1 a 6 meses	10	23	12	27	22	50
7 a 12 meses	4	9	2	5	6	14
1 a 5 años	5	11	4	9	9	20
> 5 años	2	5	1	2	3	7
TOTAL	24	55	20	45	44	100

**Tabla No. 3**  
**Estancia hospitalaria del paciente con bacteremia**  
**por *Klebsiella pneumoniae***

<b>ESTANCIA</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
0 a 7 días	1	2
8 a 14 días	3	7
15 a 30 días	16	36
31 a 60 días	14	32
61 a 90 días	7	16
91 a 120 días	0	0
121 a 150 días	3	7
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

\* La media fue de 47 días.

\*\* Desviación estándar 34.40

**Tabla No. 4**  
**Diagnóstico de ingreso de los pacientes con**  
**bacteremia por *Klebsiella pneumoniae***

<b>DIAGNOSTICO DE INGRESO</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Neumonía	19	43
Choque séptico	5	11
Endocarditis subaguda	4	9
Obstrucción intestinal	4	9
Sepsis neonatal	4	9
Epilepsia de difícil manejo	3	7
Choque cardiogénico	3	7
Malformaciones gastrointestinales	2	5
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

**Tabla No. 5**  
**Comorbilidades de los pacientes con bacteremia por**  
***Klebsiella pneumoniae***

<b>COMORBILIDADES</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Desnutrición proteico-calórica	19	43
Cardiopatía	17	39
Síndrome de Down	6	14
Prematurez	5	11
Inmunodeficiencia combinada severa	4	9
Parálisis cerebral infantil	3	7
Hipotiroidismo	3	7
Fallo intestinal 98%	1	2
Síndrome de Edwards	1	2

**Tabla No. 6**  
**Clasificación de la *Klebsiella pneumoniae* aislada en hemocultivos**

<b>CLASIFICACION</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
BLEE* positiva	22	50
BLEE negativa	13	30
BLEE negativa NDM**	9	20
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

\* BLEE betalactamasa de espectro extendido

\*\* NDM Nueva Delhi metalo-betaclamasa

**Tabla No. 7**  
**Procedimientos invasivos en los pacientes**  
**con bacteriemia a *Klebsiella pneumoniae***

PROCEDIMIENTO INVASIVO	Si		No	
	f	%	f	%
Catéter venoso central	40	91	4	9
Sonda urinaria	39	89	5	11
Ventilación invasiva	38	86	6	14
Cirugía	13	30	31	70
Ventilación no invasiva	4	9	40	91
Tubo intercostal	3	7	41	93

**Tabla No. 8**  
**Hallazgos de laboratorio en los pacientes**  
**con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae***

HALLAZGOS DE LABORATORIO	Si		No	
	f	%	f	%
Neutrofilia	40	91	4	9
Leucocitosis	36	82	8	18
Trombocitopenia	33	75	11	25
Leucopenia	3	7	41	93
Trombocitosis	2	5	42	95
Linfocitosis	0	0	44	100
Proteína C reactiva > 40 mg/L	34	77	10	23
Valor promedio PCR*	89			

\* Proteína C reactiva

**Tabla No. 9**  
**Complicaciones desarrolladas en los pacientes**  
**con bacteremia a *Klebsiella pneumoniae***

COMPLICACION	Si		No	
	f	%	f	%
Choque séptico	37	84	7	16
Fallo multiorgánico	20	45	24	55
Coagulación intravascular diseminada	18	41	26	59
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	8	18	36	82

**Tabla No. 10**  
**Tratamiento indicado en los pacientes con**  
**bacteremia a *Klebsiella pneumoniae***

TRATAMIENTO	f	%
Carbapenem	25	57
Monobactam	7	16
Piperacilina Tazobactam	5	11
Polimixinas	4	9
Glicilciclinas	2	5
Quinolonas	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

**Tabla No. 11**

**Días de tratamiento de los pacientes con  
bacteremia a *Klebsiella pneumoniae***

<b>DIAS</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
0 a 7 días	7	16
8 a 14 días	35	80
Mayor de 14 días	2	5
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

**Tabla No. 12**

**Letalidad en los pacientes que desarrollaron bacteremia  
por *Klebsiella pneumoniae***

<b>PACIENTES</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Fallecidos	16	36%
No fallecidos	28	64%
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>100%</b>

**Tabla No. 13**

**Mortalidad en los pacientes que desarrollaron bacteremia  
por *Klebsiella pneumoniae***

<b>PACIENTES</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Paciente fallecidos por bacteremia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	2%
Total de ingresos a los intensivos	650	100%

