



**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

**FRECUENCIA DE INFECCIONES Y TASA DE MORTALIDAD POR
KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS EN
PACIENTES DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA –
ECUADOR, ENERO 2016 – ENERO 2017.**

**Proyecto de investigación previo a la obtención
del título de Médico**

AUTORES:

**ERNESTO SEBASTIÁN ROBALINO ALBÁN.
C.I: 0106032519**

**YOKO PATRICIA VALLEJO VÉLEZ.
C.I: 0706698487**

DIRECTOR:

**DR. JAVIER FERNANDO OCHOA MUÑOZ.
C.I: 0101224020**

ASESOR:

**DR. JULIO ALFREDO JARAMILLO OYERVIDE.
C.I: 0101695872**

**CUENCA – ECUADOR
2018**



RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas son un problema de salud pública de gran magnitud debido a su difícil control, tratamiento y alta mortalidad. Desde el 2010, tras el primer reporte en Ecuador, se ha visto un aumento alarmante de estas infecciones en hospitales de varias provincias.

Objetivo General: Determinar la frecuencia de las infecciones y la tasa de mortalidad por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Vicente Corral Moscoso.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

Resultados: Un total de 39 casos fueron incluidos, la mortalidad fue mayor en pacientes mayores de 65 años (48,7%) y en quienes estuvieron internados por un período entre 31 y 90 días (56,4%); la tasa de mortalidad fue de 54 por cada 100 pacientes diagnosticados. Los esquemas antibióticos más utilizados fueron colistina + asociados (22,2%), colistina + tigeciclina (18,5%) y colistina (14,8%).

Palabras clave: INFECCIONES POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, CARBAPENEMASA, TASA DE MORTALIDAD.



ABSTRACT

Background: Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections are big magnitude public health problem due to its difficult control, treatment, and high mortality. Since 2010, after Ecuador's first report, has been an alarming rise of cases reported in hospitals of several provinces.

General objective: To determine Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections frequency and mortality rate at the Vicente Corral Moscoso Hospital.

Method: Retrospective, descriptive observational study.

Results: A total of 39 patients were included, mortality was higher in patients older than 65 years patients (48,7%) and those whose were interned for a period between 31 to 90 days (56,4%). The mortality rate was 54 per 100 patients diagnosed. The most used antibiotic schemes by Infectious Disease department were colistin + associates (22.2%), colistin + tigecycline (18.5%) and colistin (14.8%).

Keywords: GRAM-NEGATIVE BACTERIAL INFECTIONS, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, CARBAPENEMASE, MORTALITY RATE.



ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
AGRADECIMIENTO	11
DEDICATORIA	13
CAPITULO I	
1.1 INTRODUCCIÓN	15
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	19
CAPITULO II	
2.1 FUNDAMENTO TEÓRICO.....	20
2.1.1 Antecedentes	20
2.1.2 Generalidades	21
2.1.3 Importancia del Género <i>Klebsiella</i>	22
2.1.4 Impacto de las Infecciones por <i>Klebsiella pneumoniae</i> Productora de Carbapenemasas	23
2.1.5 Infecciones por <i>Klebsiella pneumoniae</i> Productora de Carbapenemasas: Un Problema Global.....	29
2.1.6 Factores de Riesgo	30
2.1.7 Esquemas de Tratamiento para Infecciones por <i>Klebsiella pneumoniae</i> Productora de Carbapenemasas.....	31
2.1.8 Medidas Hospitalarias.....	34
CAPITULO III	
3.1 OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN.....	35
3.1.1 Objetivo General	35
3.1.2 Objetivos Específicos	35



CAPITULO IV

4.1 DISEÑO METODOLÓGICO..... 36

 4.1.1 Tipo de Estudio 36

 4.1.2 Área de Investigación..... 36

4.2 UNIVERSO Y MUESTRA..... 36

 4.2.1 Universo de Estudio..... 36

4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN 36

 4.3.1 Criterios de Inclusión 36

 4.3.2 Criterios de Exclusión..... 37

4.4 VARIABLES..... 37

4.5 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS 37

 4.5.1 Método 37

 4.5.2 Técnicas de Investigación Utilizadas..... 37

 4.5.3 Instrumentos..... 37

4.6 PROCEDIMIENTO 38

 4.6.1 Autorización..... 38

 4.6.2 Capacitación..... 38

 4.6.3 Supervisión 38

 4.6.4 Control de Calidad de Datos 38

4.7 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS 39

4.8 ASPECTOS ÉTICOS 39

CAPITULO V

5.1 RESULTADOS..... 40

 5.1.1 Cumplimiento del Estudio 40

CAPITULO VI

6.1 DISCUSIÓN 49

CAPITULO VII

7.1 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 54

 7.1.1 Conclusiones..... 54

 7.1.2 Recomendaciones..... 55



CAPITULO VIII

8.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 57

CAPITULO IX

9.1 ANEXOS 66

9.1.1 Anexo 1: Operacionalización de Variables 66

9.1.2 Anexo 2: Formulario de Recolección de Datos 70

9.1.3 Anexo 3: Oficio de Aprobación del Proyecto de Investigación 73



LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo **ERNESTO SEBASTIÁN ROBALINO ALBÁN**, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación **“FRECUENCIA DE INFECCIONES Y TASA DE MORTALIDAD POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA – ECUADOR, ENERO 2016 – ENERO 2017”**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de abril de 2018.

ERNESTO SEBASTIÁN ROBALINO ALBÁN

C.I: 0106032519



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo **ERNESTO SEBASTIÁN ROBALINO ALBÁN**, autor del proyecto de investigación “**FRECUENCIA DE INFECCIONES Y TASA DE MORTALIDAD POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA – ECUADOR, ENERO 2016 – ENERO 2017**”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 27 de abril de 2018.

ERNESTO SEBASTIÁN ROBALINO ALBÁN

C.I: 0106032519



LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo **YOKO PATRICIA VALLEJO VÉLEZ**, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación **“FRECUENCIA DE INFECCIONES Y TASA DE MORTALIDAD POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA – ECUADOR, ENERO 2016 – ENERO 2017”**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de abril de 2018.



YOKO PATRICIA VALLEJO VÉLEZ
C.I: 0706698487



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo **YOKO PATRICIA VALLEJO VÉLEZ**, autora del proyecto de investigación “**FRECUENCIA DE INFECCIONES Y TASA DE MORTALIDAD POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA – ECUADOR, ENERO 2016 – ENERO 2017**”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 27 de abril de 2018.



YOKO PATRICIA VALLEJO VÉLEZ
C.I: 0706698487



AGRADECIMIENTO

No existe fuerza impulsora más grande para un médico que sus pacientes, todos los años de estudio y el esfuerzo que exige nuestra profesión se recompensan con salud y, a veces, con un simple gracias. No hay duda de que, durante nuestra formación, hemos causado sufrimiento: “el progreso de la medicina suele requerir el dolor de nuestros semejantes”.

Todo médico guarda una profunda deuda con la sociedad y con sus pacientes, independientemente que este cursara en una institución pública o privada, es por ellos y para ellos que nuestra formación ha sido posible.

A cada paciente, a cada familia, a cada docente y a la sociedad: Gracias por contribuir en la culminación de esta primera etapa.

Que nunca olvidemos cual debe ser nuestro impulso y fin fundamental, que la codicia y ambición no nos aleje del gran objetivo: la salud de la población.

Ernesto Sebastián Robalino Albán



AGRADECIMIENTO

"Donde quiera que se ama el arte de la medicina se ama también a la humanidad".

A cada héroe anónimo que estuvo presente en el inicio de este largo camino de aprendizaje, los pacientes. A esos docentes que fueron maestros, gracias por enseñarme que el objetivo de la medicina no es tratar la enfermedad, sino tratar a la persona. A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional.

Yoko Patricia Vallejo Vélez



DEDICATORIA

Fausto y Martha, pilares fundamentales.

Ernesto Sebastián Robalino Albán



DEDICATORIA

A las personas más fuertes que conozco,
mis abuelas: *Teresa y Felisa.*

Yoko Patricia Vallejo Vélez



CAPITULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

Este estudio descriptivo, realizado en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca, trata sobre infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en 39 pacientes con este diagnóstico durante el periodo enero 2016 – enero 2017. Pretende describir esta problemática en dicho hospital, haciendo énfasis en la frecuencia, mortalidad y caracterización de los pacientes con esta afección.

Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas son un problema de salud pública de gran magnitud, debido a su alta mortalidad que oscila entre el 39-82%. En 1996 se reportó el primer caso de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-1 en Carolina del Norte (USA) a partir del cual se inició su diseminación global, reportándose casos en países tan variados como Francia, Israel, Grecia, China e India.

En el Ecuador se detectó por primera vez *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo 2 en la ciudad de Azogues, en septiembre del año 2010, tras lo cual se empezaron a detectar casos en los principales hospitales del país.

En la actualidad nuestro país no cuenta con reportes estadísticos sobre estas infecciones y a nivel mundial no está claro cómo se debe enfrentar una infección causada por bacterias de este tipo, lo que supone un obstáculo para el sistema de salud que debe ser superado. Este estudio busca sentar las bases para futuras investigaciones que permitan determinar la conducta a seguir, con relación a la realidad del Hospital Vicente Corral Moscoso.



1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas son consideradas en la actualidad un gran problema para el sistema de salud debido a su alta morbilidad y mortalidad (1), debido a su rápida diseminación, pobre respuesta al tratamiento y falta de medidas de control efectivas para afrontarlas.

En 1996 se identifica la primera cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-1 en Carolina del Norte (USA) por medio del proyecto ICARE¹ (2), tras lo cual inició una serie de reportes que abarcaron inicialmente el nordeste del país y luego todo el territorio continental y Puerto Rico, afectando principalmente a los pacientes con problemas de salud grave que necesitaban de una hospitalización prolongada, con una mortalidad del 48% (3). A partir de esto, en 2005 se detectan los primeros casos de transmisión intercontinental en Francia (4) e Israel (5) en pacientes que habían sido ingresados previamente a hospitales de USA, suponiendo que la infección llegó a Europa desde América.

Canadá detecta por primera vez *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en 2008 (6), posteriormente se inician reportes en pacientes con antecedentes de viajar a USA (7) y Grecia (8), con una mortalidad del 20% (9). En USA estudios del 2015 han indicado una mortalidad del 28% (10).

En Europa, Grecia e Israel son los países más afectados actualmente por este tipo de infecciones: Israel reportó una prevalencia aproximada de 41,9 casos por 100.000 pacientes día y una mortalidad del 50% en 2006 (11). Grecia se relacionó por primera vez con este tipo de infecciones en el 2007 (3), tras lo cual hubo un brote que se diseminó por todo el país, alcanzando una mortalidad del 34% (12).

Otros países europeos en donde se han reportado *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas son: Reino Unido en 2007 (13), España en 2009 (14), e Italia en 2008 (3), donde existió una mortalidad del 41,6% (15).

¹ Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology.



En el continente asiático, China reporta por primera vez *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en 2004 (16), tras lo cual se inició una propagación por todo el este del país; India describe su primer caso en 2007. La mortalidad presentada se asemeja a la europea (3).

En Australia y Nueva Zelanda se han reportado menos de 100 casos de bacterias productoras de carbapenemasas, la mayoría de ellos han sido pacientes transferidos desde países donde esta infección es endémica (3).

A nivel regional, la primera detección de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas ocurrió en Colombia en 2005 (17) tras lo cual, en 2008 ocurrió el primer brote de *K. pneumoniae* productora de KPC-3 a raíz de un paciente proveniente de Israel, con una mortalidad del 63% (18).

En Argentina se reportó por primera vez este tipo de bacterias en 2006 (19), pero no fue hasta el 2010 que ocurrió el brote más grande del país con una mortalidad del 59% (20). El primer caso de Brasil se describe en 2006 (21), posteriormente la bacteria se propagó por todo el país, demostrándose la presencia de la misma en aguas residuales de diversos hospitales, por lo que actualmente se la considera endémica (22) y sus infecciones reportan una mortalidad del 50% (23).

