



Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

**VRIN** | VICERRECTORADO  
DE INVESTIGACIÓN

**FACULTAD DE MEDICINA “HIPÓLITO UNANUE”**

SITUACION EPIDEMIOLOGICA DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR  
KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE A CARBAPENEMS EN EL HOSPITAL  
NACIONAL HIPOLITO UNANUE DEL 2015 AL 2019

**Línea de investigación:**

**Salud Pública**

Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

**Autor:**

Ascorra Ibarra, Jorge Alcides

**Asesor:**

Aliaga Chávez, Max

(ORCID: 0000-0002-6745-3843)

**Jurado:**

Gallardo Vallejo, Duber Odilon

Méndez Campos, María Adelaida

Méndez Campos, Julia Honorata

**Lima, Perú**

**2024**

### **DEDICATORIA**

A mis padres, quienes siempre me brindaron la mejor educación posible a su alcance y que con virtud supieron guiarme en este largo y sacrificado camino de estudios. Mi eterna gratitud estará siempre con ellos.

### **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Federico Villarreal por haberme acogido en sus aulas de aprendizaje y conocimiento. A mis docentes por su vocación de servicio educativo y ser en muchos casos mis mentores académicos y científicos.

## INDICE

RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	9
I. INTRODUCCION .....	10
1.1. Descripción del problema .....	12
1.2. Formulación del problema .....	13
1.2.1. Problema general .....	13
1.2.2. Problemas específicos .....	13
1.3. Antecedentes .....	14
1.4. Objetivos .....	21
1.4.1. Objetivo general .....	21
1.4.2. Objetivos específicos: .....	22
1.5. Justificación .....	22
1.6. Hipótesis .....	23
II. MARCO TEORICO.....	24
2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación .....	24
III. METODO .....	28
3.1. Tipo de investigación .....	28
3.2. Ámbito temporal y espacial .....	28

3.3.	Variables .....	28
3.4.	Población y muestra .....	29
3.5.	Instrumentos.....	30
3.6.	Procedimientos.....	30
3.7.	Análisis de datos .....	31
3.8.	Consideraciones éticas .....	31
IV.	RESULTADOS.....	32
V.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	53
VI.	CONCLUSIONES .....	62
VII.	RECOMENDACIONES.....	64
VIII.	REFERENCIAS.....	66
IX.	ANEXOS .....	74

**INDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> <i>Características clínicas de los pacientes del estudio.....</i>	34
<b>Tabla 2.</b> <i>Características clínicas de los pacientes según el año de estudio.....</i>	38
<b>Tabla 3.</b> <i>Perfil de sensibilidad antibiótica de las cepas de Klebsiella pneumoniae aisladas....</i>	39
<b>Tabla 4.</b> <i>Perfil de sensibilidad antibiótica de las cepas de Klebsiella pneumoniae aisladas según año.....</i>	40
<b>Tabla 5.</b> <i>Características generales de la población con KPRC.....</i>	42
<b>Tabla 6.</b> <i>Características clínicas de los pacientes con infección por KPRC.....</i>	43
<b>Tabla 7.</b> <i>Tasa de incidencia de infección por KPRC durante los 5 años de estudio.....</i>	45

**INDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> <i>Características generales de la población durante el periodo de estudio</i> .....	32
<b>Figura 2.</b> <i>Diagnósticos de hospitalización</i> .....	35
<b>Figura 3.</b> <i>Origen de las muestras estudiadas</i> .....	36
<b>Figura 4.</b> <i>Presencia de BLEE en cepas de Klebsiella pneumoniae sensibles y resistentes a carbapenems</i> .....	44
<b>Figura 5.</b> <i>Tasa de incidencia de infección por KPRC durante los 5 años de estudio</i> .....	45
<b>Figura 6.</b> <i>Incidencia acumulada de infección por KPRC durante el 2015</i> .....	47
<b>Figura 7.</b> <i>Incidencia acumulada de infección por KPRC durante el 2016</i> .....	48
<b>Figura 8.</b> <i>Incidencia acumulada de infección por KPRC durante el 2017</i> .....	49
<b>Figura 9.</b> <i>Incidencia acumulada de infección por KPRC durante el 2018</i> .....	50
<b>Figura 10.</b> <i>Incidencia acumulada de infección por KPRC durante el 2019</i> .....	51
<b>Figura 11.</b> <i>Prevalencia de infección por KPSC y KPRC durante los 5 años de estudio</i> .....	52

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la incidencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems ha aumentado en los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019. **Método:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo de incidencia; en el servicio de microbiología del Hospital Nacional Hipólito Unanue desde enero del 2015 hasta diciembre del 2019. La muestra de estudio estuvo constituida por 1122 aislamientos de KP procedentes de 954 pacientes hospitalizados en el HNHU dentro del periodo de estudio, de los cuales se observó 320 KPRC y 802 KPSC en los cultivos, mientras que en los pacientes se observó 273 KPRC y 681 KPSC. **Resultados:** La edad promedio de los 273 pacientes con KPRC fue de  $53,56 \pm 19,79$  años, siendo el grupo etario más frecuente el de los pacientes menores de 60 años (59,71%), el sexo femenino fue el que tuvo un mayor porcentaje de pacientes con KPRC (54,21%). La tasa de incidencia de los aislamientos de KPRC en los pacientes, evidencio que el incremento anual constante de los casos estudiados comenzó en el 2015 con 0,10 casos por cada 1000 personas-días, llegando a su máximo valor en el 2018 con 2,55 casos por cada 1000 personas-días, para finalmente decrecer hasta 1,95 casos por cada 1000 personas-días en el 2019. **Conclusión:** Si hubo aumentado la incidencia de aislamientos de KPRC en la población de estudio del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.

**Palabras clave:** *Klebsiella pneumoniae*, resistencia a medicamentos, carbapenémicos, incidencia.



## ABSTRACT

**Objective:** To determine whether the incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates has increased in patients at the Hipólito Unanue National Hospital from 2015 to 2019.

**Method:** An observational, descriptive, longitudinal, retrospective study of incidence was carried out in the microbiology service of the Hipólito Unanue National Hospital from January 2015 to December 2019. The study sample consisted of 1,122 KP isolates from 954 patients hospitalized at the HNHU within the study period, of which 320 KPRC and 802 KPSC were observed in the cultures, while 273 KPRC and 681 KPSC were observed in the patients. **Results:** The average age of the 273 patients with KPRC was  $53.56 \pm 19.79$  years, with the most common age group being patients under 60 years of age (59.71%). The female sex had the highest percentage of patients with KPRC (54.21%). The incidence rate of KPRC isolates in patients showed that the constant annual increase in the cases studied began in 2015 with 0.10 cases per-1000 person-days, reaching its maximum value in 2018 with 2.55. cases per-1000 person-days, to finally decrease to 1.95 cases per-1000 person-days in 2019. **Conclusion:** If the incidence of KPRC isolations increased in the study population of the Hipólito Unanue National Hospital from 2015 to 2019.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*, drug resistance, carbapenems, incidence.

## I. INTRODUCCION

La *Klebsiella pneumoniae* es una bacteria Gram negativa miembro de las Enterobacteriaceae, conocido por ser un patógeno oportunista importante, debido a que puede causar una gran variedad de infecciones, como son la neumonía, bacteriemia, meningitis, infecciones intraabdominales, infección del tracto urinario, infección de sitio quirúrgico y tejidos blandos, entre otras (López y Echeverri, 2010).

Comúnmente, los antibióticos de elección para tratar a las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* son los  $\beta$ -lactámicos. Sin embargo, la resistencia a  $\beta$ -lactámicos en enterobacterias como la *Klebsiella pneumoniae* es ampliamente conocida a nivel mundial y es causada por la producción de las enzimas  $\beta$ -lactamasas (Lipari et al., 2020). Incluso desde el año de 1983, se ha reportado en bacterias Gram negativas, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli*, la existencia de las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (Knothe et al., 1983), que son un grupo de enzimas que generan resistencia a la mayoría de los  $\beta$ -lactámicos, como las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, e incluido a los monobactámicos como el aztreonam, pero con excepción de los carbapenémicos (Avilés et al., 2016).

Los  $\beta$ -lactámicos carbapenémicos o más conocidos como carbapenems son los antibióticos más eficaces y con más amplio espectro de actividad bactericida dentro de los  $\beta$ -lactámicos, son fármacos fiables en regímenes de tratamiento de monoterapia antibiótica y suelen ser útiles para una amplia variedad de infecciones, debido a que poseen una buena penetración en los fluidos corporales sin causar efectos secundarios de importancia. Por tales motivos, se ha generado un aumento significativo de su prescripción médica en las últimas décadas, sobre todo como una línea de antibióticos utilizados frente a la creciente proporción de reportes de infecciones

intrahospitalarias causadas por enterobacterias productoras de BLEE (Lipari et al., 2020; Kizilates et al., 2021).

Sin embargo, en los años noventa apareció un grupo de enzimas conocidas como las carbapenemasas, que hasta la fecha de hoy representan el principal mecanismo de farmacorresistencia contra los carbapenems. Es así que desde 1996, en Carolina del Norte, Estados Unidos (EE.UU), que se realizó el primer aislamiento clínico de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems (KPRC), la cual producía carbapenemasas tipo KPC (Yigit et al., 2001), hasta la actualidad, y debido a la alta movilidad genética en los plásmidos e integrones que presenta esta bacteria, quienes son los responsables de que se haya diseminado con gran facilidad los genes responsables de la síntesis de carbapenemasas a nivel mundial, reportándose brotes de KPRC en países como China, Taiwán, Israel, Tailandia y Arabia Saudita, así como también en la mayoría de países europeos. (Effah et al., 2020; Hirsch y Tam, 2010; Kohler et al., 2017; Restrepo y Arias, 2015; Xu et al., 2017)

La resistencia a los carbapenems por parte de la *Klebsiella pneumoniae* ha surgido como un tema de interés global a causa del aumento de la incidencia que ha venido presentando desde inicios del siglo XXI, inclusive la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado como prioridad crítica a la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos para combatir el creciente problema de salud que están generando este tipo de enterobacterias. (World Health Organization [WHO], 2017) Por tal motivo, se consideró de importancia científica estudiar cual es la situación clínica, epidemiológica y microbiológica de la KPRC en un hospital nacional de Lima, sabiendo que aún es limitada la información sobre esta bacteria multirresistente en nuestro país y que con un mejor conocimiento de la realidad del tema a investigar se puede tomar oportunas decisiones

medicas basadas en la evidencia en miras de contrarrestar el creciente problema de salud ocasionado por la KPRC.

### **1.1. Descripción del problema**

La multirresistencia a los antimicrobianos, como la generada por la KPRC, se ha convertido en una importante amenaza para la salud pública a nivel mundial, porque pone en riesgo directamente la vida de la población que adquiere una infección por este microorganismo. La OMS ha catalogado a bacterias como la KPRC dentro de la lista de “*problemas sanitarios urgentes de dimensión mundial*”, debido a los siguientes criterios: la morbimortalidad generada, el tiempo de hospitalización, la frecuencia de farmacoresistencia, la transmisibilidad entre especies, el nivel de prevención que existe para las infecciones que ocasionan, las opciones terapéuticas existentes, y la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos para su tratamiento. (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2021)

En las dos últimas décadas, la cantidad de aislamientos intrahospitalarios de KPRC ha ido aumentando manifiestamente hasta convertirse en una emergencia sanitaria según los mismos organismos internacionales de la salud (OMS, OPS, CDC, ECDC, etc). Las tasas de incidencia de aislamientos/infecciones por KPRC han tenido un crecimiento preocupante en la mayoría de los países. Por ejemplo, en Europa hay reportes que muestran una incidencia global del 37,5% (14,18% - 60.82), países como Italia experimentaron crecimientos alarmantes en la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo por KPRC desde el 2007 hasta el 2014. (Alicino et al., 2015) En Asia también se pudo ver una realidad muy similar, es así como en Tailandia entre los años 2011 y 2016 se reportó un aumento significativo de la incidencia trimestral de Enterobacterias resistentes a carbapenems (ERC), de las cuales el 70,7% eran cepas de KPRC. (Chotiprasitsakul et al., 2019) Igualmente, en China, país donde se ha realizado un control epidemiológico más

estricto respecto a esta problemática de salud pública, un estudio observacional retrospectivo encontró un incremento considerable de la prevalencia de KPRC de 2,5% en 2008 al 15,8% en 2018. (Hu et al., 2020)

Latinoamérica y el Caribe no son la excepción, debido a que en múltiples estudios se han identificado carbapenemasas pertenecientes a las tres clases moleculares de Ambler, sugiriendo que se han extendido con éxito en toda la región, e incluso se han vuelto endémicas en algunos países como Brasil, Colombia, Argentina y México, pues son los territorios de donde provienen la mayoría de los reportes epidemiológicos de KPRC. (Escandón-Vargas et al., 2016)

Por tal motivo, se consideró de suma importancia estudiar cual es la realidad de la situación epidemiológica de la KPRC en un hospital nacional del Perú, sabiendo que son escasos los reportes hospitalarios sobre esta bacteria multirresistente, y más aún los estudios científicos que aborden sobre su incidencia en el transcurso de los últimos años, pues no se ha evidenciado una adecuada vigilancia epidemiológica de la condición actual en la cual se encuentra el manejo de este brote epidemiológico a nivel nacional y en este caso específico en la ciudad de Lima.

## **1.2. Formulación del problema**

### ***1.2.1. Problema general***

- ¿Ha aumentado la incidencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems en los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019?

### ***1.2.2. Problemas específicos***

- ¿Cuáles son las características generales de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019?
- ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019?

- ¿Cuál es el diagnóstico de hospitalización y el origen de la muestra biológica de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019?
- ¿Cuál es el perfil de sensibilidad antibiótica de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019?
- ¿Cuáles son las características generales de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019?
- ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019?
- ¿Cuál es la incidencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems en los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019?
- ¿Cuál es la prevalencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems en los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019?

### **1.3. Antecedentes**

En un estudio retrospectivo de casos y controles, titulado “*Five-year change of prevalence and risk factors for infection and mortality of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in a tertiary hospital in North China*” realizado en el segundo hospital de la Universidad Médica de Hebe, situado en el norte de China, se llevó a cabo entre los años de 2014 a 2019, tuvo como objetivo identificar la prevalencia y los factores de riesgo para la infección y mortalidad de bacteriemia por KPRC. Se concluyó que la prevalencia y mortalidad de bacteriemia por KPRC están aumentando año tras año, la detección de KP en otros sitios, la hemodialisis, la

broncoscopia, la cirugía previa, el uso de carbapenémicos, el uso de tigeciclina fueron factores de riesgo independientes para bacteremia por KPRC. La hospitalización previa, la hospitalización prolongada, la punción de médula ósea y el uso de inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa fueron factores de riesgo independientes para la muerte en KPRC BSI. (Li et al., 2020)

En una de las primeras revisiones sistemáticas con metaanálisis que se realizaron a nivel mundial sobre la incidencia y prevalencia de colonización de KPRC en pacientes, titulada *“Prevalence and incidence of carbapenem-resistant K. pneumoniae colonization: systematic review and meta-analysis”* la cual incluyó 35 estudios (19 de Asia, 10 de Europa, 4 de América y 2 de África) y 37661 participantes, 32 estudios se usaron para el análisis de la prevalencia y solo 10 para el de incidencia. En todas las investigaciones se usó el hisopado rectal para examinar la presencia de colonización por KPRC en los pacientes. La prevalencia más alta fue reportada en India (22%), seguida de países como China (21%), Egipto (19%), España (16%) y EE. UU. (15%), y la más baja fue reportada en Japón (0.13%). Las tasas medias de colonización oscilaron entre 3,73 y 7,42%, con un  $I^2$  valor del 97,87%. El intervalo predictivo para la prevalencia real de colonización estuvo en el rango de 3% - 9%. Para el caso de la tasa de incidencia, la más alta fue reportada en dos estudios realizados en Grecia (0,73% y 0,45%), seguida de Israel (0,27%), y las tasas de incidencia más bajas fueron las de Corea (0,02%), Kuwait (0,04%) y Tailandia (0,06%). La incidencia de colonización fue del 22,3% (IC 12,74% - 31,87%). El valor predictivo al 95% de la tasa de incidencia real de colonización por KPRC en la población oscilo entre el 13% y el 36%. Con lo que queda demostrado la heterogeneidad presente en la prevalencia e incidencia de los estudios meta analizados. (Tesfa et al., 2022)

En un estudio de casos y controles, titulado *“Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections among ICU admission patients in central China: prevalence and prediction model”*

realizado en la UCI de 6 hospitales de Henan, en el centro de China, desde enero del 2014 hasta diciembre del 2016. Se aisló un total de 507 casos de *Klebsiella pneumoniae*, de los cuales 244 cepas eran KPRC (casos) y 263 cepas eran KPSC (controles). Este estudio tuvo como objetivo investigar la prevalencia y los factores de riesgo de la infección por KPRC en pacientes ingresados en la UCI, y a su vez desarrollar un modelo de predicción confiable de la infección por KPRC. Concluyendo que la tasa de aislamiento de KPRC sigue aumentando y se ha convertido en una amenaza importante para la salud pública, especialmente para aquellos pacientes en UCI. Un modelo de predicción preciso y conveniente para reconocer el riesgo de KPRC puede mejorar la prescripción empírica de antibióticos y disminuir la tasa de fracaso del tratamiento y los efectos adversos de este mismo. Por lo tanto, este modelo debe aplicarse en el cribado de pacientes de UCI con enfermedades infecciosas, ayudando a identificar oportunamente a los pacientes de alto riesgo y de esta manera proporcionar un tratamiento antibiótico preciso para ellos. (Li et al., 2019)