**Tabla No. 14**

**Correlación entre diagnóstico de ingreso y bacteremia por *K. pneumoniae*  
BLEE negativa y BLEE positiva**

Diagnóstico de Ingreso		Neumonía	Endocarditis Subaguda	Choque Séptico	Infección urinaria	Obstrucción Intestinal	Sepsis neonatal tardía	Choque Cardiogénico	Enfermedad Membrana Hialina
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> BLEE positiva	Coefficiente de correlación	.038	-.014	.147	.144	-.088	-.283*	-.103	-.160
	Sig.* (unilateral)	.404	.463	.170	.176	.285	.031	.254	.150
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> BLEE negativa	Coefficiente de correlación	-.038	.014	-.147	-.144	.088	.283*	.103	.160
	Sig. (unilateral)	.404	.463	.170	.176	.285	.031	.254	.150

\*Sig.= significancia

**Tabla No. 15**

**Correlación entre la estancia hospitalaria y comorbilidades con bacteremia por *K. pneumoniae* BLEE negativa y BLEE positiva**

Tipo de <i>Klebsiella Pneumoniae</i>		Días de Estancia Hospitalaria*	Con Comorbilidad	Sin Comorbilidad
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> BLEE positivo*	Coefficiente de correlación	0.084	0.026	-.334*
	Sig. (unilateral)	0.293	0.435	<b>0.013</b>
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> BLEE negativo**	Coefficiente de correlación	-.275*	-0.026	.334*
	Sig. (unilateral)	<b>.0352</b>	0.435	<b>0.013</b>

\* *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivas el promedio fue de 55 días, con una desviación estándar de 40 días.

\*\* *Klebsiella pneumoniae* BLEE negativas el promedio fue de 39 días, con una desviación estándar de 27 días.

**Tabla No. 16**

**Correlación entre procedimientos invasivos y bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE negativa y BLEE positiva**

Tipo de <i>Klebsiella</i>		Cateter venoso central	Ventilación Mecánica Invasiva	CPAP nasal	Sonda urinaria	Procedimiento quirúrgico	Tubo intercostal
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> BLEE positiva	Coefficiente de correlación	-.258*	-.097	-.018	-.199	.015	.144
	Sig. (unilateral)	<b>.045</b>	.267	.454	.098	.461	.176
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> BLEE negativa	Coefficiente de correlación	.258*	.097	.018	.199	-.015	-.144
	Sig. (unilateral)	<b>.045</b>	.267	.454	.098	.461	.176

\*Sig.= significancia

**Tabla No. 17**

**Correlación entre los hallazgos hematológicos y bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE negativa y BLEE positiva**

Tipo de <i>Klebsiella</i>		Leucocitosis	Leucopenia	Neutrofilia	Formula indiferenciada	Plaquetas bajas	Plaquetas elevadas	Proteína C reactiva
<b>BLEE positiva</b>	Coefficiente de correlación	-.097	-.014	.283*	-.283*	.031	.146	-.054
	Sig. (unilateral)	.267	.463	.031	.031	.421	.173	.364
<b>BLEE negativa</b>	Coefficiente de correlación	.097	.014	-.283*	.283*	-.031	-.146	.054
	Sig. (unilateral)	.267	.463	.031	.031	.421	.173	.364

\*Sig.= significancia

**Tabla No. 18**

**Correlación entre complicaciones y condición de egreso con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE negativa y BLEE positiva**

Tipo de <i>Klebsiella pneumoniae</i>		Choque séptico	Fallo multiorgánico	Coagulación Intravascular Diseminada	Síndrome de Distres respiratorio agudo	Muerte
<b><i>Klebsiella Pneumoniae</i> BLEE positiva</b>	Coefficiente de correlación	-.199	-.083	-.083	-.089	-.083
	Sig. (unilateral)	.098	.296	.296	.282	.296
<b><i>Klebsiella Pneumoniae</i> BLEE negativa</b>	Coefficiente de correlación	.199	.083	.083	.089	.083
	Sig. (unilateral)	.098	.296	.296	.282	.296

\*Sig.= significancia

**Tabla No. 19**

**Correlación entre comorbilidades y complicaciones con muerte de los pacientes que presentaron bacteremia a *K. pneumoniae***

		COMORBILIDADES			COMPLICACIONES			
		Choque Cardiogénico	Cardiopatía congénita	Parálisis Cerebral Infantil	Choque séptico	Fallo multiorgánico	Coagulación Intravascular Diseminada	Síndrome de Distres respiratorio agudo
<b>Muerte</b>	Coefficiente de correlación	.341*	.512**	-.315*	.284*	.521**	.521**	.186
	Sig. (unilateral)	.012	.000	.019	.031	.000	.000	.113