En Ecuador, el primer reporte de infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas ocurrió el 10 de octubre del 2010, en un paciente proveniente de la ciudad de Azogues que fue intervenido para removerle un glioblastoma (24), a partir de este caso empezaron a detectarse este tipo de infecciones en varios hospitales de las diferentes provincias, sin que se disponga de datos estadísticos fiables a la actualidad. Por ello este estudio pretende contestar la siguiente pregunta: *¿Cuál es la frecuencia de infecciones y tasa y de mortalidad por Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas en pacientes hospitalizados del Hospital Vicente Corral Moscoso?*



Varios autores han tratado de determinar las características clínicas predisponentes que se asocian a una mayor probabilidad de infectarse por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas con el fin de emplear medidas de prevención, entre los principales se encuentran: Estadía hospitalaria previa (25), ingreso previo a la Unidad de Cuidados Intensivos (23), presencia de dispositivos invasivos y antibioticoterapia previa (26). Otros autores (27) y organismos para el control de enfermedades infecciosas (28) (29) han intentado establecer medidas hospitalarias para disminuir la aparición y gravedad de este tipo de infecciones, no obstante, ninguno de estos intentos han sido suficientes: las infecciones por este tipo de bacterias siguen presentándose sin importar las medidas que se adopten y con una alta mortalidad.

La ausencia de un tratamiento óptimo es uno de los problemas más serios de este tipo de infecciones, esto se refleja en las muy diversas recomendaciones terapéuticas actuales: Esquemas que contengan colistina, tigeciclina, fosfomicina (30), terapia combinada de meropenem/daptomicina (31); uso de ertapenem/meropenem (10), ceftazidima/avibactam (32), y cefepime/amoxicilina + ácido clavulánico (33) en caso de fracaso terapéutico, entre otros. Sin embargo, ninguna de las recomendaciones terapéuticas que se han emitido han sido lo suficientemente efectivas al momento de enfrentar este tipo de infecciones.



1.3 JUSTIFICACIÓN

Este proyecto de investigación se realizó con la finalidad de suplir la falta de datos estadísticos sobre infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Vicente Corral Moscoso, haciendo énfasis en su frecuencia de aparición y tasa de mortalidad, lo mismo que permitió reflejar la importancia y problemática que estas infecciones representan para los usuarios del Hospital Vicente Corral Moscoso, considerando que este es un centro de salud de referencia a nivel regional.

Los resultados obtenidos en este estudio pretenden sentar las bases para la realización de investigaciones futuras, que permitan elaborar guías de manejo que incluyan los posibles esquemas terapéuticos y medidas hospitalarias que se podrían utilizar para el control de estas infecciones; todo esto basado en la realidad del Hospital Vicente Corral Moscoso, con lo que se lograrán avances en la medicina ecuatoriana y se mejorará el servicio médico que se brinda a los pacientes con esta condición clínica.

CAPITULO II

2.1 FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1.1 Antecedentes

Tras el descubrimiento de la penicilina, y como lo reseña el estudio realizado por Rapp et al. (34), se empezaron a reportar los primeros casos de penicilinasas en la década de 1940, enzimas con la capacidad de hidrolizar a las penicilinas volviéndolas inútiles, posteriormente y con el desarrollo de las aminopenicilinas, se reporta en 1965 la primera β -lactamasa capaz de hidrolizar este grupo, fue producida por una *E. coli* y se la denominó TEM-1 (las tres primeras letras del nombre del paciente: Temoniera); lo propio ocurrió con las penicilinas antiestafilocócicas y la producción de oxacilinasas. La aparición de nuevas β -lactamasas (SHV-1, SHV-2) despertó la necesidad de nuevos antibióticos, pues las tasas de mortalidad y fracaso terapéutico por dichas infecciones estaban en ascenso, así se desarrollan las cefalosporinas y su abuso no se hizo esperar, apareciendo los primeros reportes de BLEE² en 1983.

En 1976 aparecen los carbapenémicos, que supusieron el último escalón para el tratamiento de infecciones difíciles, su uso se generalizó y no tardaron en presentarse las primeras bacterias resistentes: en 1994, Takahashi et al. (35) reportan el primer caso de *Acinetobacter baumannii* productora de MBLs y oxacilinasas en el Hospital Gunma de Japón; posteriormente en 1996, y como lo describen Munoz-Price et al. (3), se identifica la primera cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-1 en Carolina de Norte (USA) por medio del proyecto ICARE (2), que hidrolizaba las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos e inhibidores de β -lactamasas.

Este primer caso inició una cadena de reportes, primero a nivel local y posteriormente a nivel internacional: 2005 el primer caso de transmisión intercontinental en Francia, a partir de un paciente que había sido admitido 3 meses antes en un hospital de Nueva York (4); 2006 se reporta el primer brote

² Betalactamasas de espectro extendido.



hospitalario en Israel a partir de una cepa aparentemente importada de USA (5). En Ecuador, el primer caso fue reportado en 2010 por Iñiguez y Zurita et al. (24), en la ciudad de Azogues, en donde se detectó una *Klebsiella pneumoniae* productora de KPS-2 y tras lo cual empezaron a detectarse casos en las principales ciudades del país.

2.1.2 Generalidades

Como lo mencionan Donnenberg (36), Russo TA y Johnson JR (37), las enterobacterias son bacilos gramnegativos de diversos géneros y especies, suelen habitar el tracto gastrointestinal inferior de algunos animales, pero pueden encontrarse en la naturaleza y otros sitios dependiendo de la circunstancia; causan una gran variedad de infecciones que pueden presentarse a manera de brotes o de forma esporádica, tanto a nivel comunitario como hospitalario, y que pueden requerir terapia antibiótica o solamente medidas de sostén. Presentan varios factores de virulencia, entre los cuales resaltaremos la capacidad genética de desarrollar mecanismos de resistencia frente a antibióticos y compartir dicha información por medio de plásmidos o transposones, lo cual supone un medio efectivo para la diseminación de dichos mecanismos entre bacterias tanto del mismo o distinto género (38).

Bagley (39) describió ya en 1985 que los mecanismos de resistencia bacteriana son fenómenos biológicos naturales que permitían a las bacterias sobrevivir en su medio ambiente al ataque de diversa microflora, con la finalidad de defender sus nichos ecológicos al evitar, expeler, negar, destruir o resistir compuestos liberados por bacterias, que son similares a los compuestos de los antibióticos que se usan en la actualidad.

Pendleton et al. (40) resaltan que el uso indiscriminado de antibióticos o la administración de dosis subterapéuticas generan un fenómeno de presión negativa, donde solo las bacterias con expresión de mecanismos de resistencia son capaces de sobrevivir; estas serían las principales causas que han favorecido el desarrollo y esparcimiento de los mismos.



2.1.3 Importancia del Género *Klebsiella*

Pitout et al. (41) indican en su estudio que, de todos los géneros y especies incluidos en las enterobacterias, el género *Klebsiella* es uno de los mayores contribuyentes al desarrollo y esparcimiento de mecanismos de resistencia bacteriana: fue en la cepa ST258 donde se describieron la mayoría de genes de resistencia bacteriana “nuevos para la época”, ya que tardarían dos décadas en reportarse estos mecanismos en otras bacterias gramnegativas: en 1997 se detectó por primera vez en *K. pneumoniae* el gen bla_{KPC}, que media la producción de un tipo carbapenemasas que lleva el nombre del género en inglés, “KPC” (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*); posteriormente se reportaron casos de otras bacterias gramnegativas productoras de una enzima idéntica, confirmando el origen de la misma en el género *Klebsiella* y su transmisión.

Las características genéticas del género *Klebsiella* permiten el desarrollo de un amplio abanico de mecanismos de resistencia, esto se demuestra en el estudio de Wyres et al. (42), puesto que, al comparar el genoma de las distintas cepas de *Klebsiella*, de los aproximadamente 5500 genes que conforman dicho genoma se detectan menos de 2000 genes en común, por lo que los 3500 genes que restan son “accesorios” y se obtienen a partir de una reserva de más de 30000 secuencias nucleótidas susceptibles a recombinarse, dando origen a funciones metabólicas, transportadores de membrana, mecanismos de resistencia, etc., que son muy variados entre las cepas y que, por medio de plásmidos y transposones, pueden transmitirse e intercambiarse entre bacterias del mismo o diferente género.

Las bacterias de este género habitan en el cuerpo humano como flora normal y en el medio ambiente, estas últimas han sido determinantes en el desarrollo de mecanismos de resistencia bacteriana, tal como lo describió Bagley (39), pues en el afán de defender su nicho ecológico, la presión negativa que ejercen otras bacterias las ha llevado a desarrollar genes de resistencia que son fácilmente transferibles a las bacterias del medio que coloniza al ser humano.



La importancia clínica del género *Klebsiella* es tal que, como lo describen Pendleton et al. (40), forma parte del grupo ESKAPE, los 6 patógenos más importantes y peligrosos en las infecciones nosocomiales reconocidos por el IDSA³, debido a su capacidad para resistir y desarrollar mecanismos que anulan la acción de los antibióticos.

A *Klebsiella* se le debe sumar el hecho de que las cepas que producen KPC son de difícil detección en el laboratorio, siendo muchas veces confundida con una bacteria productora de BLEE, debido a que existe gran heterogeneidad en el fenotipo de los cultivos de *Klebsiella* y su susceptibilidad frente a carbapenem; Rapp et al. (34) describieron que para superar este problema se han desarrollado técnicas de confirmación, como el test de Hodge modificado o PCR, lamentablemente estas técnicas son laboriosas y no suelen estar disponibles en todos los medios.

2.1.4 Impacto de las Infecciones por *Klebsiella pneumoniae* Productora de Carbapenemasas

Según la revisión realizada por Munoz-Price et al. (3), desde el primer reporte de *K. pneumoniae* productora de KPC-1 en 1996-USA (2), se ha observado una diseminación exponencial a nivel mundial de bacterias productoras de carbapenemasas que está poniendo a la medicina actual contra la pared.

Tras la primera detección, se observaron nuevos aislamientos de *K. pneumoniae* productora de KPC-1, perteneciente a la cepa ST258, en Nueva York entre 1997-2001 reportándose una incidencia de 17,8% en hospitalizaciones de larga duración y <5% en hospitalizaciones de corta duración: la mayoría se detectaron luego de las 48 horas de admisión y el foco más común era el urinario. En esa época la mortalidad en pacientes con bacterias productoras de carbapenemasas fue del 48%, del cual el 38% fue específica de la infección (3). Cprek et al. (10) reportaron una mortalidad del 28% en 2015.

³ Infectious Diseases Society of America.



En Canadá se reporta *K. pneumoniae* productora de KPC por primera vez en el 2008 en un paciente con carcinoma de células renales sin antecedente de viajes importantes (6), posteriormente se dieron brotes sucesivos a raíz de pacientes que habían visitado USA (7) y Grecia (8), donde se logró identificar a la cepa ST258 como la principal y la una variante ST512, muy relacionada con la primera (3); se ha reportado una mortalidad del 20% (9).

Villegas et al. (17) fueron los primeros en reportar la detección de *K. pneumoniae* en un hospital latinoamericano, concretamente en el hospital Pablo Tobón Uribe de la ciudad de Medellín-Colombia en 2005, tras lo cual, en 2008, López et al. (18) reportaron en el mismo hospital el primer brote de *K. pneumoniae* productora de KPC-3 mediada por el gen bla_{KPC} de origen cromosómico, a raíz de un paciente proveniente de Israel admitido para un trasplante hepático. Este brote tuvo una mortalidad del 63% (18).

A raíz del brote mencionado, Montúfar-Andrade et al. (43) realizaron un estudio observacional en dicho hospital, desde enero 2008 – enero 2011, que incluyó a 52 pacientes con infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas y donde se vio que las comorbilidades más frecuentes fueron el uso de inmunosupresores (63,5%), cirugía gastrointestinal (42,3%), enfermedad hepática crónica (30,8%) y trasplante de órgano sólido (25%).

De las complicaciones que se presentaron, las más frecuentes fueron la bacteriemia secundaria e insuficiencia renal aguda, ambas con un porcentaje del 51,9%. El tratamiento se lo realizó con tigeciclina o colistina en combinación con quinolonas o carbapenémicos, con una duración de 15,7±7 días y sin demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre los esquemas. La curación se dio en el 55,8% de casos y la mortalidad por todas las causas fue del 48,1%, de la que el 74,1% fue en pacientes con bacteriemia, a diferencia del 20% de individuos sin esta complicación, además se determinó que el 47,5% de los fracasos fueron por falla microbiológica, y que la estancia mayor a 18 días aumenta el riesgo del 2-30% (43).