En una revisión sistemática, titulada “*Prevalence of risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in hospitalized patients. Systematic review*” la cual incluyó 14 estudios y 33854 pacientes, de los cuales 883 presentaron aislamientos de KPRC. El mayor porcentaje fueron hombres (62,90%) y la edad promedio fue de 61 años. Los principales factores de riesgo asociados a la presencia de CRKP en los aislamientos de los pacientes del estudio, fueron: hospitalizaciones previas (67,9%), uso previo de inhibidores de  $\beta$ -lactámicos/ $\beta$ -lactamasas (45,49%), uso previo de carbapenems (49,59%), uso de catéter venoso central (44,99%) y estancias previas en la UCI (42,9%). Concluyéndose que, estos mismos factores de riesgo antes mencionados fueron los de mayor prevalencia en la revisión sistemática. (Mejía-Zambrano, 2012)

En una investigación retrospectiva de casos y controles, titulada “*The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Colonization and Infection among Long-Term*



*Acute Care Hospital Residents*” realizada en Pensilvania, EE. UU. durante los años 2008 hasta el 2013, que tuvo como propósito identificar los factores de riesgo de infección o colonización por KPRC en pacientes de hospitales de cuidados intensivos a largo plazo. Un total de 222 pacientes tuvieron cultivos clínicos positivos para *K. pneumoniae* durante el período de estudio, la edad media de los pacientes fue de 69,8 años y el 52% eran mujeres. La mediana de estancia antes de la positividad del cultivo de *K. pneumoniae* fue de 6 días (RIC: 1-19) para los casos y de 4 días (RIC: 1-15) para los controles, respectivamente. Concluye que el trasplante de órganos sólidos o células madre hematopoyéticas, la ventilación mecánica y la incontinencia fecal eran factores de riesgo independientes para la infección o colonización de KPRC. Los pacientes con estos factores de riesgo representan una población que puede beneficiarse de medidas mejoradas de vigilancia de la KPRC, incluso a nivel regional. La exposición reciente a meropenem, vancomicina y metronidazol también se asoció con un mayor riesgo de colonización o infección por KPRC. (Mills et al., 2016)

En un estudio retrospectivo multicéntrico, titulado *“Epidemiology, management, and outcome of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections in hospitals within the same endemic metropolitan area”*, se propuso evaluar las diferencias en epidemiología, manejo y mortalidad de la infección del torrente sanguíneo (BSI) causadas por KPRC en 3 hospitales de Génova, Italia, durante los años de 2013 y 2014. Observándose 213 casos de infección por KPRC, de ellos, 139 (65,3%) ocurrieron en el hospital A, 30 (14,1%) en el hospital B y 44 (20,6%) en el hospital C. La incidencia de KPRC BSI asociada a la atención médica en toda la población del estudio fue de 1,35 episodios por 10.000 pacientes-día. Concluyendo que la mortalidad de KPRC sigue siendo alta. Se detectaron diferencias en la incidencia de BSI causadas por KPRC entre centros de cuidados intensivos dentro de la misma área metropolitana endémica.

Se deben hacer esfuerzos para mejorar la colaboración y coordinación entre los centros de salud, para evitar una mayor difusión de KPRC. La mortalidad a los 15 días de hospitalización fue del 26.2%, es decir de 56 pacientes con infección por KPRC. (Cristina et al., 2018)

En una investigación retrospectiva, titulada *“Trends in the annual incidence of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: a 8-year retrospective study in a large teaching hospital in northern Italy”* realizada en Génova, Italia durante los años 2007 hasta el 2014, que tuvo como objetivo describir la epidemiología de BSI causada por KPRC en un gran hospital universitario en el norte de Italia; en donde se identificaron 511 episodios de infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, 349 de los cuales fueron causados por KPRC (68,3 %). Estos episodios ocurrieron en 327 pacientes, de los cuales 19 tenían infecciones recurrentes (5,8 %). Durante el período de estudio, la incidencia general de infección por KPRC fue de 0,92/10.000 pacientes-día, aumentando de 0,04/10.000 pacientes-día en 2007 a 1,77/10.000 pacientes-día en 2014 ( $p < 0,001$ ). Finalmente, se observó que la mortalidad bruta a los 30 días fue mayor en los pacientes con infección por KPRC que en aquellos con infección por KPSC (36,1 vs. 23,5 %, respectivamente). (Alicino et al., 2015)

En un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, titulado *“Experiencia clínica con infecciones causadas por Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia”* realizado en Medellín, Colombia en un total de 52 pacientes infectados por KPRC desde el 2008 al 2011, tuvo como objetivo describir las características clínicas y la mortalidad en los pacientes hospitalizados con infecciones causadas por KPRC. Concluyendo que la inmunosupresión, la cirugía gastrointestinal, el tratamiento previo con antibióticos y la estancia en UCI son factores frecuentemente presentes en la infección por KPRC y también que la mortalidad es alta a pesar de la terapia antibiótica dirigida,

especialmente en pacientes con bacteriemia, ya que la mortalidad fue de 48,1% y fue significativamente mayor en pacientes con bacteriemia vs sin bacteriemia (74,1 vs 20%;  $p \leq 0,01$ ). No hubo diferencias significativas en mortalidad cuando se comparó uso de tigeciclina vs colistina (45 vs 52%;  $p = 0,609$ ). (Montúfar-Andrade et al., 2016)

En un trabajo de investigación retrospectivo, observacional y descriptivo, titulado “*Caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de bacteriemias producidas por enterobacterias resistentes a carbapenems en un hospital universitario de Córdoba, Argentina*” realizado en Córdoba, Argentina desde el 2015 hasta el 2019, donde se proponía evaluar la caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica de todos los casos de bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems; se analizó a un total de 84 pacientes con bacteriemia por enterobacterias resistentes y sensibles a carbapenems (42 pacientes de cada grupo). Desde el punto de vista microbiológico, el principal agente etiológico de bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenems fue claramente *K. pneumoniae* (83,3%), mientras *Escherichia coli* fue la más frecuentemente aislada entre las sensibles a carbapenems (64,3%). Entre las resistentes a carbapenems, observamos que el 64% eran hombres, la edad media fue de 65 años (14 – 88), 95.2% usos antibióticos previamente, 76.2% estuvo en UTI, 90.5% tenía al menos 1 comorbilidad de importancia, 28.6% tenía más de 2 comorbilidades de importancia, 23.8% eran BLEE positivo y presentaron una mortalidad atribuible del 52.4% de sus casos. (Lipari et al., 2020)

En una investigación observacional, descriptiva, prospectiva, titulada “*Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por Klebsiella pneumoniae productora de KPC en Buenos Aires, Argentina*” que tuvo como objetivo describir las características clínicas y epidemiológicas de un brote nosocomial causado por KPRC en pacientes internados en el Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich” en Córdoba, Argentina en los años 2009 y 2010; donde

se registraron 27 casos de infección por KPRC. Los sitios de infección fueron: tracto urinario (63%), tracto respiratorio (15%), abdomen (15%), sangre (7%) y hueso (4%). Se observaron comorbilidades en todos los pacientes siendo las más frecuentes: diabetes mellitus (30%), neoplasia (23%), cardiopatía (23%) y malnutrición (19%). En todos los casos también se observó la presencia de dispositivos invasivos (sonda vesical: 93%; catéter venoso central: 35%; tubo endotraqueal: 30% y sonda nasogástrica: 15%). Todos los casos recibieron al menos dos antimicrobianos y el 37% de los casos recibieron tres antimicrobianos previo a la infección por KPRC. La mortalidad global fue del 59%, mientras que la mortalidad atribuible a la infección por KPRC fue del 26% de los casos. (Córdova et al., 2012)

En un estudio descriptivo de tipo transversal, titulado “*Colistin resistance in multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae strains at a perinatal maternal institute in Lima, Perú, 2015-2018*” realizado en Lima, Perú, en una muestra de 36 aislados clínicos de KP de diferentes pacientes admitidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal. Dicho estudio tuvo como propósito evaluar los niveles y mecanismos de resistencia a la colistina y a los carbapenémicos en cepas de KP multidrogorresistente aisladas durante el periodo 2015-2018. Se observó que, según el origen de la muestra, se aislaron un 63,9% de cepas de hemocultivos, 25% de secreciones, y 11,1% de coprocultivos. En cuanto a la sensibilidad antimicrobiana, un 78% de las cepas resultaron positivas en la detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), un 13,8% fueron resistentes a la colistina, un aproximado de 25% para imipenem, cloranfenicol, piperacilina-tazobactam y nitrofurantoina; solo en el caso de la amikacina, el valor fue menor a 15% de resistencia antibiótica. (Naomi-Matsuoka et al., 2020)

En una investigación retrospectiva, titulada “*A Comprehensive Characterization of the Emerging Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Clinical Isolates From a Public Hospital*

*in Lima, Peru*” realizada en un hospital público de Lima, cuyo objetivo fue describir las características clínicas, microbiológicas y moleculares de los aislamientos de KPRC. Resultando que la edad media de los 60 pacientes estudiados fue de 55 años, las infecciones más frecuentes fueron las urinarias y respiratorias (35% y 30%, respectivamente) y todos los antibióticos tenían tasas de resistencia bastantes altas, a excepción de la amikacina. Además, se observó un aumento significativo del número de aislamientos de KPRC en el periodo 2015 – 2017. Concluyéndose que, el incremento significativo de casos de KPRC corresponde a uno de los primeros reportes hospitalarios de esta epidemia en el Perú. (Krapp et al., 2018)

En un trabajo de investigación de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo, titulado “*Enterobacterias productoras de carbapenemasas y características demográficas en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2014 – 2018*” realizado en Lima, Perú, en una muestra de 4687 aislamientos de Enterobacterias productoras de carbapenemasas, se tuvo que la especie más frecuente de EPC fue la *Klebsiella pneumoniae* (77,7%), seguida de *Proteus mirabilis* (9,8%), *Escherichia coli* (4,6%), entre otras. La KP mostro menor resistencia frente a Amikacina, doxiciclina y colistina. Concluyéndose en la investigación que la incidencia de EPC en el HNHU fue de 6,5% entre 2014-2018, y presentó variaciones con una tendencia al aumento durante el tiempo de estudio. (Champi, 2021)

## **1.4. Objetivos**

### ***1.4.1. Objetivo general***

- Determinar si la incidencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems ha aumentado en los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.

#### **1.4.2. *Objetivos específicos:***

- Describir las características generales de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.
- Describir las características clínicas de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.
- Identificar el diagnóstico de hospitalización y el origen de la muestra biológica de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.
- Definir el perfil de sensibilidad antibiótica de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.
- Describir las características generales de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.
- Describir las características clínicas de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.
- Calcular la incidencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems en los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.
- Calcular la prevalencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems en los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.

#### **1.5. Justificación**

La resistencia bacteriana a los carbapenems producida por algunos agentes microbianos como es el caso de la *Klebsiella pneumoniae* son causantes de un gran número de infecciones

adquiridas en la comunidad y sobre todo de enfermedades intrahospitalarias, así como el aumento de la tasa de morbimortalidad causada por este patógeno.

En la última década, la *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenem (KPRC) se ha vuelto endémica en varios países del mundo, incluido el Perú, y los brotes de infecciones causadas por este patógeno han alarmado a las entidades sanitarias responsables de todo el mundo. La KPRC se clasifica como prioridad 1, es decir de un nivel crítico en la lista de prioridades de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos contra bacterias resistentes a antibióticos.

Además, debemos de tener en cuenta el aumento de la mortalidad atribuida a las infecciones generadas por la KPRC y los elevados costos hospitalarios que implican el manejo y tratamiento de los pacientes infectados con KPRC, el uso de medicamentos menos disponibles y más costosos, el aumento del tiempo hospitalario, el uso de más exámenes diagnósticos, entre otros gastos; generan un aumento considerable en el costo total que implica la atención en salud de este tipo de infecciones.

Motivo por el cual se plantea la presente investigación como pertinente, en la cual se buscará describir la situación clínica, epidemiológica y microbiológica de los pacientes infectados con KPRC en un hospital de Lima desde el 2015 hasta el 2019.

## **1.6. Hipótesis**

- H1: La incidencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems ha incrementado en los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.
- H0: La incidencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems no ha incrementado en los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.

## II. MARCO TEORICO

### 2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

*Klebsiella pneumoniae* es un bacilo gramnegativo, inmóvil, perteneciente a la familia de las enterobacteriáceas. La especie en cuestión reviste una gran importancia clínica y ha sido objeto de numerosas investigaciones dentro del género *Klebsiella*. La bacteria suele desarrollar una cápsula, que desempeña un papel crucial en la definición de su virulencia. Basándose en sus determinantes antigénicos, la bacteria puede clasificarse en 77 serotipos distintos. La cápsula sirve de barrera protectora para el microbio, impidiendo que sea engullido por las células polimorfonucleares y los agentes bactericidas del suero. También dificulta la activación del complemento, en particular de C3b. (Tesfa et al., 2022)

En la actualidad, los carbapenems presentan la gama de actividad más amplia entre los betalactámicos. De ahí que estas moléculas desempeñen un papel crucial en el tratamiento de las infecciones nosocomiales, en particular las producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Este fenómeno es especialmente evidente en las naciones latinoamericanas, donde se sabe que una proporción significativa de *Klebsiella pneumoniae*, hasta el 34,6%, produce BLEE. En Perú se realizó un estudio en nueve hospitales de Lima, entre ellos el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Los resultados de este estudio revelaron que se determinó que el 75,1% de las cepas de *Klebsiella* obtenidas de hemocultivos entre 2008 y 2009 eran capaces de producir BLEE.

El aumento de la prevalencia de enterobacterias resistentes a los carbapenems es motivo de gran preocupación, ya que agrava la ya limitada gama de opciones terapéuticas accesibles en los centros sanitarios para el tratamiento de las infecciones nosocomiales.



## **Mecanismos de resistencia de las enterobacterias a los carbapenemes**

El desarrollo de resistencia a los carbapenems en las enterobacterias puede atribuirse a dos mecanismos principales:

La membrana externa bacteriana presenta una reducción de las proteínas transmembrana (porinas) cuando hay cefalosporinas (tanto cromosómicas como plasmídicas) o betalactamasas de espectro extendido (BLEE). La primera descripción de este proceso se observó en enterobacterias que producen de forma natural cefalosporinas cromosómicas, como *Enterobacter* spp. y *Serratia* spp. entre otras. Posteriormente, también se demostró en bacterias que producen cefalosporinas plasmídicas, o BLEE, como *K. pneumoniae* y *Escherichia coli*. (Naomi-Matsuoka et al., 2020)

La existencia de carbapenemasas, que son betalactamasas con una elevada capacidad hidrolítica, puede afectar negativamente a la eficacia de casi todos los demás medicamentos betalactámicos.

Las implicaciones clínicas y epidemiológicas de las enterobacterias resistentes a los carbapenemasas por la primera vía siguen siendo en gran medida desconocidas. Sin embargo, existe una amplia documentación mundial sobre la resistencia a las carbapenemasas y sus efectos perjudiciales sobre la terapia antiinfecciosa.

Las carbapenemasas presentes en las enterobacterias se clasifican en cuatro tipos de betalactamasas (A, B, C y D) en función de sus secuencias moleculares, según la clasificación de Ambler.<sup>5</sup> En la actualidad, las carbapenemasas de mayor importancia clínica son las del tipo KPC (clase A), IMP/VIM (clase B) y OXA-48 (clase D). (Mills et al., 2016)

Las carbapenemasas de clase A se caracterizan por su estructura monomérica, formada por 265 a 269 residuos de aminoácidos. Estas enzimas tienen pesos moleculares que oscilan entre 25 y 32 kDa y se distinguen por la presencia de un residuo de serina en su sitio activo, lo que da lugar

a su clasificación como carbapenemasas de serina. Se han documentado varias carbapenemasas pertenecientes a esta categoría, como IMI, SME, NMC, GES y KPC. Los genes cromosómicos codifican las tres primeras, mientras que los plásmidos codifican las dos últimas, lo que facilita su propagación.

Las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae*, pertenecientes al tipo KPC, son las carbapenemasas más prevalentes en todo el mundo. Tienen una actividad hidrolítica sustancial frente a casi todos los antibióticos betalactámicos y sólo se ven obstaculizadas marginalmente por el ácido clavulánico y el tazobactam. Estas carbapenemasas proporcionan diferentes niveles de resistencia a los carbapenems. Dado que a menudo están vinculadas a otros mecanismos de resistencia, las cepas portadoras parecen ser resistentes a varios fármacos, incluidos los betalactámicos y otras familias de antibióticos. (Mills et al., 2016)

La presencia de carbapenemasas KPC se ha detectado principalmente en cepas de *K. pneumoniae* originadas en un entorno hospitalario. Sin embargo, estas enzimas se observan con menos frecuencia en *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp. y *Serratia* spp. y actualmente no se conoce una explicación para esta variación.