\*Sig.= significancia



## VI. DISCUSION Y ANALISIS

La presente investigación se llevó a cabo en las Unidades de Cuidados Intensivos del Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Es un estudio analítico de tipo relacional, prospectivo, que se realizó del 1 de octubre de 2019 al 31 de agosto de 2020, con el objetivo correlacionar los factores de riesgo para bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* productora y no productora de BLEE asociadas a la atención de salud en pacientes de Cuidado Critico y su relación con las complicaciones, días de estancia hospitalaria, comorbilidades, procedimientos invasivos y hallazgos de laboratorio. Se calcularon las tasas de incidencia, mortalidad y letalidad, las características epidemiológicas y esquemas terapéuticos. Se compararon los grupos de *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivas con el de BLEE negativas y se interpretaron los datos de esta forma: según el valor del coeficiente es el grado de correlación, y se determinó como significativa con un valor de  $p < 0.05$ . Al tener correlaciones positivas se dice que al aumentar una condición la otra también o al disminuir una condición la otra disminuye es decir una correlación directa; al tener correlaciones negativas se dice que al aumentar una condición la otra disminuye y viceversa, es decir una correlación indirecta o inversa, cuando el valor de la correlación es cero no existe correlación.

Durante el periodo del estudio se observó un total de 650 niños de ambos sexos de 0 a 15 años que ingresaron a las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, de los cuales 44 pacientes desarrollaron bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* asociada a los servicios de atención en salud, que representó una incidencia del 7%. Es importante mencionar que se incluyó únicamente a los pacientes con 2 hemocultivos en los cuales hubo crecimiento con *K. pneumoniae* tomados el mismo día y que por lo menos tenían 48 horas de haber sido ingresados al hospital en el momento de la toma de los mismos. Fueron excluidos 13 pacientes en los que únicamente se aisló *Klebsiella pneumoniae* en un hemocultivo, también los

que desarrollaron la bacteremia antes de las 48 horas del ingreso hospitalario o solicitaron su alta voluntaria.

En España en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (36) se reporta que la incidencia de bacteriemia asociada a los servicios de salud corresponde a 6 episodios/1,000 ingresos a nivel hospitalario, mientras que en el Hospital México y la Caja Costarricense de Seguro Social, la incidencia es menor (1 episodio/1000 ingresos)(7). En una encuesta realizada por la CDC en el año 2012 se describió 2 episodios/1,000 ingresos (37) mientras tanto en el Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del IGSS en las Unidades de Cuidados Críticos es de 70 episodios/1,000 ingresos por bacteremia por *K. pneumoniae* en un período de diez meses, siendo importante aclarar que la incidencia es más elevada porque se evaluó únicamente sobre los pacientes de Cuidado Crítico, quienes tienen mayores posibilidades de presentar este tipo de infecciones, y no en relación al total de pacientes ingresados al Departamento.

Con respecto a la edad de los pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* el 73% fue menor de un año siendo la edad de 1 a 6 meses la más frecuente con un 50%, el sexo más afectado fueron los varones con el 55%. Se ha descrito que *Klebsiella pneumoniae* es la responsable de aproximadamente 50% de las bacteremias en las salas neonatales (37).

La estancia en los Servicios de Cuidado Crítico de los pacientes que desarrollaron bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* fue de 47 días en promedio (el 36% entre 15 y 30 días y el 32% entre 31 a 60 días). El promedio de días de estancia hospitalaria de los pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivas fue de 55 días, con una desviación estándar de 40 días, mientras que las bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* BLEE negativas la media fue de 39 días, con una desviación estándar de 27 días. Rojo y Vásquez en el año 2018, en un estudio de casos y controles realizado en España documentaron que el tiempo de estancia hospitalaria fue de 28 días en comparación a los pacientes que no

tuvieron infección por *Klebsiella pneumoniae* (casos 27,5 días (RIQ 15-56,5), controles 20 días (RIQ 8-56,5) (38) (39).