Vanegas et al. (44) realizaron un estudio entre junio de 2012 y junio de 2014 en 5 hospitales de tercer nivel de la ciudad de Medellín-Colombia, exclusivamente en la población pediátrica, y observaron que de un total de 673 pacientes pediátricos infectados por gram-negativos, 59 estaban infectados por bacterias productoras de carbapenemasas. Del total de casos, el 94,9% habían recibido antibióticos previamente, el 97% fueron clasificados como infección asociada a los cuidados de la salud según la OMS (74,6% tenían antecedentes de hospitalización y 62,7% de cirugía en los últimos 6 meses) y el foco más frecuente fue el urinario, con 45,8%. *K. pneumoniae* fue el agente causal más frecuente, con 47%, su mecanismo de resistencia fue la producción de KPC en el 85,7%. Con una estadía media de 48 días, curaron el 69,1% de pacientes y murieron el 16,4% (12,7% solo mejoraron y un 1,8% pidieron ser separados del estudio).

Hernández-Gómez et al. (45) realizaron un estudio descriptivo en UCIs⁴ de 23 hospitales colombianos pertenecientes al Grupo para el Estudio de la Resistencia Nosocomial durante el período 2009-2012, donde se observó que la incidencia de *K. pneumoniae* aumentó significativamente hasta ser el microorganismo más frecuente en el año 2012: 15% del total de casos, donde el 68,4% fue positivo para KPC; sin embargo, el aislamiento de este microorganismo en sangre disminuyó durante este período al 22,5% en el mismo año. Además, los hallazgos moleculares de las cepas de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemasas corroboraron la presencia y el aumento del gen *bla_{KPC}* durante este periodo.

Luego del primer caso reportado en Argentina por Pasteran et al. (19) en 2006, el estudio de vigilancia SENTRY, realizado en Argentina y Brasil, indicó que ocurrieron reportes aislados hasta el 2009 cuando se dio una diseminación abrupta de la cepa ST258 de *K. pneumoniae* en 30 centros asistenciales en Argentina (46). El nivel máximo de incidencia fue en el año 2010, tal como lo demuestran Córdova et al. (20) en su estudio realizado en el Hospital Dr. Cosme Argerich durante el periodo 2009-2010, donde se observó que los sitios

⁴ Unidades de Cuidados Intensivos.



más comunes de infección fueron: tracto urinario (63%), tracto respiratorio (15%), abdomen (15%) y hueso (4%); la mortalidad global fue del 59% y la atribuible a la infección por *K. pneumoniae* productora de KPC fue del 26% de los casos.

Monteiro et al. (21) reportan en Brasil por primera vez *K. pneumoniae* productora de KPC-2 en 2006 dentro de una UCI, el paciente no presentaba antecedentes epidemiológicos de interés y la cepa predominante fue ST437; posteriormente la bacteria diseminó por el país, encontrándose casos de aislamiento de *K. pneumoniae* productora de KPC-2 en aguas residuales de diversos hospitales (22), por lo que actualmente se la considera endémica en Brasil (3) y sus infecciones reportan una mortalidad del 50% (23).

En Venezuela, Gómez-Gamboa et al. (47) realizaron un estudio durante el periodo 2009-2013 en un hospital de Maracaibo, donde se determinó que la prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas fue del 1,72%; el 75,41% de estas fueron pertenecientes a *K. pneumoniae*, estas cepas fueron altamente resistentes a todos los antibióticos β -lactámicos (>90%).

En un hospital universitario de Maracaibo, Perozo-Mena et al. (48) estudiaron los cultivos de bacteriológicos realizados de rutina a los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos de adultos (UCIA), unidad de cuidados intensivos de pediatría (UCIP), y en el servicio de neonatología (NEO). NEO fue el servicio con el porcentaje más elevado de aislamiento (63,64%), seguido de UCIP (51,06%), y UCIA (45%), sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos valores. Así mismo se observó un marcado patrón de multidrogoresistencia no solo a los β -lactámicos, sino también a otros grupos de antibióticos, y una baja resistencia a tigeciclina y minociclina.

En el Ecuador, Iñiguez y Zurita et al. (24) reportaron el primer caso de *K. pneumoniae* productora de KPC-2 en la ciudad de Azogues, el 8 de octubre del 2010, en un paciente que fue intervenido para remoción de un glioblastoma.



Posterior a esta primera descripción se han reportado varios brotes a nivel de los servicios de infectología, UCI y cirugía en varios hospitales de las principales ciudades del país, con alta mortalidad y morbilidad secundaria a la infección; no obstante, los datos no han sido publicados y son poco fiables.

El estudio más grande llevado a cabo en Latinoamérica fue realizado por Villegas et al. (49) durante el período Julio 2013 - Noviembre 2014 en 11 hospitales de 7 países de la región: Argentina (Hospital de Clínicas José de San Martín), Colombia (Hospital Universitario del Valle Evaristo García E.S.E., Clínica Fundación Valle del Lili y Hospital Universitario San Ignacio), Ecuador (Hospital Vozandes y Hospital de las Fuerzas Armadas de la ciudad de Quito), Guatemala (Hospital Roosevelt), México (Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde), Perú (Hospital Nacional Cayetano Heredia), y Venezuela (Centro Médico de Caracas). De un total de 686 pacientes con bacteriemia, 255 fueron positivos para enterobacterias, y 53 para enterobacterias productoras de carbapenemasas.

De los 255 pacientes con bacteriemia por enterobacterias las más frecuentes fueron *K. pneumoniae* (113,44%), *Escherichia coli* (99, 39%), *Enterobacter spp.* (22, 9%), y *Serratia marcescens* (9,4%); de las que producían carbapenemasas, *K. pneumoniae* fue la más frecuente (73%). Los focos más frecuentes de bacteriemia fueron el tracto urinario (33%), tracto respiratorio (17%), y relacionados con catéter (15%). Los factores de riesgo más comunes fueron cirugía previa e inmunosupresión (49%). La resistencia antibiótica fue mayor para ertapenem (95%), imipenem (74%), y meropenem (78%); la susceptibilidad antibiótica fue mayor para colistina (96%), tigeciclina (79%), y amicacina (78%) (49).

La mortalidad total de los pacientes con bacteriemia por enterobacterias fue del 37%, la de pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas fue del 64%. La mortalidad de los pacientes que recibieron antibioticoterapia activa frente a los que no la recibieron no presentó diferencia estadísticamente significativa, y la de pacientes con monoterapia fue similar a



la de pacientes con terapia combinada; la sobrevivencia fue mayor en pacientes no críticos a las 72h de hospitalización (49).

La revisión realizada por Munoz-Price et al. (3) indica que en Europa se han detectado varios reportes en casi todos los países de la región, en general la cepa más prevalente *K. pneumoniae* es ST258, el mecanismo más común de resistencia es la producción de KPC en sus distintas variedades y generalmente se encuentra ligada al mecanismo de transferencia por transposones; se han detectado este tipo de bacterias en el medio ambiente (reservorios de agua) de todo el continente. En Francia se detectó en 2005 el primer caso de contagio internacional, a partir de un paciente que había sido admitido 3 meses antes en un hospital de Nueva York (4), tras lo cual se detectaron casos de bacterias productoras de carbapenemasas en pacientes transferidos desde Grecia (50), Israel (51) y la India (52).

Reino Unido describe su primer caso en 2007 en pacientes que habían viajado a países donde la infección se considera endémica (13). En Israel se reporta el primer caso en 2005, y la cepa aislada aparentemente fue importada desde USA (5), en 2006 la incidencia fue 41,9 casos por 100.000 pacientes día, con una mortalidad del 50% que se logró reducir luego de planes de contingencia (3). En Italia se reportó un aumento de infecciones producidas por bacterias productoras de carbapenemasas del 1-2% en 2006 a un 30% en 2011, con una mortalidad del 41,6% (15). España describe su primer caso de *K. pneumoniae* productora de KPC en 2009 (14), actualmente la producción de las carbapenemasas OXA-48 y VIM-1 son el principal mecanismo de resistencia (53).

Grecia se relacionó por primera vez con este tipo de infecciones en 2007 (3), a raíz de pacientes que habían sido transferidos a Francia y Suiza y cuyos cultivos eran positivos para *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas. Posteriormente hubo un brote y diseminación por todo el país (12), reportándose para 2009 una mortalidad dentro de 28 días para cualquier causa en pacientes con esta infección del 34%.

Dautzenberg et al. (54) realizaron un estudio observacional en dos UCIs de Grecia, donde analizaron la relación entre la colonización de los pacientes admitidos con bacterias productoras de carbapenemasas y la mortalidad global en dicho servicio. De los 1007 pacientes que habían tenido una estadía superior a 3 días y que fueron incluidos en el estudio, 36 (3.6%) estaban colonizados en la admisión con alguna enterobacteria productora de carbapenemasas y 96 (9.5%) adquirieron este tipo de bacterias durante su estadía. De los 132 casos confirmados de bacterias productoras de carbapenemasas, 125 (94,7%) correspondían a *Klebsiella pneumoniae* (74-56.1% producían KPC, 54-40,9% producían MBLS y 4-3% ambos mecanismos). La mortalidad fue del 29.9%.

Munoz-Price et al. (3) indican que los datos provenientes de Asia son similares a los de Europa, no obstante, el mecanismo de resistencia generalmente se debe a la producción de NDM y OXA-48 además de KPC. China reportó su primer caso en 2004 (16), tras lo cual la bacteria se diseminó por todo el este del país; India describe su primer caso en 2007. La mortalidad presentada se asemeja a la europea (3).

En Australia y Nueva Zelanda los casos reportados se asocian a pacientes que fueron hospitalizados o transferidos desde países donde la infección se considera endémica y representan menos del 1% de casos (3).

2.1.5 Infecciones por *Klebsiella pneumoniae* Productora de Carbapenemasas: Un Problema Global

La diseminación global de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas y su alta prevalencia, tanto en la comunidad como en el ambiente hospitalario, ha provocado que se transforme en un problema de gran magnitud por diferentes motivos; probablemente el de mayor impacto, como lo describen de Maio Carrilho et al. (55) en su revisión, es la alta mortalidad que este tipo de infecciones acarrea: 39-82% dependiendo del centro de salud.

2.1.6 Factores de Riesgo

En los estudios realizados por Borer et al. (26), Correa et al. (23), Londoño Restrepo et al. (25), Meatherall et al. (9) y Montúfar-Andrade et al. (43), sobre infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en diferentes centros hospitalarios, se han señalado diversos factores riesgo asociados a su desarrollo, entre ellos destacan:

- Inmunosupresión: Presencia de diabetes mellitus (26), terapia inmunosupresora, uso crónico de esteroides (23).
- Cirugía en los 90 días previos a la hospitalización (23).
- Estadía hospitalaria previa (25).
- Ingreso previo en la unidad de cuidados intensivos (23) (25).
- Procedimiento invasivo: Cateterismo, traqueotomía (26).
- Presencia de dispositivos invasivos: Uso prolongado de catéter venoso central, presencia de sonda vesical (26) (23).
- Tratamiento con antibióticos en los últimos 90 días, principalmente con penicilinas antipseudomonas y carbapenémicos (26).
- Trasplante de órganos sólidos o de células madres reciente (23).
- Hepatopatía crónica (43).
- Ventilación mecánica (23).
- Tumores sólidos (26).
- Diálisis o enfermedad renal crónica que no necesite de diálisis (23).
- Enfermedad cardiovascular (43).
- Virus de la inmunodeficiencia humana (43).
- Evento cerebro vascular (9).
- Lupus eritematoso sistémico (43).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (43).
- Alcoholismo (43).
- Hepatitis B y C (9).



Además, existen factores de riesgo que se encuentran relacionados directamente con una alta mortalidad secundaria a una infección *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, como lo señalan Correa et al. (23), y que incluyen bacteriemia, elevada puntuación en la escala APACHE II, administración de medicamentos vasopresores, encontrarse en tratamiento de diálisis y retraso en el inicio de tratamiento antibiótico adecuado; sin embargo, y como lo recalcan Montúfar-Andrade et al. (43), al usar dichos factores de riesgo como predictores de mortalidad en pacientes tratados con esquemas terapéuticos similares, no ha existido diferencia estadísticamente significativa entre estos.