La cepa inicial de *K. pneumoniae* capaz de producir KPC fue aislada y descubierta en el estado de Carolina del Norte, Estados Unidos, en el año 1996. En el transcurso de varios años, los genes responsables de la fabricación de esta enzima se distribuyeron ampliamente por todo el mundo, debido a su notable movilidad genética dentro de plásmidos. (Tesfa et al., 2022)

En 2005, Colombia fue el primer país latinoamericano en documentar la aparición de enfermedades causadas por esta bacteria. Posteriormente, Brasil hizo lo propio en 2006, Argentina en 2008, Venezuela en 2011 y Chile en 2012. En varios estudios realizados en América Latina y el Caribe se han identificado carbapenemasas pertenecientes a las tres clases moleculares de

Ambler. Estos hallazgos indican que estas carbapenemasas se han diseminado eficazmente por la región e incluso se han vuelto endémicas en ciertos países, como Brasil, Colombia, Argentina y México. Cabe señalar que estos territorios son las principales fuentes de informes epidemiológicos sobre la KPRC. (Escandón-Vargas et al., 2016)

### III. METODO

#### 3.1. Tipo de investigación

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo de incidencia.

#### 3.2. Ámbito temporal y espacial

El área de estudio del presente trabajo de investigación se llevó a cabo en el servicio de microbiología del Hospital Nacional Hipólito Unanue desde enero del 2015 hasta diciembre del 2019.

#### 3.3. Variables

##### 3.3.1. Características clínicas:

- Sexo: Hombre - mujer.
- Edad: 18 a 59 años -  $\geq$  60 años.
- Antibioticoterapia previa: Sí - No.
- Área de hospitalización: Unidad de Cuidados Intensivos – Otros departamentos (Medicina, Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Infectología, Neumología, etc.)
- Diagnóstico de hospitalización: Neumonía, Infección del Tracto Urinario, Sepsis, Meningitis, Bacteriemia, Politraumatismo, otros.
- Recuento de leucocitos: Leucopenia ( $<3000/\text{mm}^3$ ), Normal ( $3000 - 11000/\text{mm}^3$ ) y Leucocitosis ( $>11000/\text{mm}^3$ )
- Presencia de BLEE: BLEE (+) – BLEE (-).
- Presencia de Carbapenemasas: Positivo – Negativo.

##### 3.3.2. Características epidemiológicas:

- Incidencia: Número de casos nuevos de aislamientos de KPRC reportados durante el año.

- Prevalencia: Número de casos nuevos y antiguos de aislamiento de KPRC reportados durante el año.

### 3.3.3. Características microbiológicas:

- Origen de muestra biológica: Sangre, orina, esputo, secreción bronquial, secreción traqueal, pus, líquido peritoneal, otros.
- Perfil de sensibilidad antibiótica: Antibióticos sensibles y resistentes a la KPRC según la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cada uno de ellos en el antibiograma.

### 3.4. Población y muestra

La población del siguiente trabajo de investigación estuvo constituida por todos los pacientes con infección causada por *Klebsiella pneumoniae* hospitalizados en las diversas áreas del HNHU desde marzo del 2015 hasta diciembre del 2019 que constituyeron un total de 991 pacientes.

Mientras que la muestra por conveniencia censal de estudio estuvo constituida únicamente por los 273 casos de pacientes con infección causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems reportados por el servicio de microbiología del HNHU en el mismo periodo de estudio. Por lo que se entiende que el muestreo a realizar fue no probabilístico por conveniencia, abarcando a la totalidad de casos reportados en el tiempo de estudio. Además, se aplicó a la muestra de estudio los criterios de inclusión y exclusión siguientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes cuyo cultivo de *Klebsiella pneumoniae* resistente o sensible a carbapenems se encuentre en el registro de datos del servicio de microbiología del HNHU.
- Pacientes con historias clínicas completas y legibles para los datos de estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con edad menor de 18 años
- Pacientes con historias clínicas incompletas e ilegibles para los datos de estudio.

### **3.5. Instrumentos**

Para el presente estudio de investigación se elaboró una ficha de recolección de datos para la obtención de la información correspondiente a las variables de estudio de los pacientes con infección causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems, la cual recopiló la información correspondiente a las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de la muestra de estudio. La técnica de estudio utilizada fue el análisis documental el cual consta de la recolección de datos de la información brindada por el servicio de microbiología y las historias clínicas de los pacientes; en base a la ficha de recolección de datos, previamente elaborada.

### **3.6. Procedimientos**

Inicialmente, se obtuvo del servicio de microbiología un listado con el número de todas las historias clínicas pertenecientes a los pacientes con infección causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems dentro del periodo de estudio.

Seguido de ello, con el mencionado listado, se solicitó la entrega de las historias clínicas necesarias al servicio de archivo documentario del HNHU para la recopilación de la información concerniente a las variables sociodemográficas y clínicas en la ficha de recolección de datos.

Por último, se elaboró una base de datos tabulada y codificada con toda la información obtenida en las fichas de recolección de datos en el programa Excel 2019. Para luego ser exportada al programa estadístico STATA versión 15 para el análisis estadístico correspondiente.

### **3.7. Análisis de datos**

En el presente trabajo de investigación para el análisis estadístico de tipo descriptivo de las variables de estudio, se buscó determinar en el caso de las variables de tipo cualitativas las frecuencias absolutas y relativas, mientras que en el caso de variables de tipo cuantitativas las medias de tendencia central y dispersión. La prueba U de Mann-Whitney y la prueba de chi-cuadrado de Pearson se utilizó para comparar las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente, de los datos de referencia de los grupos CRKP y CSKP. Siempre usando un intervalo de confianza del 95% y un p valor  $< 0,05$  como significativamente estadístico.

### **3.8. Consideraciones éticas**

El presente trabajo de investigación fue evaluado por el comité institucional de ética en investigación de la Facultad de Medicina Hipólito Unanue (FMHU) de la Universidad Nacional Federico Villarreal (UNFV) y por el comité de ética en investigación del HNHU. Además, se procuró seguir las normas éticas establecidas para este tipo de estudio dadas por la Asociación (AMM) en la actualización de la declaración de Helsinki del año 2013 y la declaración de Taipei del año 2016, en las cuales se mencionan la total y estricta confidencialidad de los datos extraídos para el estudio y el desarrollo de la investigación únicamente con fines académicos y científicos.

La presente investigación al ser de tipo no experimental, prospectivo y al usar la información conferida en los biobancos del HNHU y de las historias clínicas del servicio de archivo documentario, no requerirá uso de consentimiento informado, debido a que no hubo intervención alguna sobre el paciente o sobre la variable de estudio. Sin embargo, dicha decisión se dejó a valoración del comité de ética revisor pertinente.

#### IV. RESULTADOS

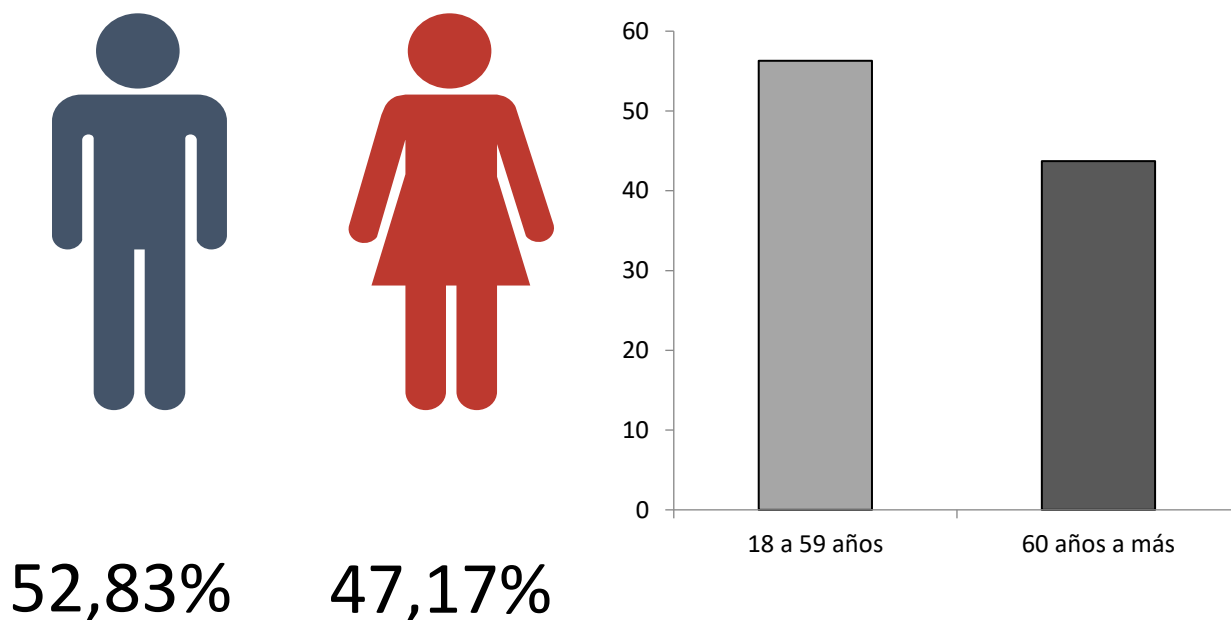
El presente estudio se registraron 1195 aislamientos de KP procedentes de 991 pacientes en el periodo comprendido entre marzo del 2015 hasta diciembre del 2019, de los cuales se eliminaron 73 aislamientos de KP y 37 pacientes infectados por KP de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión planteados. De esta manera se incluyeron en el análisis estadístico a 1122 aislamientos de KP procedentes de 954 pacientes hospitalizados en el HNHU dentro del periodo de estudio, de los cuales se observó 320 KPRC y 802 KPSC en los cultivos, mientras que en los pacientes se observó 273 KPRC y 681 KPSC.

##### *CARACTERISTICAS DE LA POBLACION CON KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

La edad promedio fue de  $54,39 \pm 19,8$  años, siendo mayor la cantidad de pacientes con edades comprendidas entre los 18 a 59 años (56,29%) y el 52,83% de las infecciones por KP en la población de estudio fue en varones. (Figura 1)

**Figura 1**

*Características generales de la población durante el periodo de estudio*





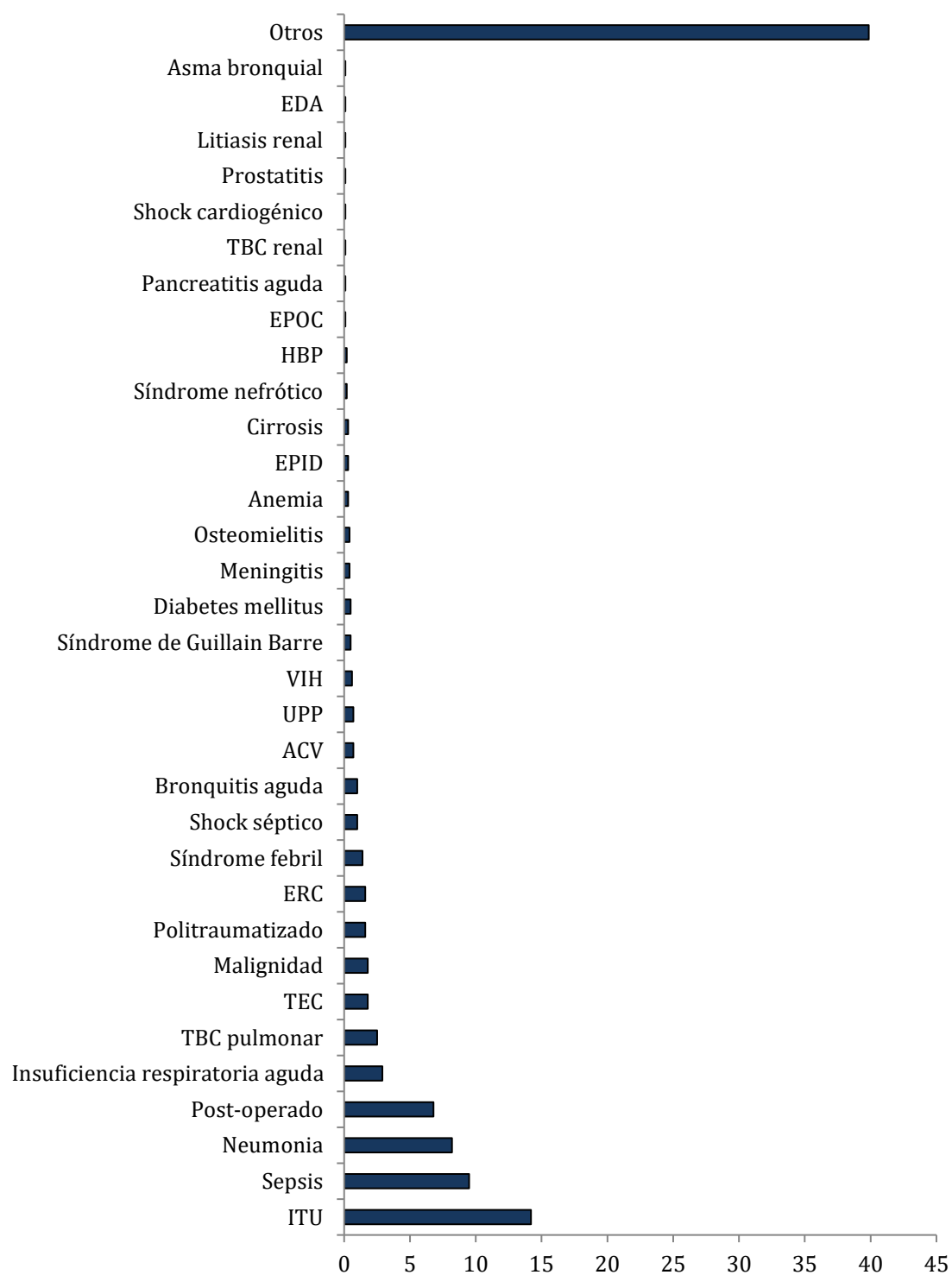
En cuanto a las características clínicas de los pacientes infectados por KP durante el periodo de estudio, pudo observarse que 79,77% estuvo hospitalizado en otros departamentos, es decir en las áreas de Medicina, Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Infectología, Neumología, entre otras áreas del HNHU. Solamente un 17,30% de los pacientes había recibido antibioticoterapia previa antes de su hospitalización. El recuento leucocitario promedio fue de  $12.610 \pm 5.980/\text{mm}^3$ , es decir la media de los pacientes con infección por KP presento leucocitosis, y según su clasificación 6,49% de los pacientes presento leucopenia, mientras que más de la mitad de estos mismos (62,91%) presento leucocitosis. (Tabla 1)

De los aislamientos obtenidos a partir de KP en el estudio, se pudo observar que aproximadamente la mitad (50,18%) presento BLEE positivo, mientras que más de la cuarta parte (28,55%) presento cultivos con aislamiento de KPRC, es decir carbapenemasas positivo. (Tabla 1)

**Tabla 1***Características clínicas de los pacientes del estudio*

	N (%)	IC95%
Hospitalización (N = 954)		
Otros departamentos	761 (79,77)	[77,09 a 82,20]
UCI	193 (20,23)	[17,79 a 22,90]
Antibioticoterapia previa (N = 954)		
No	789 (82,70)	[80,16 a 84,97]
SI	165 (17,30)	[15,02 a 19,83]
Leucocitos (M±DE) (n = 771)	12,61 ± 5,98	
Conteo de leucocitos (clasificación)		
Normal	236 (30,61)	[27,44 a 33,96]
Leucopenia	50 (6,49)	[4,94 a 8,46]
Leucocitosis	485 (62,91)	[59,42 a 66,25]
Año (N = 954)		
2015	197 (20,65)	[18,19 a 23,34]
2016	157 (16,46)	[14,23 a 18,95]
2017	189 (19,81)	[17,39 a 22,46]
2018	207 (21,70)	[19,19 a 24,43]
2019	204 (21,38)	[18,89 a 24,10]
BLEE (N = 1122)		
BLEE (-)	559 (49,82)	[46,89 a 52,74]
BLEE (+)	563 (50,18)	[47,25 a 53,10]
Carbapenemasas (N = 1122)		
Negativo	802 (71,48)	[68,76 a 74,05]
Positivo	320 (28,55)	[25,94 a 31,23]