El presente estudio demostró que la causa de ingreso más frecuente fue neumonía en un 43% de los pacientes que desarrollaron bacteremia por *K. pneumoniae* y del total de estos niños el 43% tenían desnutrición proteico calórica al momento del ingreso, también se determinó que un 39% presentaban cardiopatías congénitas con repercusión hemodinámica. El porcentaje de niños con desnutrición concuerda con los datos reportados en UNICEF que en Guatemala el 49,8% de los niños sufre desnutrición crónica, esto es, 1 de cada 2, siendo nuestro país el primer lugar en América Latina y el sexto en el mundo en cuanto a desnutrición infantil(40). También se evidenció que los pacientes con cardiopatía congénita con bacteremia por *K. pneumoniae* se asoció a más riesgo de muerte que los pacientes que no presentaban esta enfermedad subyacente (coeficiente de correlación 0.512 y p 0.00018), estos datos concuerdan con lo descrito por Mussi Soares en un estudio cohorte realizado en el año 2018, en Brasil, que concluyeron que la cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica fue el factor de riesgo asociado a mayor mortalidad en niños menores de 1 año (RR: 2,27 [IC del 95%: 1,58-3,26]; p < 0,0001) (41).

De los 44 pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* 22 fueron BLEE negativas y de estas a 9 pacientes se le corrieron pruebas de carbapenemasas, siendo la más frecuente NDM (20%) y el resto son BLEE positivas, recordando que la diseminación de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas ha ido en aumento y es un problema grave debido al fracaso terapéutico. Las cabapenemasas de clase A, KPC (*Klebsiella* productora de carbapenemasa) son las más frecuentes, sin embargo, la que hemos logrado identificar en nuestro hospital son las de clase B, NDM (New Delhi metallo-beta-lactamasa) que se caracterizan por hidrolizar carbapenémicos, con excepción del aztreonam (27).

El 91% de los pacientes con bacteremia tenían catéter venoso central, 86% requirió ventilación mecánica invasiva y 9% CPAP nasal, 89% utilizó sonda urinaria, 30% de los pacientes fueron sometidos a cirugía, 7% de los pacientes ameritó colocación de tubo intercostal. Se determinó asociación entre el uso de catéter venoso central como factor de riesgo para el desarrollo de bacteremia por *K. pneumoniae* BLEE negativa (coeficiente de correlación 0.258 y p 0.0451), teniendo en cuenta que la infección es la complicación más común asociada con los dispositivos intravasculares y la bacteriemia subsiguiente (3-5% de los catéteres venosos centrales) puede ser una consecuencia altamente mórbida y a menudo letal(42). No se encontró correlación estadística entre el desarrollo de la bacteremia por *K. pneumoniae* BLEE con ventilación mecánica invasiva (coeficiente de correlación 0.096 y p 0.2665), CPAP nasal (coeficiente de correlación 0.018 y p 0.4536), catéter urinario (coeficiente de correlación 0.198 y p 0.0979), colocación de tubo intercostal (coeficiente de correlación 0.143 y p 0.1757) ni en los sometidos a intervención quirúrgica (coeficiente de correlación 0.0152 y p 0.4608).

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes encontrados en los pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* fueron la leucocitosis 82%, neutrofilia 95% y trombocitopenia 75%. Las bacteremias por *K. pneumoniae* BLEE positiva se relacionaron más con neutrofilia (coeficiente de correlación 0.0283 y p 0.0312), sin embargo, en la literatura se describe como factor de mal pronóstico la trombocitopenia y de alto riesgo de mortalidad, no encontrando relación en este estudio de estos datos (43). No se demostró asociación entre el tipo de *K. pneumoniae* y el aumento del recuento de leucocitos y trombocitopenia. El valor promedio de la proteína C reactiva fue de 89 mg/L y el 77% de la población estudiada tenían niveles por arriba de 40 mg/L, siendo este un marcador importante de inflamación y de daño tisular, orientándonos a infección de origen bacteriano (46).

Entre las complicaciones observadas, el 84% de los pacientes con bacteriemia desarrollaron choque séptico en el momento del aislamiento de la *K. pneumoniae*, 45% fallo multiorgánico, 41% coagulación intravascular diseminada, 18% síndrome de dificultad respiratoria aguda. Durdu y Necati Hakyemez en un estudio publicado en el 2016 del Hospital de la Universidad de Bezmialem Vakif de Estambul, Turquía, demostraron asociación entre choque séptico y el incremento de la mortalidad cuando se utilizaba, catéter central, ventilación mecánica invasiva y catéter urinario(44). Se ha descrito que los factores de mal pronóstico son la neumonía, choque, trombocitopenia (43) y CID (37). En el presente estudio no se encontró asociación directa entre las complicaciones y las bacteremias por *K. pneumoniae*, sin embargo, se demostró que los pacientes con cardiopatías congénitas tuvieron más riesgo de muerte (Coeficiente de correlación 0.512 y p 0.000). Así mismo, hubo más riesgo de muerte en los pacientes que desarrollaron choque séptico (Coeficiente de correlación 0.284 y p 0.031), fallo multiorgánico (Coeficiente de correlación 0.521 y p 0.000) y coagulación intravascular diseminada (Coeficiente de correlación 0.521 y p 0.000).