2.1.7 Esquemas de Tratamiento para Infecciones por *Klebsiella pneumoniae* Productora de Carbapenemasas

Se carece de un esquema de antibiótico establecido para tratar las infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, sin embargo, anualmente se realizan estudios que valoran la efectividad de los medicamentos utilizados para manejar esta patología.

La revisión realizada por Tängdén et al. (30) en el 2015, concluyó que los esquemas de tratamiento utilizados con mayor eficacia se basan en el análisis de susceptibilidad antibiótica de la bacteria, para ello se utilizan los puntos de corte establecidos por el CLSI⁵ y recomendaron considerar que los resultados terapéuticos varían de acuerdo a la población, al tipo de infección y a la severidad de la misma; también identificaron a las drogas más activas contra este tipo de bacterias: tigeciclina, aminoglucósidos y polimixinas (B y E). A partir de estos resultados se han desarrollado esquemas monoterapéuticos y terapias combinadas.

La colistina (polimixina E) es considerada como el tratamiento estándar para este tipo de infecciones, se recomienda su uso en dosis altas, 9-10 millones UI al día divididas en dos o tres dosis, sin embargo, se prefiere combinarla con otros antibióticos para disminuir los fracasos terapéuticos. La monoterapia con

⁵ Clinical and Laboratory Standards Institute



tigeciclina actualmente es cuestionada debido a la alta mortalidad con las que se relaciona, y está contraindicada en pacientes con ventilación mecánica; al igual que la colistina, se prefiere su uso en dosis altas, 75-100mg cada 12 horas (30).

El uso de aminoglucósidos sólo se recomienda en infecciones del tracto urinario, están completamente contraindicados para el resto de infecciones de este tipo. La monoterapia con fosfomicina no ha sido evaluada en estudios clínicos, pero está contraindicado su uso por la alta probabilidad de desarrollar resistencia bacteriana (30). Basados en los resultados obtenidos por Tängdén y su equipo, Gagetti et al. (31) estudiaron el uso de meropenem y daptomicina en monoterapia, pero no encontraron resultados favorables.

Otros resultados derivados del estudio de Tängdén et al. (30) han sido la identificación de los efectos bactericidas y el sinergismo en terapias combinadas que incluyan colistina, tigeciclina, fosfomicina, aminoglucósidos, carbapenémicos y rifampicina. La colistina es el componente efectivo de estas combinaciones, porque actúa como detergente para aumentar la permeabilidad de la membrana externa de la bacteria y así permitir el paso de los otros antibióticos; las combinaciones más frecuentes incluyen colistina/tigeciclina, colistina/carbapenémico, colistina/aminoglucósido, y carbapenémico/aminoglucósido.

Cuando existe resistencia hacia la colistina se prefiere el uso de fosfomicina, a pesar de no existir la suficiente evidencia científica sobre esta pauta. La terapia combinada con carbapenémicos (colistina/meropenem, colistina/tigeciclina/meropenem, aminoglucósidos/meropenem) sólo puede ser aplicada cuando el MIC⁶ de este fármaco sea igual $\leq 4\text{mg/L}^{-1}$, o inclusive si $\leq 8\text{mg/L}^{-1}$ (30).

El uso de un esquema empírico que incluya colistina, carbapenémicos, o aminoglucósidos, sólo está justificado en casos de pacientes graves y con una

⁶ Concentración inhibitoria mínima.



alta sospecha de infección causada por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas; antes de iniciarlo se debe determinar la resistencia bacteriana local y los factores de riesgo de cada individuo. Es de suma importancia tener presente que, el uso excesivo de estos antibióticos de amplio espectro, es un factor de riesgo para el desarrollo de mecanismos de resistencia bacteriana, infecciones sobreañadidas, enteritis por *Clostridium difficile*, entre otros (30).

Se ha propuesto el régimen terapéutico que incluye colistina/tigeciclina/meropenem debido a su supervivencia relativamente alta de 85.7% (30). Como se mencionó, Gagetti et al. (31) estudiaron la combinación meropenem/daptomicina, administrando meropenem 1000mg tres veces al día y daptomicina 10mg/kg una vez al día; si bien los resultados no han sido favorables para dicho esquema, el uso de daptomicina puede prevenir el desarrollo de resistencia hacia meropenem.

Cprek et al. (10) estudiaron la terapia combinada de dos carbapenémicos, ertapenem/doripenem o ertapenem/meropenem, administrando 1g de ertapenem una vez al día (una hora antes de la administración del segundo fármaco) y 2g de meropenem cada ocho horas o 500mg de doripenem cada ocho horas, respectivamente; este esquema parece útil en los casos de fallo terapéutico de las recomendaciones convencionales.

Camargo et al. (32) reportaron un caso de éxito terapéutico con ceftazidima/avibactam (1000mg/250mg IV cada ocho horas) más ertapenem (1g IV una vez al día), en una mujer de 64 años con bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas luego un trasplante intestinal.

En China, Shujuan et al. (33) realizaron un estudio comparativo entre la terapia clásica de tigeciclina sola o combinada, con un esquema que incluye cefepime (1g cada seis horas) más amoxicilina/ácido clavulánico (1.2g cada seis horas); estos autores concluyeron que esta combinación terapéutica es una buena



alternativa para el tratamiento de este tipo de infecciones debido a su eficacia y bajo costo.

La duración media del tratamiento varía de acuerdo a la terapia que se vaya a utilizar (30), el tiempo promedio es de 10 a 15 días, de acuerdo a los diferentes estudios mencionados (43) (10) (33).

2.1.8 Medidas Hospitalarias

Las medidas que se han adoptado en los hospitales para el control de las infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas fueron establecidas por los CDC⁷ y por la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.

La última actualización de la Guía para el Control de las Enterobacterias Resistentes a Carbapenémicos (28), publicada en noviembre de 2015, y el estudio de Bustos-Moya et al. (27), recomiendan:

- a) Higiene de manos.
- b) Precauciones de contacto.
- c) Educación del personal de salud.
- d) Diminución del uso de dispositivos.
- e) Notificación de los laboratorios dentro de las 4-6 primeras horas.
- f) Tamización inicial y periódica para la identificación de pacientes colonizados e infectados.
- g) Promoción del uso prudente de antibióticos.
- h) Baños con clorhexidina al 2%.
- i) Limpieza del ambiente.

⁷ Centers for Disease Control and Prevention.

CAPITULO III

3.1 OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

3.1.1 Objetivo General

Determinar la frecuencia de las infecciones y la tasa de mortalidad por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, en pacientes hospitalizados del Hospital Vicente Corral Moscoso, durante el periodo enero 2016 – enero 2017.

3.1.2 Objetivos Específicos

1. Determinar la frecuencia de las infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, de acuerdo con la edad, sexo y área hospitalaria de estancia en el Hospital Vicente Corral Moscoso.
2. Determinar la tasa de mortalidad causada por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Vicente Corral Moscoso.
3. Identificar las formas de presentación de las infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Vicente Corral Moscoso.
4. Identificar y describir las condiciones clínicas predisponentes relacionadas con las infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso.
5. Determinar los días de hospitalización de pacientes con infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso.
6. Identificar los esquemas de tratamiento utilizados en las infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Vicente Corral Moscoso.
7. Comparar los antibióticos utilizados en las infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Vicente Corral Moscoso con las recomendaciones internacionales actuales.
8. Determinar el pronóstico de pacientes con infecciones causadas por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso.



CAPITULO IV

4.1 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1.1 Tipo de Estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo descriptivo, a partir de las historias clínicas de pacientes diagnosticados de infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Vicente Corral Moscoso durante el periodo enero 2016 – enero 2017, Cuenca-Ecuador.

4.1.2 Área de Investigación

Servicios de Clínica, Pediatría, Cirugía, Ginecología y Cuidados Intensivos del Hospital Vicente Corral Moscoso, ubicado en la Av. Los Arupos y Av. 12 de abril. Cuenca - Ecuador.

4.2 UNIVERSO Y MUESTRA

4.2.1 Universo de Estudio

Todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de infección por *K. pneumoniae* confirmada por microbiología durante el período enero 2016 – enero 2017 en el Hospital Vicente Corral Moscoso.

4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.3.1 Criterios de Inclusión

- Historias clínicas de pacientes diagnosticados de infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, luego de 48 horas de hospitalización en alguna de las áreas del Hospital Vicente Corral Moscoso, durante el periodo enero 2016 – enero 2017.
- Historias clínicas de pacientes diagnosticados de infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Vicente Corral Moscoso, durante el periodo enero 2016 – enero 2017, que se encuentren completas.

4.3.2 Criterios de Exclusión

- Historias clínicas de pacientes colonizados por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Vicente Corral Moscoso durante el periodo enero 2016 – enero 2017.
- Historias clínicas de pacientes diagnosticados de infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital distinto al Hospital Vicente Corral Moscoso y que hayan sido transferidos para su ingreso en dicho hospital durante el periodo enero 2016 – enero 2017.

4.4 VARIABLES

Ver Anexo 1: Operacionalización de Variables.

4.5 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

4.5.1 Método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo descriptivo, el cual consistió en un diseño de investigación clínica cuyo propósito fue la observación y el registro de los acontecimientos sin intervención alguna en el curso natural del fenómeno a investigar.

4.5.2 Técnicas de Investigación Utilizadas

El proyecto de investigación se realizó mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes diagnosticados de infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas cuyos datos fueron registrados en el formulario.

4.5.3 Instrumentos

El instrumento de esta investigación fue un formulario de recolección de datos (ver Anexo 2: Formulario de Recolección de Datos), el mismo que estuvo dividido en secciones y constó de:

- Instructivo.
- Datos de filiación.
- Servicio de hospitalización.
- Datos clínicos.
- Farmacoterapia utilizada.



- Características microbiológicas.
- Factores de riesgo asociados.

4.6 PROCEDIMIENTO

4.6.1 Autorización

Se obtuvieron los respectivos permisos de las autoridades del Hospital Vicente Corral Moscoso, directora del Departamento de Docencia e Investigación y jefa del Departamento de Estadística.

4.6.2 Capacitación

Previo a la revisión bibliográfica y recolección de datos de las historias clínicas, se recibió la orientación necesaria por parte del director y asesor de este proyecto de investigación, mediante reuniones semanales, para realizar un manejo adecuado de la información obtenida y un llenado correcto del formulario.

4.6.3 Supervisión

El director y asesor de este proyecto de investigación, así como la Comisión de Proyectos e Investigación de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, fueron los encargados de la supervisión del correcto desarrollo metodológico y ético de este proyecto de investigación durante el tiempo planteado en el cronograma.

4.6.4 Control de Calidad de Datos

Mediante reuniones semanales entre los autores, el director y el asesor de este proyecto de investigación, se realizó y comprobó el adecuado llenado de los formularios y el correcto manejo de la información que se obtuvo de las historias clínicas, lo que permitió garantizar la validez y veracidad de los datos obtenidos.



4.7 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Los datos obtenidos fueron ingresados en una base de datos de Microsoft Office Excel y analizado con el software SPSS versión 15.0. Los resultados se presentaron en tablas simples y de doble entrada.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización de este proyecto de investigación se obtuvo el permiso pertinente del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Vicente Corral Moscoso, lo que garantizó el uso ético y la confidencialidad de la información obtenida (ver Anexo 3: Oficio de Aprobación del Proyecto de Investigación).

La información contenida en los formularios y bases digitales será almacenada por los autores, Ernesto Robalino Albán y Yoko Vallejo Vélez, durante 5 años en caso de ser requerida por las autoridades para comprobar su veracidad.

CAPITULO V

5.1 RESULTADOS

5.1.1 Cumplimiento del Estudio

Luego de revisar los reportes de microbiología del Hospital Vicente Corral Moscoso pertenecientes al período enero 2016 – enero 2017, se identificó un total de 51 pacientes con cultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas y, tras analizar las historias clínicas de los mismos aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados, se excluyó a un total de 12 pacientes debido a diagnóstico de colonización por dicha bacteria, haber sido transferidos desde otras casas de salud con diagnóstico previo de este tipo de infecciones, o tener historias clínicas incompletas, quedando 39 casos para su ingreso en la base de datos.