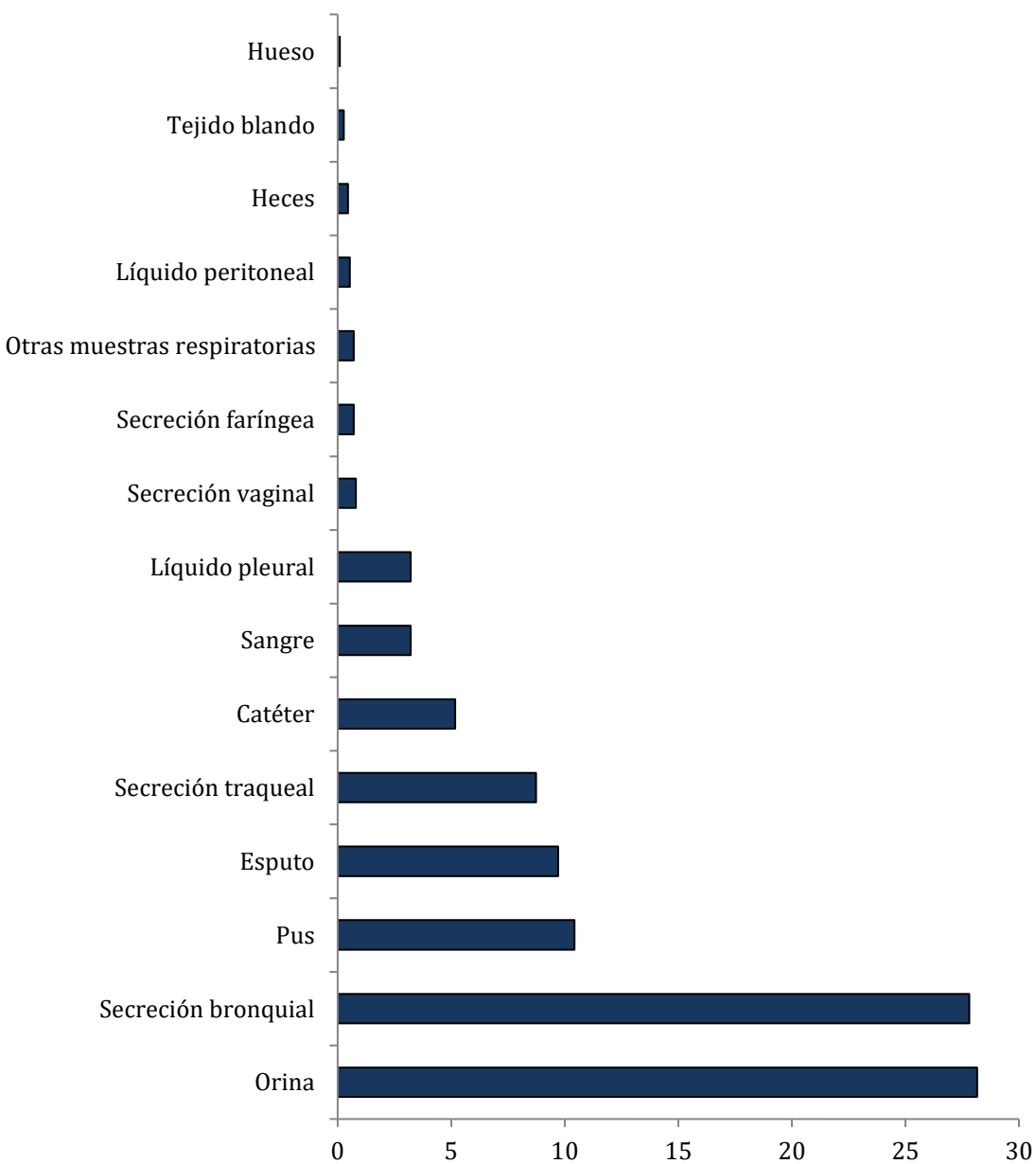
El diagnóstico de hospitalización en la población de estudio fue muy variado, presentando más de 30 diagnósticos distintos asociados a la infección por KP, de los cuales los más frecuentes fueron: Otros diagnósticos (39,86%), infección del tracto urinario (14,19%), sepsis (9,49%), neumonía (8,19%) y post-operado (6,79%). (Figura 2)

**Figura 2***Diagnósticos de hospitalización*

Las muestras biológicas estudiadas de donde se aisló a la KP provinieron de diferentes sitios, de los cuales los más frecuentes fueron: orina (28,16%), secreción bronquial (27,81%), pus (10,43%), esputo (9,71%) y secreción traqueal (8,73%). (Figura 3)

### Figura 3

#### *Origen de las muestras estudiadas*



En el análisis de las características clínicas de los pacientes según el año de estudio se pudo evidenciar que siempre hubo una mayor proporción de pacientes hospitalizados en otros departamentos en comparación con los pacientes hospitalizados en la UCI, los pacientes que presentaron tratamiento con antibioticoterapia previa incrementaron porcentualmente desde el 2017 (5,82%, 36,71% y 38,24%), la leucocitosis siempre se mantuvo en más de 50% de los pacientes con infección por KP, la presencia de cepas de KP con BLEE positivo empezó disminuir anualmente desde el 2015 hasta el 2018 (68,64%, 58,66%, 49,53% y 31,52%), mientras que de manera opuesta la presencia de cepas de KP con carbapenemasas empezó a aumentar anualmente desde el 2015 hasta el 2018 (1,82%, 21,23%, 34,11% y 45,53%), respectivamente. (Tabla 2)

**Tabla 2***Características clínicas de los pacientes según el año de estudio*

	2015		2016		2017		2018		2019	
	N (%)	IC95%	N (%)	IC95%	N (%)	IC95%	N (%)	IC95%	N (%)	IC95%
Hospitalización										
Otros departamentos	166 (84,26)	[78,43 a 88,74]	128 (81,53)	[74,59 a 86,90]	142 (75,13)	[68,41 a 80,82]	156 (75,36)	[68,98 a 80,79]	169 (82,84)	[76,98 a 87,45]
UCI	31 (15,74)	[11,25 a 21,56]	29 (18,47)	[13,09 a 25,40]	47 (24,87)	[19,17 a 31,58]	51 (24,64)	[19,20 a 31,01]	35 (17,16)	[12,54 a 23,01]
Antibioticoterapia previa										
No	197 (100,0)		157 (100,0)		178 (94,18)	[89,74 a 96,76]	131 (63,29)	[56,45 a 69,62]	126 (61,76)	[54,85 a 68,22]
SI	0 (0,0)		0 (0,0)		11 (5,82)	[3,23 a 10,25]	76 (36,71)	[30,37 a 43,54]	78 (38,24)	[31,77 a 45,14]
Leucocitos (M±DE)	12,48 ± 6,29		12,15 ± 5,72		13,17 ± 5,80		12,72 ± 5,87		12,43 ± 6,16	
Conteo de leucocitos (clasificación)										
Normal	46 (31,72)	[24,59 a 39,82]	34 (28,10)	[20,72 a 36,87]	35 (23,33)	[17,18 a 30,85]	56 (31,46)	[25,00 a 38,71]	65 (36,72)	[29,88 a 44,13]
Leucopenia	11 (7,59)	[4,22 a 13,26]	8 (6,61)	[3,30 a 12,77]	9 (6,00)	[3,12 a 11,20]	11 (6,18)	[3,43 a 10,87]	11 (6,21)	[3,45 a 10,93]
Leucocitosis	88 (60,69)	[52,42 a 68,38]	79 (65,29)	[56,26 a 73,33]	106 (70,67)	[62,80 a 77,46]	111 (62,36)	[54,95 a 69,23]	101 (57,06)	[49,59 a 64,21]
BLEE										
BLEE (-)	69 (31,36)	[25,53 a 37,84]	74 (41,34)	[34,29 a 48,76]	108 (50,47)	[43,74 a 57,17]	176 (68,48)	[62,50 a 73,90]	132 (52,38)	[46,16 a 58,52]
BLEE (+)	151 (68,64)	[62,15 a 74,46]	105 (58,66)	[51,23 a 65,70]	106 (49,53)	[42,82 a 56,25]	81 (31,52)	[26,09 a 37,49]	120 (47,62)	[41,47 a 53,83]
Carbapenemasas										
Negativo	216 (98,18)	[95,22 a 99,32]	141 (78,77)	[72,10 a 84,19]	141 (65,89)	[59,22 a 71,97]	140 (54,47)	[48,30 a 60,50]	164 (65,08)	[58,94 a 70,75]
Positivo	4 (1,82)	[0,67 a 4,77]	38 (21,23)	[15,80 a 27,89]	73 (34,11)	[28,02 a 40,77]	117 (45,53)	[39,49 a 51,69]	88 (34,92)	[29,24 a 41,05]

El perfil de sensibilidad antibiótica de las cepas de KP aisladas durante el estudio demostró que los únicos cuatro antibióticos que presentaron sensibilidad antimicrobiana en la mayoría de los aislamientos fueron: cefoxitina (63,81%), amikacina (82,80%), imipenem (70,77%) y meropenem (69,25%). En el caso de los antibióticos que presentaron resistencia antimicrobiana en más de la mitad de sus aislamientos, tenemos a los siguientes: amoxicilina + ácido clavulánico (52,85%), cefotaxima (77,90%), ceftazidima (66,76%), cefepime (58,02%), gentamicina (57,22%), ciprofloxacino (71,03%) y trimetoprim + sulfametoxazol (78,34%). (Tabla 3)

**Tabla 3**

*Perfil de sensibilidad antibiótica de las cepas de Klebsiella pneumoniae aisladas*

	Sensible		Intermedio		Resistente		ND	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Amoxicilina + Ac. Clavulánico	263	23,44	262	23,35	593	52,85	4	0,36
Cefotaxima	204	18,18	2	0,18	874	77,90	42	3,74
Cefazolina	39	3,48	19	1,69	303	27,01	761	67,83
Ceftriaxona	71	6,33	5	0,45	301	26,83	745	66,4
Ceftazidima	239	21,3	113	10,07	749	66,76	21	1,87
Cefoxitina	716	63,81	27	2,41	355	31,64	24	2,14
Cefepime	242	21,57	227	20,23	651	58,02	2	0,18
Amikacina	929	82,80	37	3,30	129	11,50	27	2,41
Gentamicina	460	41,00	16	1,43	642	57,22	4	0,36
Norfloxacin	5	0,45	1	0,09	12	1,07	1104	98,4
Ciprofloxacino	74	6,60	250	22,28	797	71,03	1	0,09
Trimetoprim + Sulfametoxazol	112	9,98	47	4,19	879	78,34	84	7,49
Cloramfenicol	421	37,52	43	3,83	325	28,97	333	29,68
Aztreonam	2	0,18	2	0,18	12	1,07	1106	98,57
Nitrofurantoina	130	11,59	52	4,63	126	11,23	814	72,55
Doxiciclina	374	33,33	243	21,66	190	16,93	315	28,07
Piperacilina + Tazobactam	144	12,83	38	3,39	116	10,34	824	73,44
Colistina	190	16,93	240	21,39	24	2,14	668	59,54
Fosfomicina	39	3,48	5	0,45	11	0,98	1067	95,10
Imipenem	794	70,77	23	2,05	303	27,01	2	0,18
Meropenem	777	69,25	8	0,71	310	27,63	27	2,41

Se realizó también el análisis del perfil de sensibilidad antibiótica según año de estudio, en el cual solo se incluyó a los antibióticos del análisis previo que presentaron una frecuencia de ND (no determinados) menor al 10% de los datos recopilados para esa variable, obteniéndose los siguientes resultados significativamente estadísticos ( $p < 0,05$ ) del análisis estratificado por años: amoxicilina + ácido clavulánico, cefotaxima, ceftazidima, ciprofloxacino y trimetoprim + sulfametoxazol fueron los cinco antibióticos que presentaron año a año una resistencia antimicrobiana siempre mayor al 50% de las cepas de KP aisladas; amikacina fue el único antibiótico en el cual se observó una sensibilidad antimicrobiana mayor al 70% en los cinco años de estudio (min: 72,22% en 2019 – máx.: 87,94% en 2018); cefoxitina, imipenem y meropenem fueron los tres únicos antibióticos en los cuales hubo un crecimiento de la resistencia antimicrobiana desde el 2015 hasta el 2018, con una leve disminución de la resistencia antimicrobiana en el 2019 en los tres casos. Los carbapenémicos estudiados (imipenem y meropenem) presentaron una resistencia antibiótica de las cepas de KP aisladas de 0,45% y 1,81% en el 2015, que incremento anualmente hasta 44,36% y 45,53% en el 2018, respectivamente. (Tabla 4)

**Tabla 4**

*Perfil de sensibilidad antibiótica de las cepas de Klebsiella pneumoniae aisladas según año*

		2015		2016		2017		2018		2019		Valor p
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Amoxicilina + Ac. Clavulánico	<b>S</b>	44	19,91	39	21,79	40	18,78	78	30,35	62	24,60	0,022
	<b>I</b>	52	23,53	44	24,58	52	24,41	43	16,73	71	28,17	
	<b>R</b>	124	56,11	94	52,51	121	56,81	136	52,92	118	46,83	
	<b>ND</b>	1	0,45	2	1,12	0	0,00	0	0,00	1	0,40	
Cefotaxima	<b>S</b>	42	19,00	35	19,55	34	15,96	59	22,96	34	13,49	<0,001
	<b>I</b>	0	0,00	0	0,00	1	0,47	0	0,00	1	0,40	
	<b>R</b>	177	80,09	144	80,45	178	83,57	196	76,26	179	71,03	



Ceftazidima	<b>ND</b>	2	0,90	0	0,00	0	0,00	2	0,78	38	15,08	<0,001
	<b>S</b>	55	24,89	36	20,11	42	19,72	64	24,9	42	16,67	
	<b>I</b>	48	21,72	17	9,50	25	11,74	10	3,89	13	5,16	
	<b>R</b>	111	50,23	114	63,69	146	68,54	183	71,21	195	77,38	
Cefoxitina	<b>ND</b>	7	3,17	12	6,70	0	0,00	0	0,00	2	0,79	<0,001
	<b>S</b>	194	87,78	126	70,39	126	59,15	128	49,81	142	56,35	
	<b>I</b>	2	0,90	2	1,12	9	4,23	9	3,50	5	1,98	
	<b>R</b>	24	10,86	48	26,82	77	36,15	117	45,53	89	35,32	
Cefepime	<b>ND</b>	1	0,45	3	1,68	1	0,47	3	1,17	16	6,35	0,159
	<b>S</b>	51	23,08	42	23,46	42	19,72	61	23,74	46	18,25	
	<b>I</b>	44	19,91	25	13,97	56	26,29	44	17,12	58	23,02	
	<b>R</b>	126	57,01	111	62,01	115	53,99	151	58,75	148	58,73	
Amikacina	<b>ND</b>	0	0,00	1	0,56	0	0,00	1	0,39	0	0,00	<0,001
	<b>S</b>	190	85,97	144	80,45	187	87,79	226	87,94	182	72,22	
	<b>I</b>	3	1,36	12	6,70	4	1,88	7	2,72	11	4,37	
	<b>R</b>	16	7,24	22	12,29	22	10,33	22	8,56	47	18,65	
Gentamicina	<b>ND</b>	12	5,43	1	0,56	0	0,00	2	0,78	12	4,76	0,324
	<b>S</b>	106	47,96	67	37,43	78	36,62	101	39,30	108	42,86	
	<b>I</b>	2	0,90	2	1,12	2	0,94	4	1,56	6	2,38	
	<b>R</b>	113	51,13	109	60,89	133	62,44	151	58,75	136	53,97	
Ciprofloxacino	<b>ND</b>	0	0,00	1	0,56	0	0,00	1	0,39	2	0,79	0,026
	<b>S</b>	19	8,60	22	12,29	12	5,63	11	4,28	10	3,97	
	<b>I</b>	52	23,53	30	16,76	46	21,6	66	25,68	56	22,22	
	<b>R</b>	150	67,87	127	70,95	155	72,77	180	70,04	185	73,41	
Trimetoprim + Sulfametoxazol	<b>ND</b>	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,40	<0,001
	<b>S</b>	18	8,14	8	4,47	17	7,98	27	10,51	42	16,67	
	<b>I</b>	12	5,43	2	1,12	7	3,29	17	6,61	9	3,57	
	<b>R</b>	189	85,52	91	50,84	189	88,73	212	82,49	198	78,57	
Imipenem	<b>ND</b>	2	0,90	78	43,58	0	0,00	1	0,39	3	1,19	<0,001
	<b>S</b>	217	98,19	137	76,54	139	65,26	140	54,47	161	63,89	
	<b>I</b>	3	1,36	7	3,91	6	2,82	3	1,17	4	1,59	
	<b>R</b>	1	0,45	34	18,99	68	31,92	114	44,36	86	34,13	
Meropenem	<b>ND</b>	0	0,00	1	0,56	0	0,00	0	0,00	1	0,40	<0,001
	<b>S</b>	200	90,5	137	76,54	139	65,26	140	54,47	161	63,89	
	<b>I</b>	1	0,45	4	2,23	1	0,47	0	0,00	2	0,79	
	<b>R</b>	4	1,81	30	16,76	73	34,27	117	45,53	86	34,13	
	<b>ND</b>	16	7,24	8	4,47	0	0,00	0	0,00	3	1,19	

*CARACTERISTICAS DE LA POBLACION CON KLEBSIELLA PNEUMONIAE RESISTENTE  
A CARBAPENEMS*

La edad promedio de los 273 pacientes con KPRC fue de  $53,56 \pm 19,79$  años, siendo el grupo etario más frecuente el de los pacientes menores de 60 años (59,71%), ambos resultados no presentaron significancia estadística ( $p < 0,05$ ). El sexo femenino fue el que tuvo un mayor porcentaje de pacientes con KPRC (54,21%), mientras que en los pacientes con KPSC fue mayor el porcentaje en el sexo masculino (55,65%). (Tabla 5)

**Tabla 5**

*Características generales de la población con KPRC*

	Carbapenemasas (-) N = 681 N (%)	Carbapenemasas (+) N = 273 N (%)	valor p
Edad (M $\pm$ DE)	54,72 $\pm$ 19,89	53,56 $\pm$ 19,79	0,412*
Edad (categorizada)			
18 a 59 años	374 (54,92)	163 (59,71)	0,178†
60 años a más	307 (45,08)	110 (40,29)	
Sexo			
Masculino	379 (55,65)	125 (45,79)	0,006†
Femenino	302 (44,35)	148 (54,21)	

\* Prueba de t de Student

† Prueba de Chi cuadrado

En las características clínicas de los pacientes con infección por KPRC se pudo observar que la mayoría de las hospitalizaciones se dieron en otros departamentos (75,09%), mientras que en el departamento de UCI solo se hospitalizaron la cuarta parte de los pacientes con KPRC (24,91%); la antibioticoterapia previa fue más frecuente en los enfermos con KPRC (30,04%) vs los enfermos con KPSC (12,19%); el recuento leucocitario promedio fue de  $13.170 \pm 5.760/\text{mm}^3$  en los enfermos con KPRC, y según su clasificación hubo un mayor porcentaje de leucocitosis

también en este grupo de pacientes (65,53%), aunque la diferencia de estos dos últimos resultados no fue estadísticamente significativa. (Tabla 6)