Con respecto a la terapéutica utilizada el 57% de los pacientes recibió carbapenems siendo meropenem el más usado, seguido por imipenem, el 16% recibió tratamiento con monobactam el cual fue indicado al momento de realizar las pruebas de carbapenemasas. En 4 pacientes fue necesario cambio de esquema de antibiótico ya que no resolvió la bacteriemia con el primer esquema utilizado por lo que se utilizó colistimetato de sodio. El establecimiento del tratamiento correcto para las bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* ha significado un reto para el clínico ya que las BLEE negativas pueden tener enmascarado doble mecanismo de resistencia y por ello el fracaso terapéutico al mismo. De los pacientes estudiados el 80% recibió de 8 a 14 días de tratamiento, 16% menos de 7 días y el 5% más de 14 días.

En un estudio realizado por Gonzalo De Sanctis, et al., en el Hospital Italiano de Buenos Aires Argentina, determinaron que la mortalidad intrahospitalaria por

*Klebsiella pneumoniae* fue del 38.9%(45). La mortalidad descrita en la literatura es muy variable oscilando entre 20 y 70%, en el presente estudio la tasa de mortalidad específica para bacteremia a *Klebsiella pneumoniae* fue de 3 defunciones/100 ingresos y la tasa de letalidad de 37%.

## 6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE negativas fueron la sepsis neonatal tardía el uso de catéter venoso central y los días de estancia hospitalaria. Mientras los pacientes con *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivas se asociaron al desarrollo de neutrofilia.
- 6.1.2. La incidencia de los pacientes con bacteremia por *K. pneumoniae* asociada a los servicios de salud fue del 7%.
- 6.1.3. Los niños fueron afectados con más frecuencia que las niñas y los menores de 1 año fue el grupo que más casos por bacteremia por *K. pneumoniae* asociada a la atención en salud presentó en 73%. El tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de 47 días. El 43% de los pacientes presentaron desnutrición proteico calórica y 39% cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica, siendo las 2 principales enfermedades subyacentes al momento del ingreso a las unidades de cuidado intensivo. El 50% de las cepas aisladas fueron productoras de BLEE, 20% BLEE negativas NDM y el 30% BLEE negativas.
- 6.1.4 Los procedimientos invasivos de los pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* fueron ventilación mecánica invasiva en el 86% de los casos y 9% CPAP nasal; el 91% tuvo acceso venoso central, 89% catéter urinario, 30% pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y 7% ameritó uso de tubo intercostal.
- 6.1.5. Los hallazgos de laboratorios más frecuentes en la población estudiada fueron leucocitosis (82%), neutrofilia (91%) y trombocitopenia (75%). Demostró asociación estadística la bacteremia por *K. pneumoniae* BLEE positiva con mayor neutrofilia y la *K. pneumoniae* BLEE negativa con

manifestación de una fórmula leucocitaria indiferenciada. El valor promedio de la proteína C reactiva fue de 89 y un 77% de los pacientes con bacteremia con valor positivo mayor de 40 mg/L.

6.1.6. El 84% de los pacientes desarrolló choque séptico como complicación de la bacteremia *K. pneumoniae*, 45% fallo multiorgánico, 41% coagulación intravascular diseminada y 18% síndrome de dificultad respiratoria aguda.

6.1.7. El tratamiento con mayor frecuencia utilizado fueron los carbapenems en un 57% de los casos y en el 80% el tiempo de tratamiento fue de 8 a 14 días.

6.1.8. Entre los pacientes con bacteremia por *K. pneumoniae* hubo más riesgo de muerte con las comorbilidades de choque cardiogénico y cardiopatía congénita, así mismo, en los pacientes con complicaciones como choque séptico, fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada.

6.1.9. Se estimó una tasa de mortalidad de 2.46 defunciones/100 ingresos y una tasa de letalidad 36.36/100 pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* asociada a los servicios de salud.