PREVALENCIA DE INFECCIONES POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, 2016/17

$$\frac{\text{Cultivos positivos para } \textit{Klebsiella pneumoniae} \text{ productora de carbapenemasas}}{\text{Total de cultivos positivos}} \times 100$$

$$\frac{39}{3969} \times 100 = 0,98\%$$

Fuente: Base de datos y reporte estadístico de pruebas procesadas por el laboratorio del Hospital Vicente Corral Moscoso.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

La prevalencia de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Vicente Corral Moscoso, durante el periodo enero 2016 – enero 2017, fue de 0,98%.

TASA DE MORTALIDAD DE 39 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, 2016/17

$$\frac{\text{Número de fallecidos por infección por } Klebsiella pneumoniae}{\text{Número de pacientes con infección por } Klebsiella pneumoniae} \times 100$$

$$\frac{21}{39} \times 100 = 0,54 \times 100$$

Fuente: Base de datos.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

La tasa de mortalidad de pacientes con diagnóstico de infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Vicente Corral Moscoso, durante el periodo enero 2016 – enero 2017, fue de 54 por cada 100 pacientes con este diagnóstico.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE 39 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, SEGÚN: SEXO, 2016/17

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	23	59,0
Masculino	16	41,0
Total	39	100,0

Fuente: Base de datos.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

Luego de la revisión de historias clínicas de pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas se encontró que la frecuencia fue mayor en el sexo femenino con 23 casos (59,0%).

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE 39 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, SEGÚN: EDAD, 2016/17

Edad*	Frecuencia	Porcentaje
Niñez (0-9 años)	2	5,1
Adolescencia (10-19 años)	1	2,6
Adulto joven (20-39 años)	4	10,3
Adulto (40-64 años)	13	33,3
Adulto mayor (>65 años)	19	48,7
Total	39	100,0

Fuente: Base de datos.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

*Clasificación de ciclos de vida tomada del Manual del Modelo de Atención Integral de Salud, 2013, página 62.

En cuanto a la edad de los pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas se aprecia que la mayoría de casos ocurrieron en el grupo etario “Adulto mayor”, que comprende a todos los pacientes mayores a 65 años, con un total de 19 pacientes (48,7%). Siguiendo un orden de frecuencia descendente, en segundo lugar, se ubica el grupo “Adulto”, que incluye a los pacientes que se encuentran entre 40-64 años, con un total de 13 pacientes (33,3%), y el tercer lugar lo ocupa el grupo “Adulto joven”, 20-39 años, con 4 pacientes (10,3%).

TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE 39 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, SEGÚN: ÁREA HOSPITALARIA DE DETECCIÓN, 2016/17

Área hospitalaria de detección	Frecuencia	Porcentaje
Clínica	19	48,7
Cirugía	5	12,8
Trauma	2	5,1
Unidad de cuidados intensivos	11	28,3
Pediatría	2	5,1
Total	39	100,0

Fuente: Base de datos.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

Respecto al área hospitalaria de detección, se puede observar que aproximadamente la mitad de los casos, 19 pacientes (48,7%), fueron reportados en el servicio de Clínica, siendo este seguido por la Unidad de cuidados intensivos con un total de 11 pacientes (28,3%). En tercer puesto se encontró el área de Cirugía con 5 pacientes (12,8%).

TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DE 39 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, SEGÚN: MUERTE, 2016/17

Muerte	Frecuencia	Porcentaje
Si	21	53,8
No	18	46,2
Total	39	100,0

Fuente: Base de datos.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

Del total de 39 pacientes que se incluyeron en este estudio, 21 fallecieron, representando al 53,8%, y 18 tuvieron una resolución de la infección, siendo esto el 46,2%.

TABLA 5. DISTRIBUCIÓN DE 39 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, SEGÚN: SITIO INICIAL DE DETECCIÓN, 2016/17

Sitio inicial de detección	Frecuencia	Porcentaje
Hueso	1	2,6
Secreción de herida	5	12,8
Secreciones respiratorias	15	38,5
Sangre	2	5,1
Secreción de úlcera	5	12,8
Orina	5	12,8
Líquido peritoneal	2	5,1
Punta de catéter	3	7,7
Secreción vaginal	1	2,6
Total	39	100,0

Fuente: Base de datos.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

La detección inicial de la infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas del total de casos fue reportada en los siguientes sitios en orden de frecuencia: secreciones respiratorias 15 (38,5%), secreción de úlcera, secreción de herida y en orina 5 (12,8%) cada uno.

TABLA 6. DISTRIBUCIÓN DE 39 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, SEGÚN: *PRESENCIA DE CONDICIONES CLÍNICAS PREDISPONENTES*, 2016/17

Presencia de condiciones clínicas predisponentes	Frecuencia	Porcentaje
Si	39	100,0
No	0	0,0
Total	39	100,0

Fuente: Base de datos.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

En esta tabla podemos observar que los 39 (100,0%) pacientes que ingresaron al estudio presentaron por lo menos una condición clínica predisponente para desarrollar una infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, según se ha descrito en la literatura.

TABLA 7. DISTRIBUCIÓN DE 39 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, SEGÚN: *CONDICIONES CLÍNICAS PREDISPONENTES*, 2016/17

Condiciones clínicas predisponentes	Frecuencia (n=39)	Porcentaje
Estadía hospitalaria previa	17	43,6
Terapia antibiótica previa	17	43,6
Ingreso a unidad de cuidados intensivos previo	6	15,4
Terapia inmunosupresora	1	2,6
Enfermedad renal crónica que no necesita diálisis	4	10,3
Evento cerebro vascular	7	17,9
Virus de la inmunodeficiencia humana	1	2,6
Enfermedad cardiovascular	17	43,6
Procedimiento invasivo previo	14	35,9
Dispositivo invasivo	39	100,0
Ventilación mecánica	21	53,8
Diálisis	3	7,7
Hepatopatía crónica	2	5,1
Tumores sólidos	5	12,8
Alcoholismo	4	10,3

Fuente: Base de datos.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

Las condiciones clínicas presentadas en esta tabla son consideradas como factores de riesgo para que un paciente se infecte por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, como lo mencionan Borer et al. (26), Correa et al. (23), Londoño Restrepo et al. (25), Meatherall et al. (9) y Montúfar-Andrade et al. (43) en sus estudios. Se encontraron en orden de frecuencia descendente los siguientes: 39 (100,0%) pacientes portaron un dispositivo invasivo, el 21 (53,8%) pacientes tuvieron ventilación mecánica, 17 (43,6%) pacientes tuvieron un ingreso hospitalario previo, padecía una enfermedad cardiovascular y recibió terapia antibiótica previa respectivamente, y 14 (35,9%) pacientes tuvieron un procedimiento invasivo previo.

TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DE 39 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, SEGÚN: *DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN*, 2016/17

Días de hospitalización	Frecuencia	Porcentaje
< 30 días	13	33,3
31 a 90 días	22	56,4
91 a 150 días	4	10,3
Total	39	100,0

Fuente: Base de datos.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

De los 39 pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, 22 (56,4%) tuvieron una estadía hospitalaria de 31 a 90 días, 13 (33,3%) estuvieron ingresados menos de 30 días y 4 (10,3%) de 91 a 150 días.

TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE 39 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, SEGÚN: *INTERCONSULTA CON SERVICIO DE INFECTOLOGÍA*, 2016/17

Interconsulta con servicio de infectología	Frecuencia	Porcentaje
Si	27	69,2
No	12	30,8
Total	39	100,0

Fuente: Base de datos.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

De los 39 pacientes diagnosticados con infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, 27 (69,2%) tuvieron interconsulta con el servicio de infectología para determinar el esquema antibiótico a utilizar en este tipo de infección.



TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DE 27 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO QUE INTERCONSULTARON AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA, SEGÚN: *ESQUEMA UTILIZADO PARA INFECCIONES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS, 2016/17*

Esquema utilizado para infecciones por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasas	Frecuencia	Porcentaje
Colistina	4	14,8
Colistina + asociados*	6	22,2
Colistina + tigeciclina	5	18,5
Colistina + fosfomicina	1	3,7
Colistina + fosfomicina + asociados	3	11,1
Tigeciclina + asociados	1	3,7
Tigeciclina + fosfomicina	1	3,7
Tigeciclina + fosfomicina + asociados	2	7,4
Colistina + tigeciclina + fosfomicina	1	3,7
Colistina + tigeciclina + fosfomicina + asociados	3	11,1
Total	27	100,0

Fuente: Base de datos.

Elaboración: Ernesto Robalino, Yoko Vallejo.

*Se refiere al uso de cualquier antibiótico diferente a colistina, tigeciclina o fosfomicina.

El esquema más utilizado para infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas luego de la interconsulta con infectología fue el de “colistina y asociados” con un total de 6 (22,2%) casos. En segundo lugar, se encuentra “colistina + tigeciclina” con 5 (18,5%). En tercer punto está el uso de colistina sola con 4 (14,8%). El cuarto lugar está ocupado por los esquemas “colistina + fosfomicina + asociados” y “colistina + tigeciclina + fosfomicina + asociados” con 3 (11,1%) casos cada uno respectivamente. Este es seguido por la combinación “tigeciclina + fosfomicina + asociados” con 2 (7,4%). Y finalmente los esquemas “colistina + fosfomicina”, “tigeciclina + asociados”, “tigeciclina + fosfomicina” y “colistina + tigeciclina + fosfomicina” fueron administrados a 1 (3,7%) caso cada uno respectivamente.



El estudio de Montúfar-Andrade et al. (43) indica que se administró tigeciclina con otros antibióticos en el 52,9%, colistina con otros antibióticos en el 32,7% y tigeciclina + colistina en el 15,4%. En el estudio de Córdova et al. (20) se administró colistina en el 74,0%, tigeciclina en el 4,0% y tigeciclina + colistina en el 22,0%. En el estudio de Tumbarello et al. (15) administraron colistina + tigeciclina en el 18,4%, y colistina + tigeciclina + otros en el 12,8%. La variabilidad en el esquema de tratamiento utilizado puede ser consecuencia de la falta de protocolos terapéuticos que se muestren óptimos para tratar a estos pacientes, sin embargo, los diferentes fármacos empleados coinciden con las recomendaciones internacionales descritas para el manejo de estas infecciones.



CAPITULO VI

6.1 DISCUSIÓN

Tras haber revisado las historias clínicas de pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, encontramos que varias de estas presentaban errores en su llenado: datos incompletos, hojas perdidas, un mal registro del tiempo de uso de los antibióticos y del tiempo de hospitalización, omisiones en las prescripciones y demoras en realizar la interconsulta con el servicio de infectología o simplemente no realizarla a pesar de los resultados del cultivo.

En muy pocas historias clínicas se encontró especificado en las notas de evolución la presencia o ausencia de dispositivos invasivos, siendo necesario referirse a las hojas de enfermería o a la prescripción médica para obtener dicha información; todos estos factores obligaron a la exclusión de pacientes del grupo de estudio, dificultando la obtención de los datos para la realización de este proyecto de investigación.

En un inicio se plantearon distintas variables en la matriz de operacionalización de las mismas, pero durante el transcurso de la investigación, se vio la necesidad de omitir algunas de ellas ya que no resultaron útiles; además se decidió cambiar el nombre de la variable “Factores de Riesgo” por “Condiciones Clínicas Predisponentes”, ya que se ajustó mejor a la metodología de este estudio. Debido a estos cambios se tuvo que modificar el formulario de recolección de datos y el objetivo específico que pretendía identificar los factores de riesgo presentes en este tipo de infecciones.

Este estudio descriptivo encontró que la prevalencia de estas infecciones, durante el periodo enero 2016 – enero 2017, fue de 0,98%. La frecuencia de las mismas fue mayor en el sexo femenino, con el 59,0%, lo que coincide con el estudio de Córdova et al. (20) donde se halló una frecuencia del 70,0% en el sexo femenino; a diferencia de los estudios de Montúfar-Andrade et al. (43), Correa et al. (23), Meatherall et al. (9), Girometti et al. (56), de Maio Carrilho et al. (55) y Cprek et al. (10), donde la frecuencia fue mayor en el sexo masculino.