**Tabla 6**

*Características clínicas de los pacientes con infección por KPRC*

	Carbapenemasas (-) N = 681 N (%)	Carbapenemasas (+) N = 273 N (%)	valor p
Hospitalización			
Otros departamentos	556 (81,64)	205 (75,09)	0,023 <sup>†</sup>
UCI	125 (18,36)	68 (24,91)	
Antibioticoterapia previa			
No	598 (87,81)	191 (69,96)	<0,001 <sup>†</sup>
SI	83 (12,19)	82 (30,04)	
Leucocitos (M±DE) (n = 771)	12,40 ± 6,05	13,17 ± 5,76	0,114 <sup>*</sup>
Conteo de leucocitos (clasificación)			
Normal	174 (30,80)	62 (30,10)	0,321 <sup>†</sup>
Leucopenia	41 (7,26)	9 (4,37)	
Leucocitosis	350 (61,95)	135 (65,53)	
Año			
2015	192 (28,19)	5 (1,83)	<0,001 <sup>†</sup>
2016	124 (18,21)	33 (12,09)	
2017	122 (17,91)	67 (24,54)	
2018	115 (16,89)	92 (33,70)	
2019	128 (18,80)	76 (27,84)	

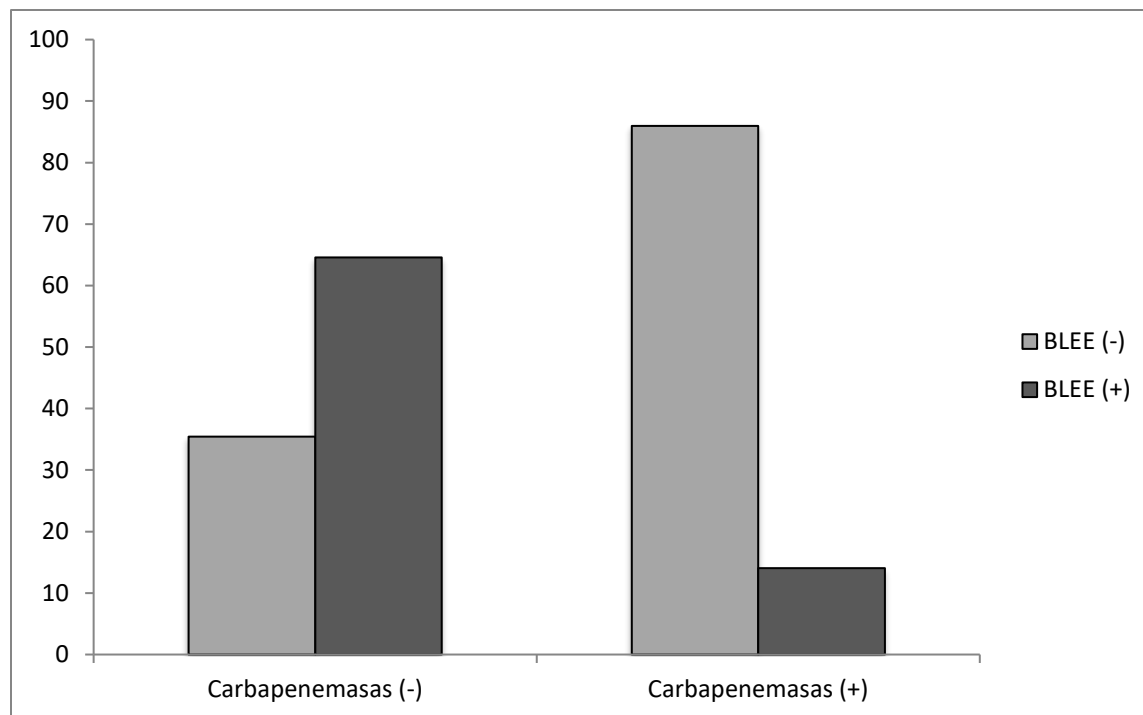
\* Prueba de t de Student

† Prueba de Chi cuadrado

La presencia o ausencia de enzimas BLEE en las cepas aisladas de KP sensibles o resistentes a carbapenems demostró que el 35,41% de los aislamientos de KP tenían ausente ambos grupos de enzimas y el 64,59% eran cepas de KPSC con presencia positiva de BLEE. Mientras que en las cepas de KPRC se pudo observar que 85,94% no tenían enzimas BLEE y 14,06% si presentaron los 2 grupos de enzimas de resistencia antibiótica (BLEE + carbapenemasas). (Figura 4)

**Figura 4**

*Presencia de BLEE en cepas de Klebsiella pneumoniae sensibles y resistentes a carbapenems*



#### *HALLAZGOS EPIDEMIOLOGICOS DEL ESTUDIO*

La tasa de incidencia calculada, con respecto a los aislamientos de KPRC en los pacientes del estudio, permitió observar que el incremento anual constante de los casos estudiados comenzó en el 2015 con 0,10 casos por cada 1000 personas-días, llegando a su máximo valor en el 2018 con 2,55 casos por cada 1000 personas-días, para finalmente decrecer hasta 1,95 casos por cada 1000 personas-días en el 2019. Además, se pudo evidenciar gráficamente la pendiente positiva que dibujo la tendencia lineal de la incidencia-tiempo de los aislamientos de KPRC en los pacientes durante los 5 años de estudio. (Tabla 7) (Figura 5)

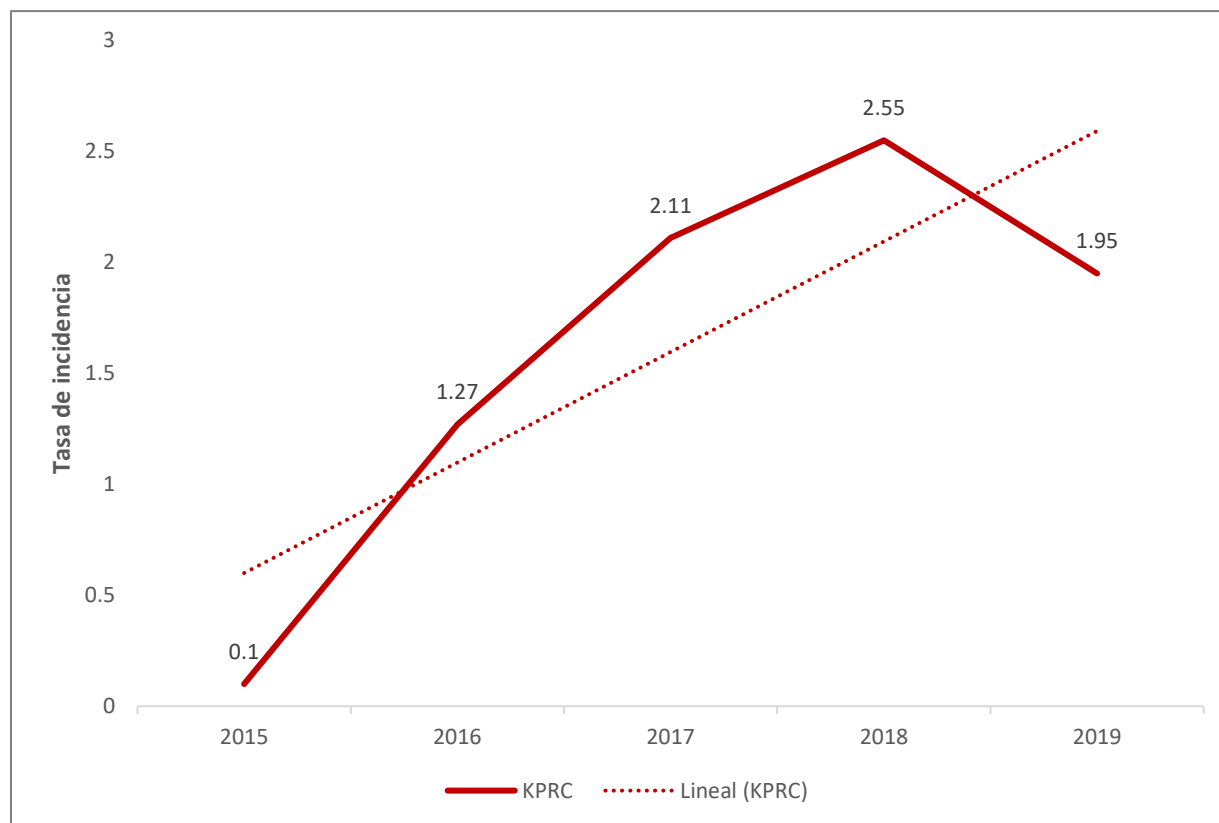
**Tabla 7**

*Tasa de incidencia de infección por KPRC durante los 5 años de estudio*

	Tasa de incidencia	IC95%
Año (N = 1122)		
2015	0,10 casos por cada 1000 personas-días	[0,04 a 0,28]
2016	1,27 casos por cada 1000 personas-días	[0,93 a 1,75]
2017	2,11 casos por cada 1000 personas-días	[1,68 a 2,66]
2018	2,55 casos por cada 1000 personas-días	[2,13 a 3,06]
2019	1,95 casos por cada 1000 personas-días	[1,59 a 2,41]

**Figura 5**

*Tasa de incidencia de infección por KPRC durante los 5 años de estudio*



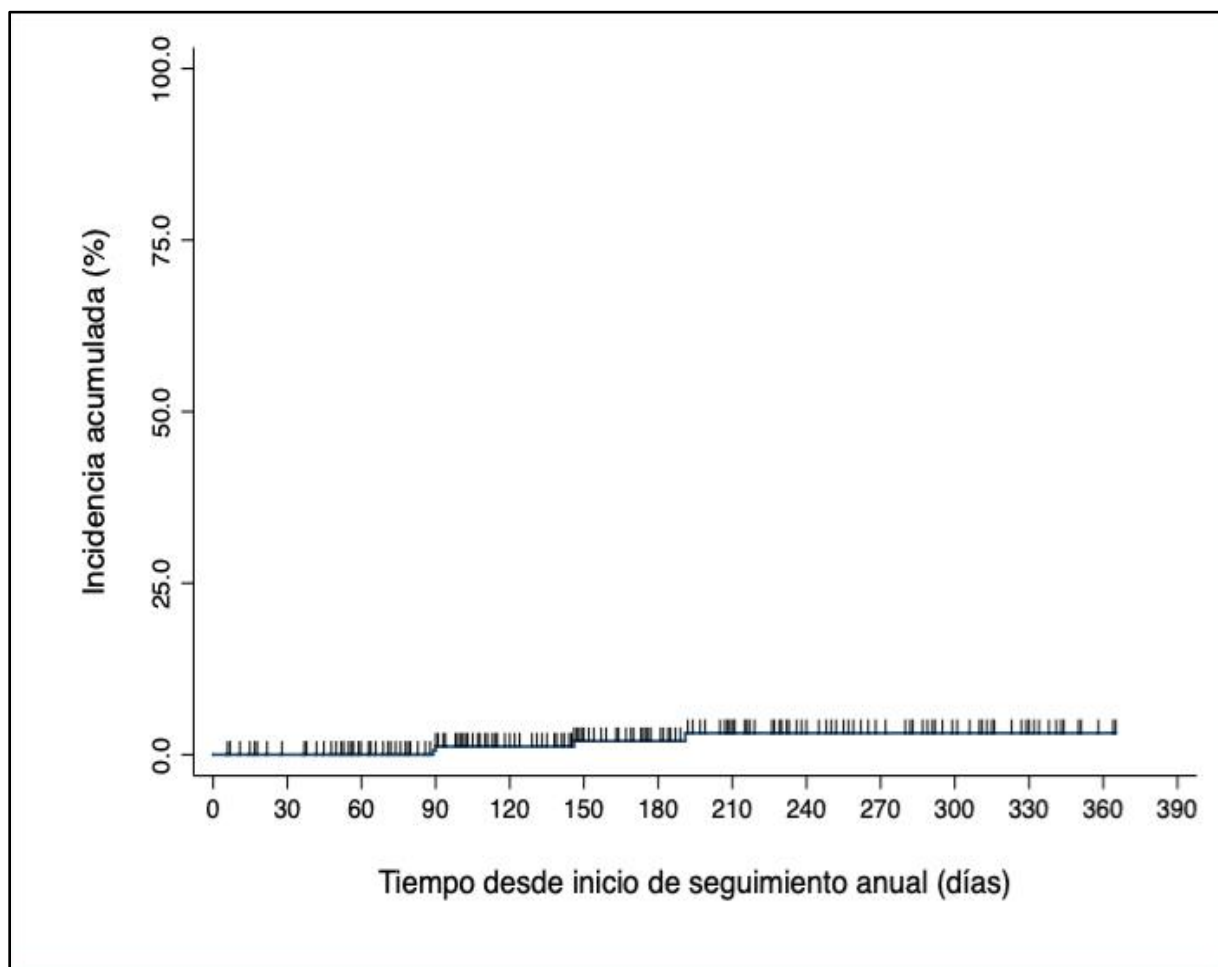
La incidencia acumulada de aislamientos de KPRC que generaron diversos tipos de infecciones a los pacientes incluidos en el estudio se representó en 5 gráficos en los cuales en el eje X se observó el tiempo desde el inicio del seguimiento anual expresado en días, mientras que en el eje Y se observó la incidencia acumulada expresada en porcentaje.

En el año 2015 se pudo evidenciar una gráfica de característica lineal horizontal debido a la poca cantidad de casos de KPRC aislados en ese periodo. (Figura 5)

Es recién a partir del año 2016 hasta el año 2019 que se evidencio graficas en forma de pendientes positivas, en las cuales se observó un mayor incremento de los casos aislados de KPRC a partir de los 180 días hasta la culminación del respectivo año de estudio. Siendo el caso más representativo el correspondiente al año 2018, donde se pudo observar la pendiente formada por los casos aislados de KPRC y los datos censurados, en el cual al haber una mayor cantidad de casos aislados de KPRC y una menor cantidad de datos censurados en comparación con los otros años de estudio, se observó una pendiente positiva con crecimiento más homogéneo, con una meseta entre los 220 y 270 días, y un crecimiento acelerado entre los 270 y 360 días. Todo lo antes descrito concuerda con el cálculo de la incidencia-tiempo antes realizado en el cual se demostró que hubo un aumento significadito de esta misma entre los años 2016 a 2019. (Figura 6) (Figura 7) (Figura 8) (Figura 9)