## 6.2. RECOMENDACIONES

- 6.2.1. Al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y Departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades: Implementar programas de prevención a nivel institucional, fortalecimiento de las campañas de lavado de manos, equipamiento de las unidades hospitalarias, ampliación del personal médico y paramédico, reforzando la calidad de atención en los pacientes a los que se les brinda el servicio. Capacitar constantemente al personal médico y de enfermería con el objetivo de reducir las infecciones asociadas a servicios de salud, en la manipulación correcta de catéteres venosos, tubos orotraqueales, sondas urinarias, heridas operatorias y el retiro oportuno de los mismos para disminuir la transmisión y propagación de infecciones por *K. pneumoniae*.
- 6.2.2. Al Servicio de Unidosis: capacitación del personal químico farmacéutico y técnicos que despachan los antimicrobianos para controlar los días de tratamiento con el propósito de evitar las terapias prolongadas sin indicación por parte de Infectología Pediátrica, ya que esto predispone a cepas productoras de BLEE, las cuales aumentan por uso indiscriminado de cefalosporinas de 3a generación.
- 6.2.3. Al Comité Prevención de Infecciones Nosocomiales: Continuar con la supervisión constante de las áreas hospitalarias para el cumplimiento de las normas y reducción de las infecciones asociadas a los servicios de salud, así como continuar capacitando al personal para la incorporación al comité e implementar la capacitación del personal médico para la toma correcta de los 2 hemocultivos de manera oportuna para identificar precozmente a los pacientes en riesgo de presentar bacteremia por *K. pneumoniae*.

### **6.3. PLAN DE ACCION Y/O APORTES**

6.3.1. Debido a que estudio es pionero dentro del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, servirá de base para investigaciones futuras, sugiriendo a futuro realizar estudios de casos y controles, cohorte, estudio de costos para enriquecer la información sobre las implicaciones que tienen las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* asociadas a los servicios de salud.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. González N. Control de infecciones en hospitales pediátricos asociadas a la atención de la salud (IAAS). 3da Edición. México; 2016. Páginas 437.
2. Ishida T. *Klebsiella pneumoniae*. *Respir Circ*. 2004;52(2):131–5
3. Lin JN, Chen YH, Chang LL, Lai CH, Lin HL, Lin HH. Clinical characteristics and outcomes of patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteremias in the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2011 Dec;6(6):547-55. doi: 10.1007/s11739-011-0707-3. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22033790.
4. Zuleta-Tobon JJ, Quiroga-E., Saldarriaga C., Hernández C, Montúfar F, Montúfar M, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2015;20(1):17–24.
5. Córdova E, Lespada MI, Gómez N, Pasterán F, Oviedo V, Rodríguez-Ismael C. Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires, Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(7):376–9.
6. Lespada MI, Córdova E, Roca V, Gómez N, Badía M, Rodríguez C. Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años. *Off J Spanish Soc Chemother*. 2019;32(1):15–21
7. Ramírez C, Villalobos J. Análisis de las bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* en pacientes del Hospital México. *Acta Med Costarric*. 2016;58(2):62–8.
8. Lemus C. Determinación de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado y de espectro extendido, en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* aisladas de pacientes del Hospital General de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), por me [Internet]. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA; 2004. Available from: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2248.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2248.pdf)
9. Microbitos G. *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozanae*. morfología, medio de cultivo, enfermedades [Internet]. Available from: [http://microbitosblog.com/2015/04/20/klebsiella\\_medio\\_cultivo\\_infeccion\\_gra m/](http://microbitosblog.com/2015/04/20/klebsiella_medio_cultivo_infeccion_gra m/)
10. Vargas L, Toro E. *K. pneumoniae*: ¿la nueva “superbacteria”? Patogenicidad, epidemiología y mecanismos de resistencia. 2010;23(2):157–65.

11. Nieves B, Cruz J. Caracterización de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido aisladas en dos unidades de cuidados intensivos. 2013;30(4):374–80.
12. Andrade V, Espinosa L, Jiménez V, Cervantes C, Silva J. Caracterización de *Klebsiella pneumoniae* productora de la  $\beta$ -lactamasa SHV-5, en una unidad de cuidados intensivos. Salud Publica Mex. 2004;46(6):524–8.
13. Paguada C. *klebsiella*. 2017. p. <https://www.slideshare.net/CGPA/klebsiella-7528772>.
14. Ullmann RP and U. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. Clin Microbiol Rev. 1998;11:589.
15. Paczosa MK. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. 2016;80(3):629–61.
16. Reyes R. Estudio del papel del antígeno O del lipopolisacárido y del polisacárido capsular en las neumonías causadas por *Klebsiella pneumoniae*. 2004;
17. Cortés G., Astorza B., Benedí, V.J., Albertí S. Role of the *htrA* gene in *Klebsiella pneumoniae* virulence. Infection and Immunity. 2002;47:72–6.
18. López J. Enterobacterias y otros bacilos gramnegativos. Microbiología de las Infecciones Humanas. Medellín Fondo Editor CIB; 2007;130–67.
19. Espino V, Janice D, Díaz S. *Klebsiella pneumoniae*, un patógeno de alta prioridad para la fabricación de nuevos antibióticos *Klebsiella pneumoniae*, a high priority pathogen for producing new antibiotics [Internet]. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018. p. 1271–3. Available from: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2536/3888>
20. Delhi N, Unidos E, Delhi N, Latinoam E, Las M, Unidos EE, et al. Alerta epidemiológica: Primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) en Latinoamérica. Organ Panam la Salud [Internet]. 2011;1–5. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/22-noviembre-2011-carbapenemasas-americas1.pdf>
21. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases , 9th Edition