La edad promedio de los casos que se incluyeron en esta investigación fue de 60,4 años, que se asemeja a los datos encontrados en los estudios de Correa et al. (23) y Cprek et al. (10) que fueron 59,6 años y 62,5 años respectivamente; mientras que en los estudios de Montúfar-Andrade et al. (43), Córdova et al. (20), Borer et al. (26) y Girometti et al. (56), la edad promedio varió desde los 45,7 años a los 72,5 años. Estos resultados se podrían deber al aumento de las comorbilidades y disminución de la inmunidad en el grupo etario sobre los 60 años, tal como lo describe el estudio de Meatherall et al. (9), en donde se considera factor de riesgo la edad desde los 58,8 a los 81,5 años.

Según el área hospitalaria de detección encontramos que la mayoría de casos se presentaron en el servicio de Clínica con un 48,7%, lo que discrepa con el estudio de Córdova et al. (20) donde la mayoría de casos se reportaron en el servicio de Cirugía General, con 30,0%. Este resultado podría deberse al tipo de patologías por las que son ingresados estos pacientes, en su mayoría de manejo clínico, y a que generalmente en los otros servicios de hospitalización, como la Unidad de Cuidados Intensivos, no se realizan o no se reportan los resultados de los cultivos de detección, siendo estos realizados y reportados cuando los pacientes son transferidos al servicio de Clínica.

La mortalidad en este estudio fue de 53,8%, lo que se aproxima a las cifras reportadas a nivel internacional. En el estudio de Montúfar-Andrade et al (10), la mortalidad fue de 48,1%, en el de Córdova et al. (20) fue del 59,0%, en el de Correa et al. (23) fue de 50,0%, en el de Borer et al. (26) fue de 30,0%, en el de Meatherall et al. (9) fue de 20,0%, en el de Tumbarello et al. (15) fue de 41,6% y en el de Cprek et al. (10) fue de 28,0%. Esto puede confirmar la gravedad de las infecciones por esta clase de bacterias, lo que se sumado a la falta de desarrollo de antibióticos para su manejo, impacta negativamente en la salud pública. No se encontraron estudios para comparar la tasa de mortalidad por este tipo de infecciones, siendo la de este trabajo de 54 por cada 100 pacientes con este diagnóstico.



En cuanto a los sitios de detección, el estudio encontró que el más frecuente fue las secreciones respiratorias, con el 38,5%, seguido por las secreciones de herida, úlcera y orina, con el 12,8% cada uno. Meatherall et al. (9) y Montúfar-Andrade et al. (43) describen que el sitio de infección más frecuente de sus estudios fue la sangre, con un 30,0% y 30,7% respectivamente; en tanto que Córdova et al. (20) y Borer et al. (26) reportan como más frecuente al tracto urinario, con el 63,0% y 57,5% respectivamente. Esto puede deberse al uso de ventilación mecánica, ya descrito como un factor de riesgo en la literatura, a la falta de cambios de posición que provoca la formación de úlceras de presión en pacientes que se mantienen en cama por tiempo prolongado, y al frecuente uso de dispositivos invasivos.

De acuerdo con las condiciones clínicas predisponentes que se mencionan en la literatura como factores de riesgo asociados, este estudio encontró que las más comunes fueron la presencia de dispositivo invasivo en el 100,0% de los casos, ventilación mecánica en el 53,8%, estadía hospitalaria previa, terapia antibiótica previa y enfermedad cardiovascular en el 43,6% cada una respectivamente, y procedimiento invasivo previo en el 35,9%. Montúfar-Andrade et al. (43) reportaron la terapia antibiótica previa en el 100,0% de los casos, y hospitalización previa en la Unidad de Cuidados Intensivos en el 21,2% como más comunes. Correa et al. (23) describen como más comunes a la estadía previa en la Unidad de Cuidados Intensivos y la terapia antibiótica previa, en el 100,0% cada una. Borer et al. (26) mencionan a la antibioticoterapia previa en el 90,0% de los casos, y la ventilación mecánica en el 60,0%. El estudio de Meatherall et al. (9) informa como más frecuentes la presencia de cáncer y enfermedad cardíaca con el 34,0% y 22,0% respectivamente. Cprek et al. (10) señalan en su investigación a la terapia antibiótica en los últimos 90 días, con el 89,0%, y la hospitalización en los últimos 90 días, con el 61,0%, como más frecuentes. Estos resultados pueden ser secundarios al tipo de paciente que adquiere estas infecciones, ya que sus enfermedades de base les generan ingresos hospitalarios repetitivos y estadías prolongadas; en el caso de presentar complicaciones, generalmente requieren



un manejo más agresivo, el mismo que incluye el uso de dispositivos invasivos, múltiples esquemas antibióticos, rotación por diferentes servicios de hospitalización, etc., todo lo cual aumentaría la posibilidad de contraer una infección de este tipo.

De acuerdo con la estancia hospitalaria, el promedio de días que estuvieron ingresados los pacientes con este tipo de infección fue de 43,2 días, dato similar al que reportan Montúfar-Andrade et al. (43) en su estudio donde el promedio fue de 46 días. En el estudio de Meatherall et al. (9) el promedio fue de 11 días y en el de Cprek et al. (10) fue de 31,5 días. La mediana de los días de hospitalización fue de 38 días, semejante a la del estudio de Montúfar-Andrade et al. (43) que fue de 40 días. Esto probablemente se debe a la necesidad de una terapia antibiótica prolongada y las múltiples complicaciones secundarias a este tipo de infección que prolongan la estancia hospitalaria. Además, encontramos que el 56,4% de los casos estuvieron ingresado por un periodo de 31 a 90 días, lo que podría reflejar que la mayoría de los casos estuvieron relacionados con una estancia hospitalaria prolongada, posiblemente por las mismas razones antes mencionadas.

De los 39 casos que se incluyeron en este estudio, el 69,2% tuvo una interconsulta con el servicio de infectología para recibir tratamiento para este tipo de infecciones, lo que contrasta con el estudio de Montúfar-Andrade et al. (43) en el que el tratamiento dirigido se realizó en el 57,7% de los pacientes. Esto podría ser el resultado de una mala comunicación entre los diferentes servicios de hospitalización y la falta de desarrollo de protocolos para el manejo multidisciplinario de este tipo de infecciones en esta casa de salud.

Los esquemas recomendados por el servicio de infectología en este estudio fueron: colistina en el 14,8%, colistina + asociados en el 22,2%, colistina + tigeciclina en el 18,5%, colistina + fosfomicina en el 3,7%, colistina + fosfomicina + asociados en el 11,1%, tigeciclina + asociados en el 3,7%, tigeciclina + fosfomicina en el 3,7%, tigeciclina + fosfomicina + asociados en el 7,4%, colistina + tigeciclina + fosfomicina en el 3,7%, colistina + tigeciclina +



fosfomicina + asociados en el 11,1%. El estudio de Montúfar-Andrade et al. (43) indica que se administró tigeciclina con otros antibióticos en el 52,9%, colistina con otros antibióticos en el 32,7% y tigeciclina + colistina en el 15,4%. En el estudio de Córdova et al. (20) se administró colistina en el 74,0%, tigeciclina en el 4,0% y tigeciclina + colistina en el 22,0%. En el estudio de Tumbarello et al. (15) administraron colistina + tigeciclina en el 18,4%, y colistina + tigeciclina + otros en el 12,8%. La variabilidad en el esquema de tratamiento utilizado puede ser consecuencia de la falta de protocolos terapéuticos que se muestren óptimos para tratar a estos pacientes, sin embargo, los diferentes fármacos empleados coinciden con las recomendaciones internacionales descritas para el manejo de estas infecciones.

CAPITULO VII

7.1 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1.1 Conclusiones

1. Los datos obtenidos en el estudio indican que, durante enero de 2016 – enero 2017 en el Hospital Vicente Corral Moscoso, la prevalencia de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas fue de 0,98%; estas infecciones fueron más frecuentes en el sexo femenino, 23 (59,9%) casos, y en los pacientes mayores de 65 años, 19 (48,7%) casos.
2. El área de detección más frecuente fue Clínica, 19 (48,7%) casos, no obstante, es importante mencionar que, durante la revisión de historias clínicas, se pudo constatar que a muchos pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos no se les realizó los cultivos oportunos para el diagnóstico de infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, lo que causó que al momento de ser transferidos al servicio de Clínica y realizárseles los respectivos cultivos, fuesen diagnosticados de este tipo de infecciones, y pasasen a pertenecer al grupo de pacientes con detección en el área de Clínica, siendo esto un sesgo para nuestra investigación.
3. La mortalidad por este tipo de infecciones se reportó en 21 (53,8%) casos, con una tasa de mortalidad de 54 por cada 100 pacientes con este diagnóstico.
4. *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas fue detectada en un inicio, y con mayor frecuencia, en las secreciones respiratorias, 15 (38,5%) casos.
5. Si tomamos en cuenta las condiciones clínicas que predisponen a este tipo de infecciones, y que son consideradas como factores de riesgo para las mismas en la literatura, el 100% presentó alguna de ellas, siendo las más frecuentes la presencia de un dispositivo invasivo, 39 (100,0%) casos, y uso de ventilación mecánica, 21 (53,8%) casos.



6. El tiempo de hospitalización de los pacientes con este tipo de infecciones, en la mayoría de los casos abarcó un periodo entre 31 y 90 días, 22 (56,4%) casos; el promedio y mediana de días de hospitalización fue de 43,2 días y 38 días respectivamente.
7. El servicio de infectología manejó a 27 (69,2%) pacientes con este tipo de infecciones.
8. De los pacientes manejados por el servicio de infectología, 6 (22,2%) recibieron como tratamiento colistina + asociados.
9. El pronóstico de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas es reservado, la alta tasa de mortalidad, a pesar de ser manejados por el servicio de infectología, nos obliga a considerar que, aunque se implementen las medidas terapéuticas recomendadas en la literatura, el 50,0% de estos pacientes fallecerá sin haberse identificado un esquema óptimo de tratamiento hasta el momento. Tomando en cuenta los factores de riesgo mencionados en la literatura, se podrían implementar programas y medidas para disminuir la posibilidad de que un determinado paciente contraiga este tipo de infecciones.

7.1.2 Recomendaciones

Como se mencionó en la discusión, las historias clínicas incompletas fueron un limitante de importancia en este estudio, por lo que se recomienda al personal de salud responsable de estos documentos realizar un adecuado llenado y control sobre la historia clínica, ya que no solo favorecerá a la realización de proyectos de investigación a futuro, sino que permitirá brindar una atención de mejor calidad a cualquier paciente en general.

El hecho de que un paciente se encuentre hospitalizado por más de 31 días puede asociarse a la aparición de este tipo de infecciones, y más aún si este cuenta con alguna condición clínica predisponente para las mismas; por lo que, un mayor cuidado por parte del personal de salud del Hospital Vicente Corral



Moscoso ante un paciente con estas características podría ser beneficioso tanto para este como para el sistema sanitario.

Tanto el área de Clínica como la Unidad de Cuidados Intensivos son los lugares más frecuentes de aislamiento y mortalidad de pacientes con este tipo de infecciones, la socialización de estos resultados por parte de las autoridades correspondientes puede ser útil para que el personal que trabaja en estos servicios utilice medidas de bioseguridad que garanticen la salud, tanto de estos como de los pacientes.

Los sitios de detección más frecuentes de esta bacteria son las secreciones respiratorias, secreciones de herida, secreciones de úlcera y orina; esto puede estar relacionado con el hecho de que la presencia de dispositivos invasivos, la ventilación mecánica y la hospitalización prolongada (por ende, el encamamiento) son muy frecuentes en los pacientes con este tipo de infecciones. Ante un paciente que presenta alguna condición de las antes mencionadas, es necesario que el personal de salud a cargo, tanto médicos como enfermeras, extreme las medidas de bioseguridad para evitar su infección, evalúe diariamente la necesidad de cualquier dispositivo invasivo ya que actúan como puerta de entrada para este y otros tipos de microorganismos, y prevenga la aparición de úlceras por decúbito tomando las medidas necesarias.