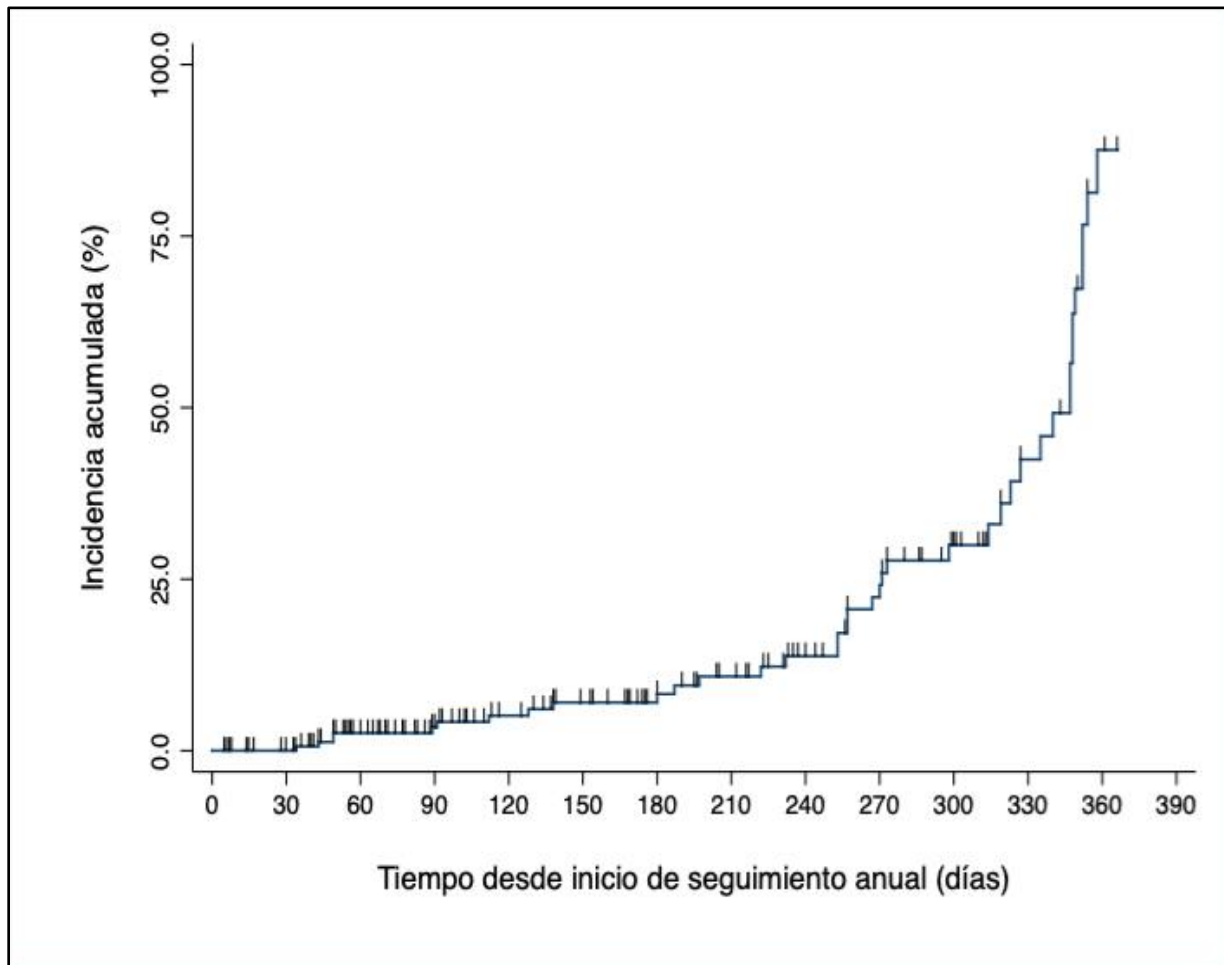
**Figura 6**

*Incidencia acumulada de infección por KPRC durante el 2015*



**Figura 7**

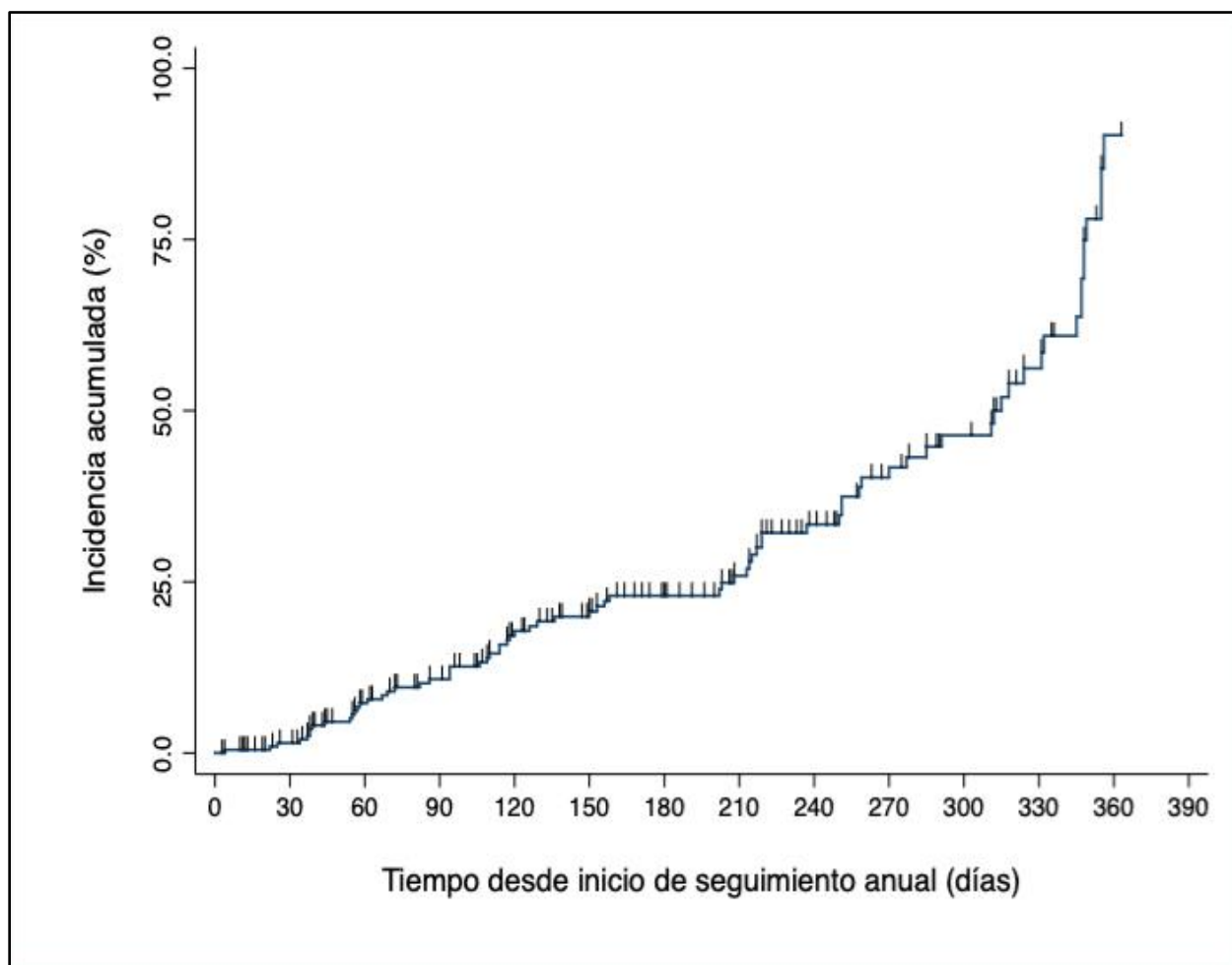
*Incidencia acumulada de infección por KPRC durante el 2016*





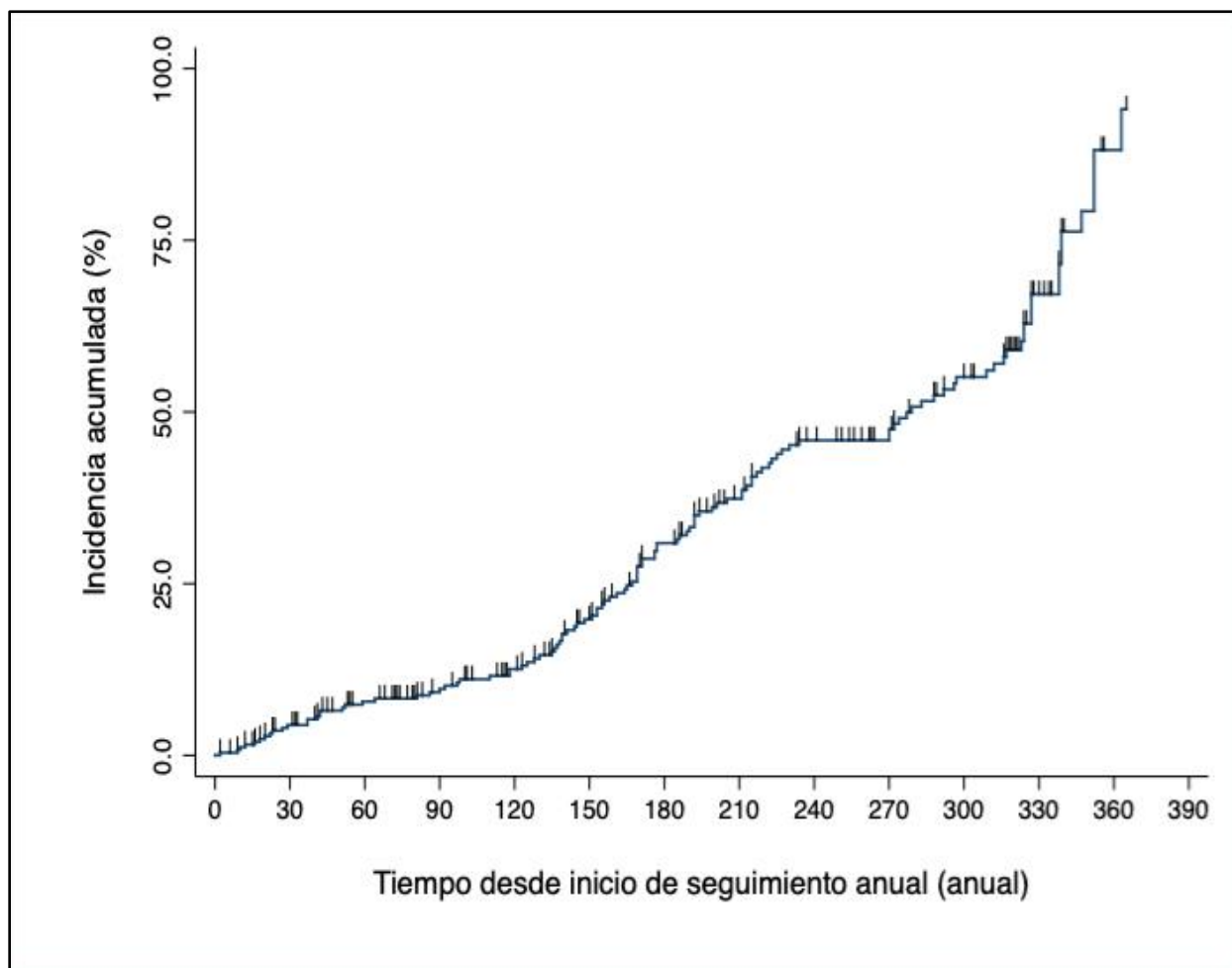
**Figura 8**

*Incidencia acumulada de infección por KPRC durante el 2017*



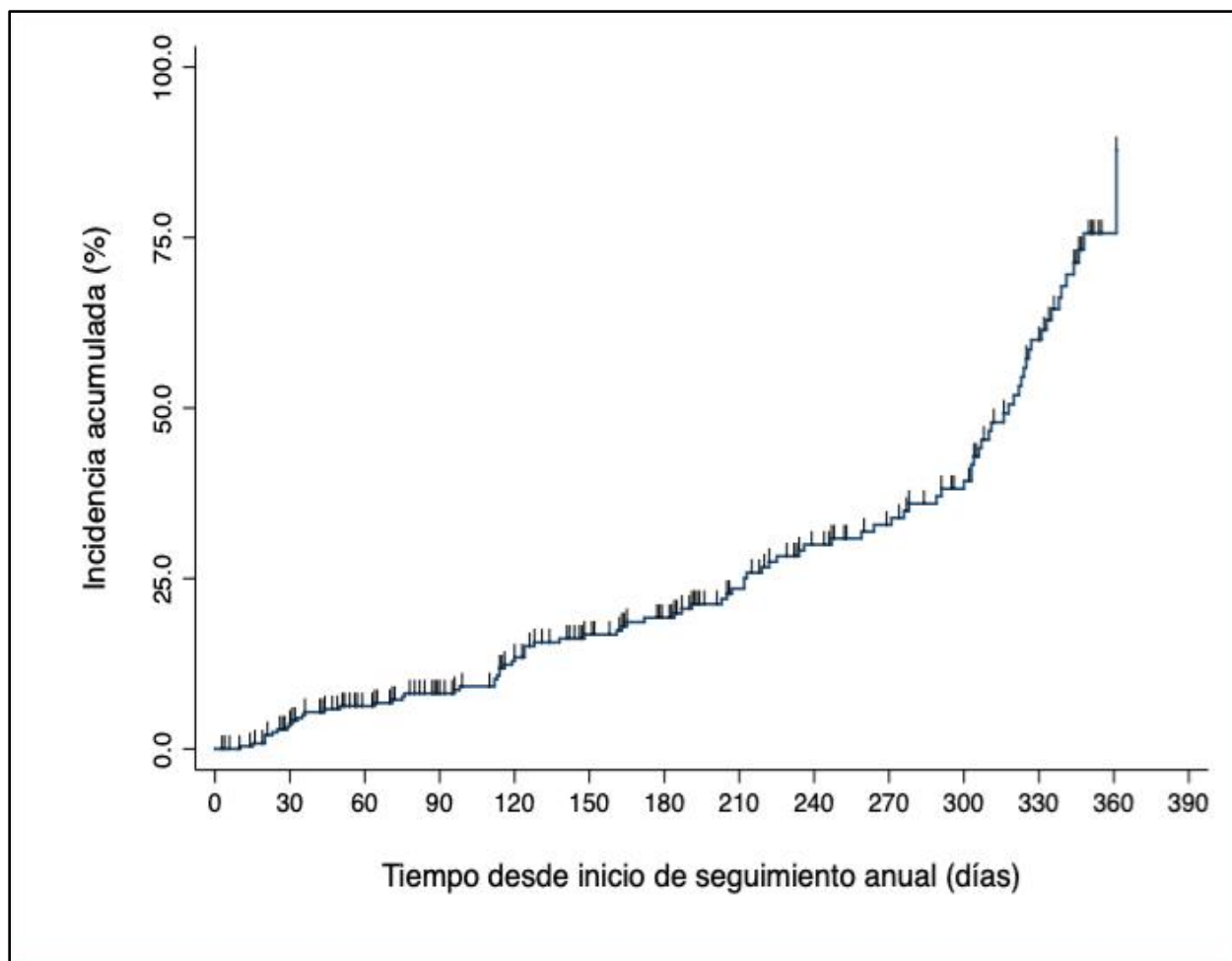
**Figura 9**

*Incidencia acumulada de infección por KPRC durante el 2018*



**Figura 10**

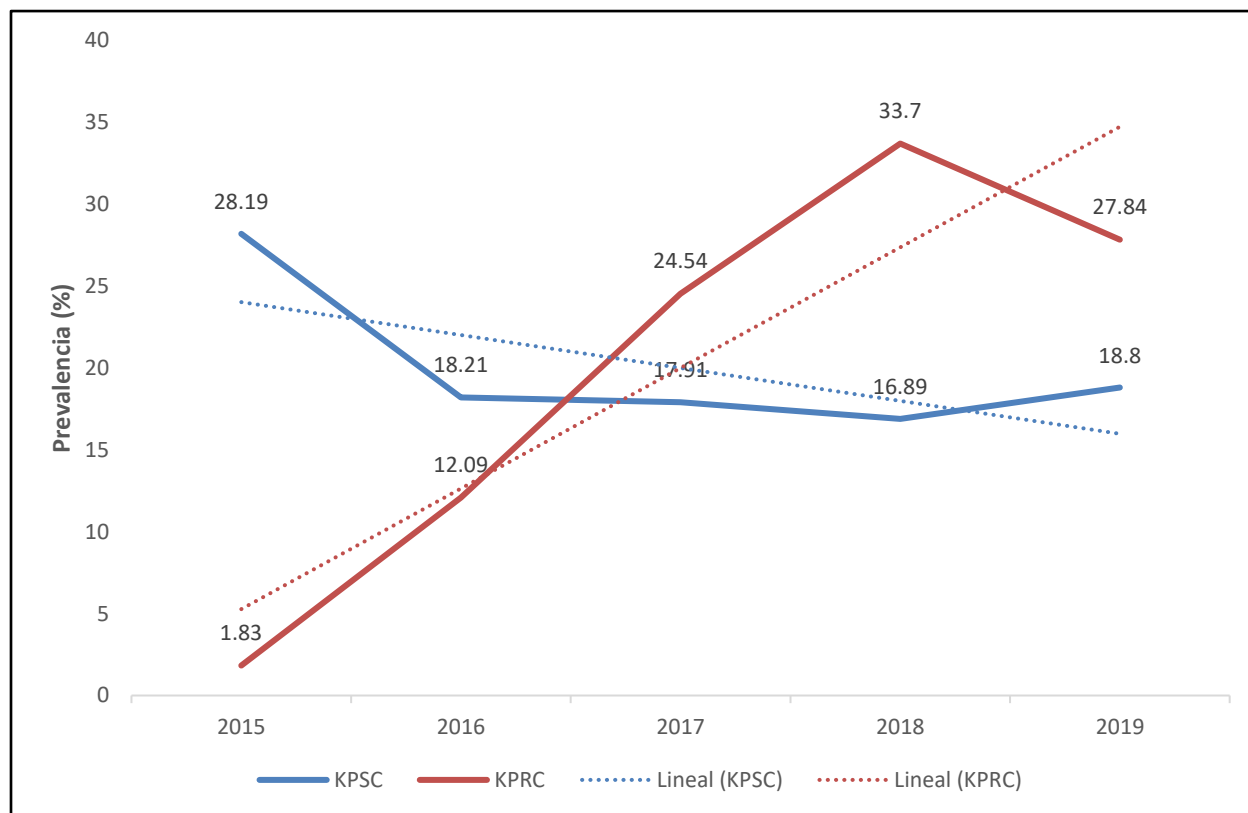
*Incidencia acumulada de infección por KPRC durante el 2019*



La prevalencia de infección por KPSC vs KPRC calculada en la población de estudio demostró que existió un incremento anual constante del porcentaje de aislamientos de KPRC desde el 2015 (1,83%) hasta el 2018 (33,7%), con un leve retroceso en el 2019 (27,84%). Mientras que la prevalencia de aislamientos de KPSC tuvo un descenso anual constante desde el 2015 hasta el 2018, con valores de 28,19% y 16,89%, respectivamente. Los resultados de prevalencia antes mencionados presentaron una diferencia estadísticamente significativa entre ambos. (Tabla 6) (Figura 10)

**Figura 11**

*Prevalencia de infección por KPSC y KPRC durante los 5 años de estudio*



## V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la presente investigación se incluyeron un total de 954 pacientes mayores de 18 años de los cuales se pudo extraer en algunos casos más de una muestra biológica durante su hospitalización, obteniéndose de esta manera un total de 1122 cepas aisladas de *Klebsiella pneumoniae* que ingresaron al estudio. Se evaluó principalmente el comportamiento de la incidencia de aislamientos de KPRC durante los años 2015 – 2019, corroborándose la hipótesis de estudio planteada, debido a que se observó un aumento significativo de la incidencia de aislamientos de KPRC en la población de estudio comprendida por los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Este hallazgo se relaciona con lo decretado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2021), que indica que la KPRC se encuentra en la lista de microorganismo de nivel de prioridad crítica, debido a su elevada mortalidad, limitada opción terapéutica e importante incremento de incidencia en la última década. También se condice con lo reportado en otras investigaciones que estudiaron de igual manera el comportamiento de la incidencia año a año, observando un aumento progresivo en la mayoría del tiempo, a excepción de algunos años de estudio en los cuales hay un leve retroceso de la incidencia de aislamientos de KPRC. (Alicino et al., 2015; Champi, 2021; Iacchini et al., 2019)

Al describir las características generales de los pacientes con infecciones por KP se observó en ellos una edad promedio de  $54,39 \pm 19,8$  años, habiendo una mayor cantidad de pacientes con 18 a 59 años (56,29%); también pudo observarse que el 52,83% de los pacientes infectados por KP fueron varones. Estos resultados se asemejan a los presentados por Song et al. (2021), en su investigación, en los cuales la edad media fue de  $59,6 \pm 15,8$  años, con una mayoría de pacientes menores de 65 años (60,5%) y un 71,4% de hombres con bacteriemia por KP. Sin embargo,

difieren de los hallazgos de Mills et al. (2016) en los cuales los pacientes tuvieron una edad promedio de 69,8 años y un mayor porcentaje de mujeres (52%).