22. Knothe H, Shah P, Kremery V, Anatal M MS. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens* . *Infection*. 1983;315–7.
23. Prieto J, Vignoli R, Medina J. Enterobacterias productoras de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa). *Rev Tendencias*. 2011;2011.
24. Matthew G, Hedges R SJ. Types of  $\beta$ -lactamases determined by plasmid in gram-negative bacteria. *J Bacteriol*. 1979;138:657–62.
25. Salgado P, Gilsanz F ME. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. *RevEspQuimioter*. 2015;
26. Clinical and Laboratory Standards Institute W. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th Informational Supplement. CLSI Doc M100-S19. 2009;20.
27. Vera A, Barría C, Carrasco S, Lima C, Aguayo A, Domínguez M, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. 2017;34(5):476–84.
28. Hernández-Delgado L, Pallares-Trujillo C, Moncada-Barron D, Arroyo-Escalante S, Flores-Nava G L-VA. Brote por *Klebsiella pneumoniae* causado por contaminación extrínseca. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2007;64:377.
29. Paciel D. Guías de tratamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC [Internet]. 2011. Available from: [http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/3\\_presentaciones\\_eventos\\_nacionales/KPC2.pdf](http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/3_presentaciones_eventos_nacionales/KPC2.pdf)
30. Trueba S, Yusnelis L, Pérez B, et al. Caracterización de aislamientos intrahospitalarios de *Klebsiella pneumoniae* en un hospital terciario Characterization of nosocomial isolates of *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital. 2015;54(4):323–36.
31. Lee G. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2012;11:32.
32. Organización Panamericana de la Salud. Precauciones de control de infecciones en brotes de bacterias productoras de carbapenemasas Prevención y control de infecciones en la atención de la salud Consejo importante Medidas administrativas. *Control Infecc*. 2012;Agosto 201.
33. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control de infecciones asociadas a la atención de la salud. Washington, D.C.; 2017.

34. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores de salud: Aspectos conceptuales y operativos [Internet]. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14402&lang=es&Itemid=72362&limitstart=2](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14402&lang=es&Itemid=72362&limitstart=2)
35. García C. Guía para la elaboración de protocolos de investigación. Guatemala; 2000.
36. Cisneros J. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteremia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Elsevier. 2007;25:111–30.
37. Cherry J, Harrison G. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8a. edición. Elsevier, editor. 2019.
38. Reyes S, Cervero M. Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles. 2018;31(5):427–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194862/>
39. Hernández G, Edgar S, Gómez Z, Antonio L, Del G, García-román MTA, et al. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. 2015;82(1):31–42. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2015/ju1511f.pdf>
40. Santizo C. “En Guatemala el 49,8% de los niños sufre desnutrición crónica”. UNICEF [Internet]. Available from: <https://www.unicef.es/noticia/en-guatemala-el-498-de-los-ninos-sufre-desnutricion-cronica-maria-claudia-santizo-oficial>
41. Mussi A. Mortality for Critical Congenital Heart Diseases and Associated Risk Factors in Newborns. A Cohort Study. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2018;111,5:666–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6248247/#:~:text=The incidence rate of mortality,newborns with congenital heart disease.>
42. Bullard KM DD. Bloodstream and intravascular catheter infections [Internet]. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt. 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7008/>
43. Stoppelaar S, Veer C., Claushuis T, Albersen B, Roelofs J. Thrombocytopenia impairs host defense in gram-negative pneumonia-derived sepsis in mice. *Blood* [Internet]. 2014;124(25):3781–3790. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573915>

44. Durdu B, Hakyemez IN, Bolukcu S, Okay G, Gultepe B, Aslan T. Mortality markers in nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. Springerplus. 2016;
45. Santis G. Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemicos y colistin: un estudio de cohorte retrospectivo. Rev Chil Infectología. 2018;35:239–45.
46. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. (1999). «The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine.». Structure 7 (2): 169-77.