CAPITULO VIII

8.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnold R, Thom K, Sharma S, Phillips M, Johnson K, Morgan D. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing Bacteria. The Southern Medical Journal. 2011 Enero; 104(1): p. 40-45.
2. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001 Abril; 45(4): p. 1151-1161.
3. Munoz-Price S, Poirel L, Bonomo R, Schwaber M, Daikos G, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. The Lancet Infectious Diseases. 2013 Septiembre; 13(9): p. 785-796.
4. Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C. Plasmid-Mediated Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* Isolate from France. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005 Octubre; 49(10): p. 4423-4424.
5. Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, Rasheed JK, Srinivasan A, Patel JB, et al. First Report on a Hyperepidemic Clone of KPC-3-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel Genetically Related to a Strain Causing Outbreaks in the United States. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009 Febrero; 53(2): p. 818-820.
6. Pillai DR, Melano R, Rawte P, Lo S, Tijet N, Fuksa M, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase, Canada. Emerging Infectious Diseases. 2009 Mayo; 15(5): p. 827-829.
7. Goldfarb D, Harvey SB, Jessamine K, Jessamine P, Toye B, Desjardins M. Detection of Plasmid-Mediated KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Ottawa, Canada: Evidence of Intrahospital Transmission. Journal of Clinical Microbiology. 2009 Junio; 47(6): p. 1920-1922.
8. Chan WW, Peirano G, Smyth DJ, Pitout JDD. The characteristics of



- Klebsiella pneumoniae* that produce KPC-2 imported from Greece. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2013 Enero; 75(3): p. 317-319.
9. Meatherall BL, Gregson D, Ross T, Pitout JDD, Laupland KB. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. American Journal of Medicine. 2009; 122(9): p. 866-873.
 10. Cprek JB, Gallagher JC. Ertapenem-Containing Double-Carbapenem Therapy for Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016 Enero; 60(1): p. 669 – 673.
 11. Borer A, Saidel-Odes L, Reisenberg K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2009 Octubre; 30(10): p. 972-976.
 12. Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A, Bolikas M, Raftopoulos V, Papahatzaki H, et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). Journal of Infection. 2009 Marzo; 58(3): p. 213-219.
 13. Livermore DM. Fourteen years in resistance. International Journal of Antimicrobial Agents. 2012 Abril; 39(4): p. 283-294.
 14. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, et al. Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2010 Agosto; 65(8): p. 1608-1614.
 15. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. Clinical Infectious Diseases. 2012 Octubre 1; 55(7): p. 943-950.



16. Ze-Qing W, Xiao-Xing D, Yun-Song Y, Ping S, Ya-Gang C, Lan-Juan L. Plasmid-Mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* Isolate from China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007 Febrero; 51(2): p. 763-765.
17. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, López JA, Vallejo M, et al. First Detection of the Plasmid-Mediated Class A Carbapenemase KPC-2 in Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006 Agosto; 50(8): p. 2880-2882.
18. López JA, Correa A, Navon-Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceño DF, et al. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3 producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011 Enero; 17(1): p. 52-56.
19. Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiora R, Rapoport M, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–2, Buenos Aires, Argentina. *Emerging Infectious Diseases*. 2008 Julio; 14(7): p. 1178-1180.
20. 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. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012 Febrero; 30(7): p. 376-379.
21. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009 Enero; 53(1): p. 333-334.
22. Chagas TPG, Seki LM, da Silva DM, Asensi MD. Occurrence of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in hospital wastewater. *The Journal of Hospital Infection*. 2011 Marzo; 77(3): p. 281.
23. Correa L, Valle Martino MD, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Silva CV, et al. A hospital-based matched case–control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infectious Diseases*. 2013 Febrero; 13(80).
24. Iñiguez D, Zurita J, Alcocer I, Ortega D, Gómez AM, Maldonado L. *Klebsiella*



- pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-2: primer reporte en el Ecuador. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. 2012; 37(1-2): p. 39-42.
25. Londoño Restrepo J, Macias Ospina IC, Ochoa Jaramillo FL. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. Infectio, Asociación Colombiana de Infectología. 2016; 20(2): p. 77-83.
 26. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenberk K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant K pneumoniae. American Journal of Infection Control. 2012; 40(5): p. 421-425.
 27. Bustos-Moya G, Josa-Montero D, Perea-Ronco J, Gualtero-Trujillo S, Ortiz-Aroca J, Novoa-Bernal Á, et al. Factores relacionados con el control exitoso de un brote por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-2 en una unidad de cuidado intensivo en Bogotá, Colombia. Infectio. Asociación Colombiana de Infectología. 2016; 20(1): p. 25-32.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated infections. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Online].; 2012 [cited 2017 Marzo 25. Available from: <https://www.ahrq.gov/sites/default/files/publications/files/cretoolkit.pdf>.
 29. Frieden T. Centers for Disease Control and Prevention. [Online].; 2013 [cited 2017 Marzo 26. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
 30. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. Journal of Internal Medicine. 2015 Enero; 277(5): p. 501-512.
 31. Gagetti P, Pasteran F, Martinez MP, Fatouraei M, Gu J, Fernandez R, et al.



- Modeling Meropenem Treatment, Alone and in Combination with Daptomycin, for KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains with Unusually Low Carbapenem MICs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016 Agosto; 60(8): p. 5047-5050.
32. Camargo JF, Simkins J, Beduschi T, Tekin A, Aragon L, Pérez-Cardona A, et al. Successful Treatment of Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015 Octubre; 59(10): p. 5903–5908.
33. Shujuan J, Fangfang L, Xiaoxing D, Zeqing W, Ying F, Xinli M, et al. Cefepime combined with amoxicillin/clavulanic acid: a new choice for the KPC-producing *K. pneumoniae* infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015; 38: p. 108-114.
34. Rapp R, D. P, Urban C. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases in Enterobacteriaceae: History, Evolution and Microbiology Concerns. *Pharmacotherapy*. 2012 Mayo; 32(5): p. 399-407.
35. Takahashi A, Yomoda S, Kobayashi I, Okubo T, Tsunoda M, Iyobe S. Detection of Carbapenemase-Producing *Acinetobacter Baumannii* in a Hospital. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000 Febrero; 38(2): p. 526-529.
36. Donnenberg M. Enterobacteriaceae. In Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Octava ed. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 2640-2655.
37. Russo TA, Johnson JR. Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos. In Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Decimonovena ed. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2016. p. 1031-1033.
38. Hooper D, Shenoy E, Varughese C. Tratamiento y profilaxia de infecciones bacterianas. In Longo D, Kasper D, Jameson L, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 19th ed. México D.F.: McGraw-Hill; 2015. p. 930-946.
39. Bagley S. Habitat Association of *Klebsiella* Species. *Infection Control*. 1985



Febrero; 6(2): p. 52-58.

40. Pendleton J, Gorman S, Gilmore B. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2013 Marzo; 11(3): p. 297-308.
41. Pitout J, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015 Octubre; 59(10): p. 5873-5884.
42. Wyres K, Holt K. *Klebsiella pneumoniae* Population Genomics and Antimicrobial-Resistant Clones. *Trends in Microbiology*. 2016 Diciembre; 24(12): p. 944-956.
43. Montúfar-Andrade FE, Mesa-Navas M, Aguilar-Londoño C, Saldarriaga-Acevedo C, Quiroga-Echeverri A, Builes-Montaño CE, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2016; 20(1): p. 17-24.
44. Vanegas JM, Parra OL, Jiménez JN. Molecular epidemiology of carbapenem resistant gram-negative bacilli from infected pediatric population in tertiary-care hospitals in Medellín, Colombia: an increasing problem. *BMC Infectious Diseases*. 2016 Septiembre; 16(1): p. 463.
45. Hernández-Gómez C, Blanco VM, Mota G, Correa A, Maya JJ, de la Cadena E, et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica*. 2014; 34(1): p. 91-100.
46. Maya JJ, Ruiz SK, Blanco VM, Gotuzzo E, Guzman-Blanco M, Labarca J, et al. Current status of carbapenemases in Latin America. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2013; 11(7): p. 657-667.
47. Gómez-Gamboa L, Perozo-Mena A, Lugo J, Bermúdez-González J, Zabala I, Morales E. Carbapenemasas KPC en Enterobacteriaceae aisladas en un Hospital de Maracaibo, Venezuela. *Kasmera*. 2014; 42(2): p. 89-104.



48. Perozo-Mena A, Castellanos-Gonzalez M, Ling E, Gómez L, Ginestre M, Rincón G. Presencia de carbapenemasa tipo KPC en aislados clínicos de *K. pneumoniae* de pacientes de unidades de cuidados intensivos. *Kasmera*. 2016 Junio; 44(1): p. 44-52.
49. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, et al. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. *PLOS ONE*. 2017 Abril 22; 11(4): p. 1-13.
50. Cuzon G, Naas T, Demachy MC. Plasmid-Mediated Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* Isolate from Greece. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008 Febrero; 52(2): p. 796-797.
51. Petrella S, Ziental-Gelus N, Mayer C, Renard M, Jarlier V, Sougakoff W. Genetic and Structural Insights into the Dissemination Potential of the Extremely Broad-Spectrum Class A β -Lactamase KPC-2 Identified in an *Escherichia coli* Strain and an *Enterobacter cloacae* Strain Isolated from the Same Patient in France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008 Octubre; 52(10): p. 3725-3726.
52. Potron A, Poirel L, Verdavaine D, Nordmann P. Importation of KPC-2-producing *Escherichia coli* from India. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Enero; 67(1): p. 242-243.
53. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014; 32(10): p. 666-670.
54. Dautzenberg MJD, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikos GL, et al. The Association Between Colonization With Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Overall ICU Mortality: An Observational Cohort Study. *Critical Care Medicine*. 2015 Junio; 23(6): p.



1170-1177.

55. de Maio Carrilho CMD, Marques de Oliveira L, Gaudereto J, Perozin JS, Ragassi Urbano M, Camargo CH, et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. BMC Infectious Diseases. 2016 Noviembre; 16(629).
56. Girometti N, Lewis RE, Giannella M, Ambretti S, Bartoletti M, Tedeschi S, et al. *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection Epidemiology and Impact of Inappropriate Empirical Therapy. Medicine. 2014 Octubre; 93(17): p. 298-308.
57. Real Academia Española. DLE: sexo - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario. [Online]. [cited 2017 Julio 23. Available from: <http://dle.rae.es/?id=XlApmpe>.
58. Real Academia Española. DLE: edad - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario. [Online]. [cited 2017 Junio 12. Available from: <http://dle.rae.es/?id=EN8xffh>.
59. Real Academia Española. DLE: ocupación - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario. [Online]. [cited 2017 Julio 12. Available from: <http://dle.rae.es/?id=Qu0oRKT>.
60. Oxford Dictionaries. fecha | Definición de fecha en español de Oxford Dictionaries. [Online]. [cited 2017 Agosto 2. Available from: <https://es.oxforddictionaries.com/definicion/fecha>.
61. Real Academia Española. DLE: diagnóstico - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario. [Online]. [cited 2017 Mayo 30. Available from: <http://dle.rae.es/?id=De9TnL8>.
62. Oxford Dictionaries. hospitalización | Definición de hospitalización en español de Oxford Dictionaries. [Online]. [cited 2017 Agosto 12. Available from: <https://es.oxforddictionaries.com/definicion/hospitalizacion>.
63. Organización Mundial de la Salud. OMS | Factores de riesgo. [Online]. [cited 2017 Septiembre 13. Available from:



- http://www.who.int/topics/risk_factors/es/.
64. Real Academia Española. DLE: comorbilidad - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario. [Online]. [cited 2017 Abril 30. Available from: <http://dle.rae.es/?id=9y1iZbl>.
 65. Pérez Porto J, Gardey A. Definición de quirúrgico - Qué es, Significado y Concepto. [Online].; 2015 [cited 2017 Abril 4. Available from: <http://definicion.de/quirurgico/>.
 66. Martínez Dubois S, Martín Mandujano S. Infección Quirúrgica. In Martínez Dubois S. Cirugía Bases del Conocimiento Quirúrgico y Apoyo en Trauma. Quinta ed. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2013. p. 196.
 67. Real Academia Española. DLE: complicación - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario. [Online]. [cited 2017 Mayo 12. Available from: <http://dle.rae.es/?id=A1gBr5X>.
 68. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. ABC de Dispositivos Médicos. [Online].; 2013 [cited 2017 Agosto 30. Available from: <https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/ABC%20Dispositivos%20Medicos%20INVIMA.pdf>.
 69. Real Academia Española. DLE: cultivo - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario. [Online]. [cited 2017 Mayo 29. Available from: <http://dle.rae.es/?id=Bep4tnp>.
 70. Real Academia Española. DLE: bacteria - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario. [Online]. [cited 2017 Abril 29. Available from: <http://dle.rae.es/?id=4l0hfLH>.
 71. GreenFacts. Glosario: Resistencia bacteriana. [Online]. [cited 2017 Septiembre 21. Available from: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/triclosan/e/s/glosario/pqrs/resistencia-bacteriana.htm.
 72. Real Academia Española. DLE: mortalidad - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario. [Online]. [cited 2017 Junio 21. Available from: <http://dle.rae.es/?id=PsGiidK>.