Al describir el diagnóstico de hospitalización de la población de estudio, se pudo evidenciar que hubo más de 30 diagnósticos distintos asociados a la infección por KP, siendo los más frecuentes: Otros diagnósticos (39,86%), infección del tracto urinario (14,19%), sepsis (9,49%), neumonía (8,19%) y post-operado (6,79%). Mientras que en su investigación Song et al. (2021) encontró que los diagnósticos más frecuentes fueron los de los pacientes con tumor sólido (21,3%), enfermedad cerebrovascular (17,7%) y diabetes mellitus (17,5%).

Al describir el origen de las muestras biológicas estudiadas, se observó en este estudio que las más frecuentes fueron: orina (28,16%), secreción bronquial (27,81%), pus (10,43%), esputo (9,71%) y secreción traqueal (8,73%). Por otro lado, en un estudio retrospectivo realizado en Arabia Saudita, se reportó que la KP de los pacientes se aisló principalmente a partir de muestras biológicas obtenidas de la sangre (28,40%), esputo (21,80%) y secreción de heridas (21,30%). (Jalal et al., 2023)

Con respecto al perfil de sensibilidad antibiótica de las cepas de KP aisladas en el estudio, se pudo observar que los antibióticos que presentaron mayor sensibilidad en los aislamientos fueron: cefoxitina (63,81%), amikacina (82,80%), imipenem (70,77%) y meropenem (69,25%). Mientras que los antibióticos que presentaron mayor resistencia en los aislamientos fueron: amoxicilina + ácido clavulánico (52,85%), cefotaxima (77,90%), ceftazidima (66,76%), cefepime (58,02%), gentamicina (57,22%), ciprofloxacino (71,03%) y trimetoprim + sulfametoxazol (78,34%). Estos hallazgos se relacionan parcialmente con los reportados en una investigación de Naomi-Matsuoka et al. (2020), en la cual se menciona que la resistencia a la ceftazidima, cefotaxima, gentamicina y amoxicilina + ácido clavulánico fue de 63,8%, 88,8%, 66,6% y 55,5%,

respectivamente. Los niveles de resistencia para imipenem, cloranfenicol, piperacilina-tazobactam y nitrofurantoina fueron del 25% aproximadamente. Siendo la amikacina el único antibiótico con menos del 15% de resistencia antimicrobiana de los aislamientos.

Con respecto al análisis estratificado por años del perfil de sensibilidad antibiótica se evidencio que: amoxicilina + acido clavulánico, cefotaxima, ceftazidima, ciprofloxacino y trimetoprim + sulfametoxazol fueron los antibióticos que presentaron siempre una resistencia antimicrobiana mayor al 50% de las cepas de KP aisladas; mientras que en los estudios de Li et al. (2020) y Jalal et al. (2023) se evidencio que solo la ampicilina, en el primer estudio y la ampicilina y el sulfametoxazol/trimetoprim, en el segundo estudio, fueron los antibióticos que presentaron el mismo porcentaje elevado de resistencia en sus perfiles de sensibilidad con resultados significativamente estadísticos.

En la presente investigación la amikacina fue el antibiótico con mayor sensibilidad (siempre mayor al 70%) en los cinco años estudiados; este resultado concuerda con los hallazgos de varios estudios que de igual manera tuvieron a la amikacina como el antibiótico con mayor sensibilidad dentro de sus perfiles de sensibilidad antibiótica y en los cuales también siempre presento una sensibilidad mayor al 70% y, por ende, una resistencia antimicrobiana baja. (Li et al., 2020; Naomi-Matsuoka et al., 2020; Hu et al., 2020)

También se pudo observar que la cefoxitina y los carbapenémicos: imipenem y meropenem fueron los únicos tres antibióticos con un crecimiento significativo de la resistencia antimicrobiana desde el 2015 hasta el 2018, con una leve disminución de la resistencia antimicrobiana en el 2019 en los tres casos; el imipenem presento una resistencia antimicrobiana inicial de 0,45% en el 2015, que incremento anualmente hasta 44,53% en el 2018; mientras que en el meropenem fue de 1,81% en el 2015, que incremento anualmente hasta 45,53% en el 2018. Un resultado similar se aprecia

en la investigación de Li et al. (2020), en la cual los dos carbapenémicos estudiados (imipenem y meropenem) presentaron un aumento significativo en la resistencia antimicrobiana, debido a que iniciaron con 22,2% y 16,7% en el 2014 y llegaron hasta 43,3% y 41,8% en el 2019, respectivamente. Otro estudio similar es el de Jalal et al. (2023), en el cual el imipenem inicio con una resistencia de 6,6% en el 2011, llegando a su máximo valor (70,8%) en el 2017, y finalizo con una resistencia de 59,9% en el 2021. Mientras que Hu et al. (2020), en su estudio de manera análoga evidencio un incremento en la resistencia a carbapenémicos que inicio con un 2,5% y 2,9% en el 2008, y finalizo con un 15,8% y 20,9% en el 2018, para imipenem y meropenem, respectivamente.

Al describir las características generales de los pacientes con infecciones por KPRC se pudo observar que la edad promedio de estos mismos fue de  $53,56 \pm 19,79$  años, habiendo un mayor número de pacientes menores de 60 años (59,71%), ambos resultados sin significancia estadística; además se observó que el sexo femenino fue el más frecuente entre estos pacientes (54,21%).

En cuanto a la edad promedio, Montúfar-Andrade et al. (2016), en su estudio presento una media de años menor a la del promedio de estudios ( $47,5 \pm 27$ ); mientras que Li et al. (2019), en su investigación si presento una media de años similar a la nuestra ( $50,6 \pm 17,4$ ); sin embargo, la mayoría de los estudios evidencio resultados distintos, debido a que tuvieron una edad promedio mayor o igual a 60 años. (Mills et al., 2016; Cristina et al., 2018; Alicino et al., 2015; Córdova et al., 2012; Iacchini et al., 2019; Han et al., 2017)

En cuanto al sexo, pocos estudios mostraron una mayor frecuencia de mujeres entre los pacientes con KPRC, es el caso de las investigaciones de Córdova et al. (2012) y Han et al. (2017), en las cuales se observó un 70% y 50,7% de mujeres en la población de análisis, respectivamente;



no obstante, el elevado porcentaje de mujeres en el primer estudio del total de pacientes con infección por KPRC, podría deberse a la pequeña muestra de casos aislados en esta investigación. En contraste a los hallazgos obtenidos, la mayoría de los estudios presento una mayor frecuencia de hombres entre los pacientes con KPRC, reportándose porcentajes que varían entre el 54% hasta el 67% en todo el mundo. (Li et al., 2019; Li et al., 2020; Mills et al., 2016; Cristina et al., 2018; Alicino et al., 2015; Montúfar-Andrade et al., 2016; Iacchini et al., 2019)

Al describir las características clínicas de los pacientes con infecciones por KPRC se evidencio que la mayoría de estos pacientes se encontraron durante su estadía hospitalaria en otros departamentos (75,09%), mientras que en el departamento de UCI solo se llegaron a hospitalizar la cuarta parte de estos mismos (24,91%); el uso de antibióticos previo a la hospitalización fue más frecuente en los enfermos con KPRC (30,04%) que en los enfermos con KPSC (12,19%); además se demostró que la presencia positiva de enzimas BLEE en las cepas de KPSC y KPRC fueron de 64,59% y 14,06%, respectivamente.

En cuanto al sitio de hospitalización, únicamente Córdova et al. (2012), presento resultados similares a los hallados en esta investigación, ya que en su estudio el 18% de los pacientes con KPRC se encontraron hospitalizados en la UCI; caso opuesto se observa en otros estudios en los cuales hay una mayor presencia de pacientes con KPRC hospitalizados en la UCI, con porcentajes que van desde el 38% hasta el 76,2%. (Iacchini et al., 2019; Li et al., 2020; Cristina et al., 2018; Lipari et al., 2020)

En cuanto a la antibioticoterapia previa recibida, si bien en la presente investigación hubo un mayor porcentaje de pacientes que habían recibido tratamiento con antibióticos dentro de un periodo de 6 meses antes de presentar la infección por KPRC, el porcentaje de antibioticoterapia previa recibida fue mucho mayor en la mayoría de los estudios revisados, llegando a representar

el 95,2% y 100% en dos estudios realizados en Argentina. (Lipari et al., 2020; Córdova et al., 2012)

En cuanto a la detección positiva de enzimas BLEE, el 64,59% de las cepas de KPSC presentaron BLEE, así como también el 14,06% de las cepas de KPRC presentaron BLEE, obteniéndose un total de 78,65% de cepas de KP con enzimas BLEE; este resultado concuerda con el hallazgo de otro estudio peruano, en el cual se observó que un 78% de las cepas de KP estudiadas resultaron positivas en la detección de enzimas BLEE. (Naomi-Matsuoka et al., 2020)

La principal variable estudiada fue la incidencia de aislamientos de KPRC entre los años 2015 y 2019, observándose un incremento anual constante de esta medida que comenzó en el 2015 con 0,10 casos por cada 1000 personas-días, llegando a su máximo valor en el 2018 con 2,55 casos por cada 1000 personas-días, y que finalmente en el 2019 disminuyó levemente hasta 1,95 casos por cada 1000 personas-días. Estudios realizados a inicios de la década ya habían calculado incidencias similares en sus seguimientos, es así como en Italia entre enero del 2013 y diciembre del 2014 en un estudio multicéntrico realizado en 3 hospitales de la región, se observó 213 episodios de infecciones del torrente sanguíneo causadas por KPRC asociadas a la atención sanitaria, hallándose una incidencia de 0,135 casos por cada 1000 pacientes-días; similarmente sucedió en EE. UU. entre junio del 2010 y mayo del 2011 en un estudio realizado en 675 casos confirmados de KPRC, en el cual la incidencia calculada fue de 0,46 casos por cada 1000 pacientes-días. (Cristina et al., 2018; Marquez et al., 2013)

Referente al incremento anual constante de la incidencia de aislamientos de KPRC observado en este estudio, desde la aparición del brote epidemiológico en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el 2015, el mayor aumento de la incidencia de aislamientos de KPRC se dio en los años 2016 y 2017, para luego continuar con un discreto aumento en el 2018, y finalmente

disminuir su valor en el 2019. Este comportamiento de la incidencia de aislamientos de KPRC, cuya grafica presento una pendiente positiva para el periodo de estudio, es similar al comportamiento de la incidencia que presentaron dos investigaciones realizadas en Italia. La primera llevada a cabo en Génova entre los años 2007 – 2014 en 349 aislamientos de KPRC únicamente de infecciones del torrente sanguíneo, en la cual se inició con una incidencia de 0,04 casos por cada 10.000 pacientes-día en el 2007, llegando a 0,83 casos por cada 10.000 pacientes-día en el 2010, para finalmente alcanzar hasta 1,77 casos por cada 10.000 pacientes-día en el 2014; mientras que en la segunda investigación, llevada a cabo de forma multicéntrica en varios hospitales y unidades locales de salud en todo el país entre los años 2014 – 2017 en 7632 casos de infecciones del torrente sanguíneo por enterobacterias productoras de carbapenems (EPC), de los cuales el 98,1% (7490) se debieron a KPRC, se constató que la incidencia inicial fue de 2,12 casos por cada 100.000 pacientes-día en el 2014 y se incrementó hasta llegar a 3,45 casos por cada 100.000 pacientes-día en el 2017. (Alicino et al., 2015; Iacchini et al., 2019)

También se tuvo un comportamiento similar de la incidencia en un estudio más pequeño realizado en Brasil entre el 2008 y 2010 en 33 pacientes con infecciones causadas por KPRC, donde se pudo evidenciar una incidencia de 0,33 casos por cada 1000 pacientes-día en el 2008 que aumento su valor hasta 1,39 casos por cada 1000 pacientes-día en el 2010. (Pereira et al., 2013) Por lo cual se corrobora con los estudios citados que el aumento anual de la incidencia de aislamientos de KPRC en las dos últimas décadas se ha venido dando en distintas partes del mundo y puede considerarse un brote epidemiológico en algunos casos como el nuestro.

No obstante, contrariamente a lo antes mencionado hubo un estudio realizado en un hospital universitario entre los años 2014 – 2018 en 130 pacientes colonizados por KPRC que se sometieron a cirugía cardiaca, cuya colonización se detectó antes y/o después de la operación, en

el cual se pudo demostrar una disminución anual de la incidencia en el periodo de estudio, que inicio con 66 aislamientos por cada 10.000 pacientes-día en el 2014 y finalizo con 6 aislamientos por cada 10.000 pacientes-día en el 2018. Sin embargo, es importante mencionar que esta disminución marcada de la incidencia se pudo deber principalmente a la implementación de un proyecto de administración de antibióticos en los pacientes con aislamientos/infecciones por KPRC, así como también por la mejora de las medidas de control de infecciones causadas por KPRC, e incluso a un posible efecto positivo a largo plazo del protocolo de vigilancia epidemiológica activa que se implementó en el hospital de estudio. (Giacobbe et al., 2019)

Con relación a la prevalencia de infección por KPRC en el periodo de estudio, se observó un incremento anual constante en el porcentaje de aislamientos de KPRC en los pacientes durante los cuatro primeros años (2015 – 2018), con una pequeña disminución en el último año de estudio (2019); mientras que la prevalencia de infección por KPSC tuvo un comportamiento completamente opuesto. Una situación similar se observó en el estudio de Pourgholi et al. (2022) realizado en Irán, el cual reporto un aumento constante de la prevalencia entre los años 2014 – 2018, con una prevalencia global de 8,82%; Wang et al. (2022) y Ou et al. (2017) ambos estudios realizados en China también reportaron aumentos de la prevalencia de 13,4% (2017) a 14,6% (2019) y 8,9% (2013) a 16,2% (2015), respectivamente.

Así también, Han et al. (2017) en EE. UU. en una investigación realizada en 64 hospitales de cuidados intensivos a largo plazo, registraron una prevalencia global de 24,6% en el periodo 2014 – 2015; Al-Baz et al. (2022) en Egipto registraron una prevalencia de 25,4% durante el 2021, únicamente en cultivos extraídos de pacientes provenientes de las UCI. Esta situación en particular pone en alerta epidemiológica a los sistemas de salud y a la OMS, por las implicancias económicas y sanitarias que podrían tener si continuase aumentando la prevalencia de infecciones causadas

por KPRC, y sobre todo por las altas tasas de mortalidad asociadas a esta infección que se han reportado. (Antequera et al., 2020; Cienfuegos-Gallet et al., 2019; Xu et al., 2017)

A pesar de los relevantes resultados que se hallaron en el presente estudio, también hubo ciertas limitaciones como la posibilidad de un sesgo de selección generado al usar un muestreo por conveniencia, en el cual solo se incluyó a los cultivos de los pacientes con sospecha clínica que arrojaron resultados positivos para el crecimiento de KP, específicamente de KPRC, mas no se incluyeron a la totalidad de posibles aislamientos, debido a la falta de realización de un tamizaje general oportuno, así como también a pruebas de detección de colonización en heces en pacientes asintomáticos, prácticas en salud que se realizan en situaciones similares en otros países que también han presentado brotes epidemiológicos de KPRC. (Kizilates et al., 2021; Chen et al., 2020; Landman et al., 2005) Así también, otra limitación de la investigación fue el sesgo de medición generado al usar pruebas de sensibilidad mediante el método de difusión de disco para identificar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de KP procedentes de muestras clínicas de los pacientes de estudio. Puesto que algunos autores sugieren que debe de usarse de preferencia el método de dilución en agar para este tipo de estudios, ya que permite obtener resultados con mayor validez y confiabilidad. (Tängdén y Giske, 2015)

## VI. CONCLUSIONES

- En conclusión, si hubo aumentado la incidencia de aislamientos de KPRC en la población de estudio del Hospital Nacional Hipólito Unanue del 2015 al 2019.
- Los pacientes con infección por KP se caracterizaron en su mayoría por ser varones y tener menos de 60 años.
- Las características clínicas de los pacientes con infección por KP fueron que el 79,77% estuvieron hospitalizados en cuidados intermedios, 17,30% recibieron antibioticoterapia previa y 62,91% tuvieron leucocitosis.
- Los diagnósticos de hospitalización más frecuentes en los pacientes con infección por KP fueron: otros diagnósticos, infección del tracto urinario y sepsis; y las muestras biológicas estudiadas más frecuentes fueron: orina, secreción bronquial y pus.
- La amikacina, imipenem y meropenem fueron los antibióticos con mayor sensibilidad entre las cepas de KP, mientras que el trimetoprim + sulfametoxazol, cefotaxima y ciprofloxacino fueron los antibióticos con mayor resistencia bacteriana.
- Los pacientes con infección por KPRC se caracterizaron en su mayoría por ser mujeres y tener menos de 60 años, siendo solo el primer resultado estadísticamente significativo.
- Las características clínicas de los pacientes con infección por KPRC fueron presentar un 75,09% de hospitalizados en cuidados intermedios, 30,04% que recibieron antibioticoterapia previa y 65,53% con leucocitosis, siendo solo el segundo resultado estadísticamente significativo.
- La tasa de incidencia de aislamientos de KPRC en la población de estudio fue en aumento desde 0,10 casos por cada 1000 personas-días en el 2015 hasta 2,55 casos por cada 1000

personas-días en el 2018, y posteriormente con un descenso a 1,95 casos por cada 1000 personas-días en el 2019.