## VIII. ANEXOS

### Anexo No 8.1 Boleta de recolección de datos

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS. ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA  
HOSPITAL GENERAL DE ENFERMEDADES. IGSS

#### FACTORES DE RIESGO EN BACTEREMIA POR KLEBSIELLA NEUMONIAE ASOCIADA A LA ATENCION EN SALUD EN PEDIATRIA

*Investigadora: Dra. Lesly del Rosario Jacinto Morales*

No. de boleta \_\_\_\_\_

#### DATOS GENERALES

NOMBRE: \_\_\_\_\_ AFILIACION: \_\_\_\_\_  
EDAD: \_\_\_\_\_ FECHA DE INGRESO A INTENSIVO: \_\_\_\_\_  
FECHA DE EGRESO DEL INTENSIVO: \_\_\_\_\_ SERVICIO: \_\_\_\_\_  
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN INTENSIVO: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_  
DIAGNOSTICO DE INGRESO Y COMORBILIDADES: \_\_\_\_\_

#### DIAGNÓSTICOS

Medio de cultivo *Klebsiella pneumoniae*:  
Hemocultivo periférico ☐ fecha toma de muestra \_\_\_\_\_ BLEE positiva ☐ negativa ☐  
Hemocultivo periférico ☐ fecha de toma de muestra \_\_\_\_\_ BLEE positiva ☐ negativa ☐  
Se aisló en otro medio de cultivo la *K. pneumoniae* \_\_\_\_\_ BLEE positiva ☐ negativa ☐  
Perfil de carbapenemasa:

#### PROCEDIMIENTO INVASIVO

Uso de catéter venoso central <input type="checkbox"/>	procedimiento quirúrgico <input type="checkbox"/> _____
Uso de ventilación mecánica invasiva <input type="checkbox"/>	Tubo intercostal <input type="checkbox"/>
Uso de Sonda Urinaria <input type="checkbox"/>	CPAP nasal <input type="checkbox"/>

#### HALLAZGOS DE LABORATORIO

Leucocitosis <input type="checkbox"/>	leucopenia <input type="checkbox"/>	neutrofilia <input type="checkbox"/>	linfocitosis <input type="checkbox"/>
trombocitosis <input type="checkbox"/>	Trombocitopenia <input type="checkbox"/>	PCR <input type="checkbox"/> valor: _____	
Otros:			

#### COMPLICACIONES

Choque séptico <input type="checkbox"/>	coagulación intravascular diseminada <input type="checkbox"/>
Fallo multiorganico <input type="checkbox"/>	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda <input type="checkbox"/>

#### TRATAMIENTOS

Antibiótico	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
describa esquema y el tiempo de administración: _____	

#### CONDICIÓN DE EGRESO

Vivo <input type="checkbox"/>	Fallecido <input type="checkbox"/>
-------------------------------	------------------------------------

OBSERVACIONES (describir si el paciente amerito 2 o más ciclos de antibiótico en base al diagnóstico de bacteremia a *Klebsiella pneumoniae*): \_\_\_\_\_



## Anexo No 8.2 Tablas de resultados

### Pacientes con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos

SERVICIO	F	%
UCIM	17	39
UTIP	27	61
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos

### Tasas de incidencia, mortalidad y letalidad de bacteremia por *Klebsiella Pneumoniae* en las Unidades de Cuidados Intensivos

<b>Tasa de incidencia</b>	$\frac{44 \text{ pacientes con bacteremia}}{650 \text{ pacientes ingresados}} \times 100$ ingresos	6.8 bacteriemias por <i>K. pneumoniae</i> por cada 100 ingresos a Cuidado Intensivo
<b>Tasa de mortalidad</b>	$\frac{16 \text{ fallecidos por bacteremia}}{650 \text{ pacientes ingresados}} \times 100$ ingresos	2.46 defunciones por bacteremias por <i>K. pneumoniae</i> por cada 100 ingresos a Cuidado Intensivo
<b>Tasa de letalidad</b>	$\frac{16 \text{ fallecidos por bacteremia}}{44 \text{ pacientes con bacteremia}} \times 100$	36.36 %

Fuente: Boleta de recolección de datos

### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para producir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “**FACTORES DE RIESGO EN BACTEREMIA POR KLEBSIELLA NEUMONIAE ASOCIADA A LA ATENCION EN SALUD EN PEDIATRIA**”, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.