CAPITULO IX

9.1 ANEXOS

9.1.1 Anexo 1: Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas (57).	Biológica.	Características físicas.	Nominal Dicotómica: - Masculino. - Femenino.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales (58).	Temporal.	Número de años desde el nacimiento.	Numérica, expresado en números de años cumplidos.
Ocupación	Trabajo, empleo, oficio o cuidado que impide emplear el tiempo en otra cosa (59).	Biológica.	Labores efectuadas diariamente.	Nominal, expresado en nombre de la ocupación que ejerce en la actualidad.
Fecha de Ingreso	Tiempo, determinado por el día, el mes y el año (60) en que el paciente fue admitido en el hospital.	Temporal.	Día, mes y año.	Numérica, expresado en día/mes/año.
Diagnóstico de Ingreso	Calificación que da el médico a la enfermedad, según los síntomas del paciente (61), el momento de la admisión hospitalaria.	Clínica.	Historia clínica.	Nominal, expresado con el nombre de diagnóstico con el que paciente fue ingresado.
Servicio de Hospitalización	Área hospitalaria determinada para la internación donde el paciente es ingresado.	Geográfica.	Áreas hospitalarias clasificadas por especialidad.	Nominal: - Clínica: Hombres/Mujeres/Infectología . - Cirugía. - Cuidados Intensivos (UCI). - Gineco-Obstetricia: Ginecología/Maternidad/Centr o Obstétrico. - Neonatología. - Pediatría: Hombres/Mujeres/UCI pediátrico. - Emergencia.
Días de Hospitalización	Período de tiempo que una persona enferma o herida pasa en un hospital hasta obtener el alta médica (62).	Temporal.	Historia clínica.	Numérica, expresado en días.



Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Factores de Riesgo	Rasgos, características o exposiciones que aumenten la probabilidad de adquirir una enfermedad o lesión (63).	Clínica.	Historia clínica.	Nominal: <ul style="list-style-type: none"> - Estadía hospitalaria previa. - Terapia antibiótica en los últimos 90 días. - Antecedente de ingreso a UCI. - Diabetes mellitus. - Terapia inmunosupresora. - Uso crónico de esteroides. - Enfermedad renal crónica que no necesite diálisis. - Enfermedad cardiovascular. - VIH. - ECV. - Procedimiento invasivo previo. - Presencia de dispositivo invasivo. - Ventilación mecánica. - Diálisis. - Hepatopatía crónica. - Tumores sólidos. - LES. - EPOC. - Alcoholismo. - Hepatitis B y C.
Comorbilidades	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas (64).	Clínica.	Historia clínica.	Nominal: <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus. - Insuficiencia renal. - Insuficiencia cardíaca. - Hepatopatía. - Neoplasias. - EPOC. - VIH. - Enfermedad reumatológica.
Tipo de Infección	En relación al lugar y tiempo de adquisición de la infección.	Biológica.	Historia clínica.	Nominal, expresado con el nombre y sitio de la infección.
Procedimiento Quirúrgico	Acción mecánica sobre una estructura anatómica del cuerpo (65).	Procedimiento quirúrgico realizado.	Historia clínica.	Nominal Dicotómica: <ul style="list-style-type: none"> - Si. - No.
Tipo de Procedimiento Quirúrgico	Tipo de acción mecánica que se aplica a una estructura anatómica del cuerpo (65).	Procedimiento quirúrgico realizado.	Historia clínica.	Nominal, expresado con el nombre de la cirugía realizada.



Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Clasificación Bacteriológica de las Heridas Quirúrgicas	Clasificación que hace posible emitir un diagnóstico y pronóstico más fehacientes de las heridas quirúrgicas (66).	Biológica.	Categorías.	Nominal: - Herida limpia. - Herida limpia-contaminada. - Herida contaminada. - Herida sucia.
Complicaciones	Dificultad o enredo de la concurrencia y encuentro de cosas diversas (67).	Clínica.	Historia clínica.	Nominal: - Bacteriemia secundaria. - Sepsis. - Insuficiencia renal aguda. - Coagulación intravascular diseminada. - Disfunción hepática. - Disfunción multiorgánica. - Síndrome de distrés respiratorio agudo. - Ingreso a UCI. - Ventilación mecánica. - Muerte.
Dispositivo Invasivo	Pieza o conjunto de piezas o elementos preparados para realizar una función determinada que generalmente forman parte de un conjunto más complejo, y que penetra parcial o completamente en el interior del cuerpo, bien por un orificio corporal o a través de la superficie corporal (68).	Uso de dispositivos invasivos.	Historia clínica.	Nominal Dicotómica: - Si. - No.
Tipo de Dispositivo Invasivo	Tipo de dispositivo que penetra parcial o completamente en el interior del cuerpo.	Dispositivos invasivos.	Historia clínica.	Nominal: - Catéter. - Sonda. - Tubos endotraqueales - Otros.
Número de Antibióticos Utilizados	Cantidad de antibióticos utilizados en el tratamiento.	Antibióticos.	Historia clínica.	Numérica, expresado en el número exacto de antibióticos utilizados en el tratamiento.
Antibióticos Utilizado Previo al Diagnóstico	Antibiótico o antibióticos utilizados previo a la realización de cultivo y antibiograma, a dosis y frecuencia fija.	Antibióticos.	Historia clínica.	Nominal: - Nombre de antibiótico o antibióticos prescritos. - Dosis, frecuencia. - Duración.



Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Antibióticos Utilizados Luego del Diagnóstico	Antibiótico o antibióticos utilizados en el tratamiento luego de la realización de cultivo.	Antibióticos.	Historia clínica.	Nominal: - Nombre de antibiótico o antibióticos prescritos. - Dosis, frecuencia. - Duración.
Cultivo	Método de obtención de microorganismos, células o tejidos mediante siembras controladas en medios adecuados (69).	Pruebas diagnósticas.	Historia clínica.	Nominal Dicotómica: - Positivo. - Negativo.
Tipo de Cultivo	Clase de método que se utilizó para la obtención de microorganismos.	Biológica.	Historia clínica.	Nominal: - Hemocultivo. - Urocultivo. - Cultivo de secreciones. - Otras.
Bacteria	Microorganismo unicelular sin núcleo diferenciado, algunas cuyas especies descomponen materia orgánica, mientras que otras producen enfermedades (70).	Biológica.	Informe de cultivo.	Nominal: - <i>Klebsiella pneumoniae</i> . - Otras.
Resistencia Bacteriana	La resistencia bacteriana es la capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos o biocidas destinados a eliminarlas o controlarlas (71).	Sensibilidad al antimicrobiano utilizado.	Antibiograma.	Nominal: - Sensible. - Intermedio. - Resistente.
Mortalidad	Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada (72).	Clínica.	Historia clínica.	Numérica, expresado en porcentajes.



9.1.2 Anexo 2: Formulario de Recolección de Datos



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

**Frecuencia de Infecciones y Tasa de Mortalidad por *Klebsiella pneumoniae*
Productora de Carbapenemasas en Pacientes del Hospital Vicente Corral
Moscoso, Cuenca – Ecuador, Enero 2016 – Enero 2017.**

N.º _____

Instrucciones: En base a los datos obtenidos de la Historia Clínica, llenar la información solicitada escribiendo o marcando con una X (según corresponda) en el casillero correspondiente; en caso de no contar con dicha información, dejar el espacio en blanco.

Servicio de Hospitalización	H. Clínica	Fecha	Hora

Sexo: M. <input type="checkbox"/> F. <input type="checkbox"/>	Edad:	Fecha de Ingreso:
Ocupación:	Diagnóstico de Ingreso:	Tipo de Infección:

Comorbilidades: <input type="checkbox"/> 1. DM. 2. IR. 3. IC. 4. Hepatopatía. 5. Neoplasia. 6. EPOC. 7. VIH. 8. Enfermedad reumatológica.	Procedimiento Quirúrgico: Si. <input type="checkbox"/> No. <input type="checkbox"/>	Clasificación Bacteriológica de las Heridas Quirúrgicas: <input type="checkbox"/> 1. Herida limpia. 2. Herida limpia-Contaminada. 3. Herida contaminada. 4. Herida sucia.
	Tipo de Procedimiento Quirúrgico:	



Procedimiento Invasivo: Si. <input type="checkbox"/> No. <input type="checkbox"/>	Complicaciones: <input type="checkbox"/>
Dispositivos Invasivos: <input type="checkbox"/> 1. Catéter. 2. Sonda. 3. Tubos endotraqueales. 4. Otros.	1. Bacteriemia secundaria. 2. Sepsis. 3. Insuficiencia renal aguda. 4. Coagulación intravascular diseminada. 5. Disfunción hepática. 6. Disfunción multiorgánica. 7. Síndrome de distrés respiratorio agudo. 8. Ingreso a UCI. 9. Ventilación mecánica. 10. Muerte.

Antibióticos Utilizados Previo al Diagnóstico:	Antibióticos Utilizados Luego del Diagnóstico:
Fármaco:	Fármaco:
Dosis/Frecuencia:	Dosis/Frecuencia:
Duración:	Duración:
N.º de Antibióticos Utilizados:	N.º de Antibióticos Utilizados:
Fracaso Terapéutico: Si. <input type="checkbox"/> No. <input type="checkbox"/>	Muerte: Si. <input type="checkbox"/> No. <input type="checkbox"/>

Cultivo: Positivo. <input type="checkbox"/> Negativo. <input type="checkbox"/>	Bacteria: <i>K. pneumoniae</i> . <input type="checkbox"/> Otras. <input type="checkbox"/>
--	--



<p>Tipo de Cultivo:</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemocultivo. 2. Urocultivo. 3. Cultivo de Secreciones. 4. Otras. 	<p>Resistencia Bacteriana*:</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente.
---	---

* Categorías tomadas de los reportes de cultivo, de acuerdo con la resistencia a carbapenémicos.

Factores de Riesgo			
Estadía hospitalaria previa.		Procedimiento invasivo previo.	
Terapia antibiótica en los últimos 90 días.		Presencia de dispositivo invasivo.	
Antecedente de ingreso a UCI.		Ventilación mecánica.	
Diabetes Mellitus.		Diálisis.	
Terapia inmunosupresora.		Hepatopatía crónica.	
Uso crónico de esteroides.		Tumores sólidos.	
Enfermedad renal crónica que no necesite diálisis.		LES.	
Enfermedad cardiovascular.		EPOC.	
VIH.		Alcoholismo.	
ECV.		Hepatitis B y C.	

Fecha de Aplicación del Formulario: ____ / ____ / ____

Firma del Investigador(a) Responsable: _____



9.1.3 Anexo 3: Oficio de Aprobación del Proyecto de Investigación

Oficio N° 043-UDI-2016-IM
Cuenca, 08 de mayo de 2017

Licenciada
Adriana Verdugo
PRESIDENTE DE LA COMISIÓN
Presente.-

De mis consideraciones:

Luego de un cordial saludo, informo que el protocolo de proyecto de investigación, titulado "Impacto de las infecciones causadas por klebsiela pneumoniae productora de carbapenemasas en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca-Ecuador, durante el periodo enero 2016-enero 2017." fue analizado por la Comisión de Docencia e Investigación de este centro médico, en reunión ordinaria mantenida el día 02 de mayo del presente año, aprobando su factibilidad con sugerencias.

Por la favorable atención a la presente, anticipamos nuestro sincero agradecimiento.

Atentamente,

HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
UNIDAD DE DOCENCIA
E INVESTIGACION
Dra. Viviana Barros A.

**RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO**

CC. Archivo