- La prevalencia de aislamientos de KPRC en la población de estudio fue en aumento desde el 1,83% en el 2015 hasta el 33,7% en el 2018, y posteriormente con un descenso a 27,84% en el 2019.

## VII. RECOMENDACIONES

- En concordancia con la presente investigación y los resultados obtenidos, se recomienda continuar con el estudio de la resistencia a carbapenems por parte de la *Klebsiella pneumoniae* en más establecimientos de salud a nivel nacional, debido a su importancia epidemiológica, a la carencia de estudios existentes sobre esta problemática de salud pública, y sobre todo a el aumento durante los últimos años de la incidencia y prevalencia que se ha podido evidenciar en este estudio.
- Se recomienda realizar una vigilancia epidemiológica estricta a nivel nacional sobre la *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems para poder conocer con mayor certeza la realidad epidemiológica actual en la que se encuentra esta bacteria multirresistente, y de esta manera actuar eficazmente: realizando prevención en salud, diagnosticando oportunamente, estandarizando el uso de tratamientos farmacológicos con evidencia científica y manejando multidisciplinariamente este tipo de casos.
- Se recomienda realizar estudios de vigilancia genómica de la *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems, para identificar la posible presencia de clones de alto riesgo en el territorio nacional y su expansión en las primeras etapas del curso de una epidemia incipiente, y como consecuencia a esto, reforzar de manera oportuna y estricta las políticas sanitarias de control y prevención de este tipo de infecciones.
- Se recomienda realizar estudios descriptivos similares que abarquen un mayor periodo de tiempo, en los cuales se incluya el estudio de esta epidemia durante el contexto de la pandemia del COVID-19 con el fin de poder observar el comportamiento de la incidencia y de las demás variables durante y posterior a este periodo de estudio.



- Se recomienda diseñar y ejecutar estudios de investigación que incluyan a una mayor muestra de estudio, realizando estudios multicéntricos o ampliando el tiempo de estudio. Además de ello, realizar estudios analíticos que permitan determinar otros cálculos estadísticos como la mortalidad, el tiempo de supervivencia, los factores de riesgo, etc.; que están asociados a este tipo de bacterias multirresistentes según la evidencia disponible en la literatura.

## VIII. REFERENCIAS

- Al-Baz, A. A., Maarouf, A., Marei, A., & Abdallah, A. L. (2022). Prevalence and antibiotic resistance profiles of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from tertiary care hospital, Egypt. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 88(1), 2883–2890. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2022.242765>
- Alicino, C., Giacobbe, D. R., Orsi, A., Tassinari, F., Trucchi, C., Sarteschi, G., Copello, F., Del Bono, V., Viscoli, C., & Icardi, G. (2015). Trends in the annual incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a 8-year retrospective study in a large teaching hospital in northern Italy. *BMC Infectious Diseases*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1152-0>
- Antequera M., A., Sáez B., C., Ciudad S., M., García B., M. J., Moyano V., B., Rodríguez C., P., Roy V., E., Aguilera G., M., Alonso N., E., Cárdenas I., M. J., Castro G., S., Domingo G., D., & Barrios B., A. (2020). Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo. *Revista Chilena de Infectología: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Infectología*, 37(3), 295–303. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000300295>
- Avilés, C., Betancour, P., Velasco, C. L., Godoy, R., Barthel, E., & Martínez, F. (2016). Factores asociados a infecciones urinarias producidas por enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido: una cohorte prospectiva. *Revista Chilena de Infectología: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Infectología*, 33(6), 628–634. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182016000600004>
- Bartsch, S. M., McKinnell, J. A., Mueller, L. E., Miller, L. G., Gohil, S. K., Huang, S. S., & Lee, B. Y. (2017). Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(1), 48.e9-48.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.09.003>

- Champi Merino, R. G. (2021). Enterobacterias productoras de carbapenemasas y características demográficas en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2014-2018. <https://hdl.handle.net/20.500.13084/5450>
- Chen, X., Liu, Q., Liu, W.-E., & Yan, Q. (2020). Risk factors for subsequential carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical infection among rectal carriers with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and Drug Resistance*, *13*, 1299–1305. <https://doi.org/10.2147/idr.s247101>
- Chotiprasitsakul, D., Srichatrapimuk, S., Kirdlarp, S., Pyden, A. D., & Santanirand, P. (2019). Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a 5-year experience at a tertiary care hospital. *Infection and Drug Resistance*, *12*, 461–468. <https://doi.org/10.2147/idr.s192540>
- Cienfuegos-Gallet, A. V., Ocampo de Los Ríos, A. M., Sierra Viana, P., Ramirez Brinez, F., Restrepo Castro, C., Roncancio Villamil, G., del Corral Londoño, H., & Jiménez, J. N. (2019). Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a KPC endemic setting: a case-control and cohort study. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4461-x>
- Córdova, E., Lespada, M. I., Gómez, N., Pasterán, F., Oviedo, V., & Rodríguez-Ismael, C. (2012). Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires, Argentina. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, *30*(7), 376–379. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.12.003>
- Cristina, M. L., Alicino, C., Sartini, M., Faccio, V., Spagnolo, A. M., Bono, V. D., Cassola, G., De Mite, A. M., Crisalli, M. P., Ottria, G., Schinca, E., Pinto, G. L., Bottaro, L. C., Viscoli, C., Orsi, A., Giacobbe, D. R., & Icardi, G. (2018). Epidemiology, management, and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in hospitals within the same endemic metropolitan area. *Journal of Infection and Public Health*, *11*(2), 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.06.003>

- Effah, C. Y., Sun, T., Liu, S., & Wu, Y. (2020). *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>
- Escandón-Vargas, K., Reyes, S., Gutiérrez, S., & Villegas, M. V. (2017). The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 15(3), 277–297. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1268918>
- Falco Restrepo, A. D. del C., & Aranaga Arias, C. A. (2015). Resistencia a los antibióticos beta-lactámicos Carbapenems mediada por el gen blaKPC en *Klebsiella pneumoniae*. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental*, 6(2), 109. <https://doi.org/10.22490/21456453.1409>
- Giacobbe, Salsano, Puente, Campanini, Mariscalco, Marchese, Viscoli, & Santini. (2019). Reduced incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in cardiac surgery patients after implementation of an antimicrobial stewardship project. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 8(3), 132. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030132>
- Han, J. H., Goldstein, E. J. C., Wise, J., Bilker, W. B., Tolomeo, P., & Lautenbach, E. (2016). Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a network of long-term acute care hospitals. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciw856. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw856>
- Hirsch, E. B., & Tam, V. H. (2010). Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(6), 1119–1125. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq108>
- Holt, K. E., Wertheim, H., Zadoks, R. N., Baker, S., Whitehouse, C. A., Dance, D., Jenney, A., Connor, T. R., Hsu, L. Y., Severin, J., Brisse, S., Cao, H., Wilksch, J., Gorrie, C., Schultz, M. B., Edwards, D. J., Van Nguyen, K., Nguyen, T. V., Dao, T. T., ... Thomson, N. R. (2015). Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(27). <https://doi.org/10.1073/pnas.1501049112>

- Hu, Y., Liu, C., Shen, Z., Zhou, H., Cao, J., Chen, S., Lv, H., Zhou, M., Wang, Q., Sun, L., Sun, Q., Hu, F., Wang, Y., & Zhang, R. (2020). Prevalence, risk factors and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients from Zhejiang, China, 2008–2018. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 1771–1779. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1799721>
- Huang, W., Qiao, F., Zhang, Y., Huang, J., Deng, Y., Li, J., & Zong, Z. (2018). In-hospital medical costs of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(suppl\_2), S225–S230. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy642>
- Judd, W. R., Ratliff, P. D., Hickson, R. P., Stephens, D. M., & Kennedy, C. A. (2016). Clinical and economic impact of meropenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*-infected patients. *American Journal of Infection Control*, 44(11), 1275–1279. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.04.218>
- Kizilates, F., Yakupogullari, Y., Berk, H., Oztoprak, N., & Otlu, B. (2021). Risk factors for fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains among patients at hospital admission. *American Journal of Infection Control*, 49(3), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.035>
- Knothe, H., Shah, P., Krcmery, V., Antal, M., & Mitsuhashi, S. (1983). Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*, 11(6), 315–317. <https://doi.org/10.1007/bf01641355>
- Kohler, P. P., Volling, C., Green, K., Uleryk, E. M., Shah, P. S., & McGeer, A. (2017). Carbapenem resistance, initial antibiotic therapy, and mortality in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: A systematic review and meta-analysis. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 38(11), 1319–1328. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.197>

- Landman, D., Salvani, J. K., Bratu, S., & Quale, J. (2005). Evaluation of techniques for detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in stool surveillance cultures. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5639–5641. <https://doi.org/10.1128/jcm.43.11.5639-5641.2005>
- Li, Yi, Shen, H., Zhu, C., & Yu, Y. (2019). Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections among ICU admission patients in central China: Prevalence and prediction model. *BioMed Research International*, 2019, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/9767313>
- Li, Yuanyuan, Li, J., Hu, T., Hu, J., Song, N., Zhang, Y., & Chen, Y. (2020). Five-year change of prevalence and risk factors for infection and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a tertiary hospital in North China. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00728-3>
- Lipari, F. G., Hernández, D., Vilaró, M., Caeiro, J. P., & Saka, H. A. (2020). Caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de bacteriemias producidas por enterobacterias resistentes a carbapenems en un hospital universitario de Córdoba, Argentina. *Revista Chilena de Infectología: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Infectología*, 37(4), 362–370. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000400362>
- López Vargas, J. A., & Echeverri Toro, L. M. (2012). *K. pneumoniae*: ¿la nueva “superbacteria”? Patogenicidad, epidemiología y mecanismos de resistencia. *IATREIA*, 23(2). <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.11129>
- Maragakis, L. L., Perencevich, E. N., & Cosgrove, S. E. (2008). Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 6(5), 751–763. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.5.751>
- Marquez, P., Terashita, D., Dassey, D., & Mascola, L. (2013). Population-based incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* along the continuum of care, Los Angeles County. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 34(2), 144–150. <https://doi.org/10.1086/669087>

- Mejía-Zambrano, H. (2022). Prevalence of risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalized patients. Systematic review. *Microbes Infection and Chemotherapy*, 2, e1408. <https://doi.org/10.54034/mic.e1408>
- Mills, J. P., Talati, N. J., Alby, K., & Han, J. H. (2016). The epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization and infection among long-term acute care hospital residents. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 37(1), 55–60. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.254>
- Montúfar-Andrade, F. E., Mesa-Navas, M., Aguilar-Londoño, C., Saldarriaga-Acevedo, C., Quiroga-Echeverr, A., Builes-Montaño, C. E., Villa-Franco, J. P., Zuleta-Tobon, J. J., Montúfar-Pantoja, M. C., Monsalve, M. A., & Hernández, C. (2016). Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio: revista de la Asociación Colombiana de Infectología*, 20(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.07.003>
- Munoz-Price, L. S., Poirel, L., Bonomo, R. A., Schwaber, M. J., Daikos, G. L., Cormican, M., Cornaglia, G., Garau, J., Gniadkowski, M., Hayden, M. K., Kumarasamy, K., Livermore, D. M., Maya, J. J., Nordmann, P., Patel, J. B., Paterson, D. L., Pitout, J., Villegas, M. V., Wang, H., ... Quinn, J. P. (2013). Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(9), 785–796. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70190-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70190-7)
- Naomi-Matsuoka, A., Vargas, M., Ymaña, B., Soza, G., & Pons, M. J. (2020). Resistencia a colistina en cepas de *Klebsiella pneumoniae* multidrogorresistente del período 2015- 2018 en un hospital materno perinatal de Lima, Perú. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, 37(4), 716–720. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.5422>
- Organización Mundial de la Salud (2024). La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

- Organización Mundial de la Salud (2024). Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS. <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
- Ou, Q., Li, W., Li, B., & Yu, C. (2017). Prevalence of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) and the distribution of class 1 integron in their strains isolated from a hospital in central China. *Chung-Kuo i Hsueh k'o Hsueh Tsa Chih [Chinese Medical Sciences Journal]*, 32(2), 107–102. <https://doi.org/10.24920/J1001-9294.2017.018>
- Pereira, G. H., Garcia, D. O., Mostardeiro, M., Fanti, K. S., & Levin, A. S. (2013). Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: two-year epidemiologic follow-up in a tertiary hospital. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 108(1), 113–115. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762013000100019>
- Podschun, R., & Ullmann, U. (1998). *Klebsiella* spp. As nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(4), 589–603. <https://doi.org/10.1128/cmr.11.4.589>
- Pourgholi, L., Farhadinia, H., Hosseindokht, M., Ziaee, S., Nosrati, R., Nosrati, M., & Boroumand, M. (2022). Analysis of carbapenemases genes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from Tehran heart center. *Iranian journal of microbiology*. <https://doi.org/10.18502/ijm.v14i1.8799>
- Tängdén, T., & Giske, C. G. (2015). Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *Journal of Internal Medicine*, 277(5), 501–512. <https://doi.org/10.1111/joim.12342>
- Tesfa, T., Mitiku, H., Edae, M., & Assefa, N. (2022). Prevalence and incidence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* colonization: systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-022-02110-3>



- Vargas-Alzate, C. A., Higueta-Gutiérrez, L. F., & Jiménez-Quiceno, J. N. (2019). Costos médicos directos de las infecciones del tracto urinario por bacilos Gram negativos resistentes a betalactámicos en un hospital de alta complejidad de Medellín, Colombia. *Biomedica: revista del Instituto Nacional de Salud*, 39, 35–49. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3981>
- Vargas-Alzate, C. A., Higueta-Gutiérrez, L. F., López-López, L., Cienfuegos-Gallet, A. V., & Jiménez Quiceno, J. N. (2018). High excess costs of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in an endemic region. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 51(4), 601–607. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.12.012>
- Velez, J. D., Rosso, F., Cedano, J., Mora, B. L., Orrego, M., Estacio, M., & Beltran, I. A. (2018). 1188. Could chlorhexidine (CHX) bathing decrease the incidence of carbapenem-resistant Enterobacteria (CRE) bacteremia in previously colonized CRE hematopoietic stem cell transplant recipients (HSCT)? *Open Forum Infectious Diseases*, 5(suppl\_1), S359–S359. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy210.1021>
- Wang, N., Zhan, M., Liu, J., Wang, Y., Hou, Y., Li, C., Li, J., Han, X., Liu, J., Chen, Y., Fan, J., Tang, J., Lu, W., Zhong, X., Zhang, Z., & Zhang, W. (2022). Prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in a northern province in China: Clinical characteristics, drug resistance, and geographic distribution. *Infection and Drug Resistance*, 15, 569–579. <https://doi.org/10.2147/idr.s347343>
- Xu, L., Sun, X., & Ma, X. (2017). Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0191-3>
- Yigit, H., Queenan, A. M., Anderson, G. J., Domenech-Sanchez, A., Biddle, J. W., Steward, C. D., Alberti, S., Bush, K., & Tenover, F. C. (2001). Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(4), 1151–1161. <https://doi.org/10.1128/aac.45.4.1151-1161.2001>

## IX. ANEXOS

### Anexo A: Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Categorización	Indicador
Sexo	Condición biológica al nacer reportada en la historia clínica.	Cualitativa Nominal	Nominal	Hombre Mujer	Frecuencias y porcentajes.
Edad	Tiempo de vida en años del paciente estudiado.	Cuantitativa Discreta	Razón	Número de años - 18 a 59 años - $\geq 60$ años	Frecuencias, porcentajes, media y desviación estándar.
Antibioticoterapia previa	Terapia antibiótica recibida hasta como máximo 6 meses antes de la hospitalización actual.	Cualitativa Nominal	Nominal	Si No	Frecuencias y porcentajes.
Área de hospitalización	Unidad de cuidado hospitalario en donde se encuentra el paciente durante la toma de la muestra biológica.	Cualitativa Nominal	Nominal	Unidad de Cuidados Intensivos Otros departamentos	Frecuencias y porcentajes.
Diagnóstico de hospitalización	Diagnostico o comorbilidad del paciente asociado a la infección por <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Cualitativa Nominal	Nominal	Neumonía Infección del Tracto Urinario Sepsis Meningitis Post-operado Politraumatismo Otros	Frecuencias y porcentajes.
Recuento de leucocitos	Número de leucocitos reportado en el hemograma de la historia clínica del paciente asociado a la infección por <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Cuantitativa Discreta	Razón	Número de leucocitos - Leucopenia (<3000/mm <sup>3</sup> ) - Normal (3000 – 11000/mm <sup>3</sup> )	Frecuencias, porcentajes, media y desviación estándar.

				- Leucocitosis ( $>11000/\text{mm}^3$ )	
BLEE	Presencia de BLEE en las cepas aisladas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Cualitativa Nominal	Nominal	BLEE (+) BLEE (-)	Frecuencias y porcentajes.
Carbapenemasas	Presencia de carbapenemasas en las cepas aisladas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Cualitativa Nominal	Nominal	Positivo Negativo	Frecuencias y porcentajes.
Incidencia	Número de casos nuevos de infecciones causadas por KPRC reportados anualmente durante el periodo de estudio.	Cuantitativa Continua	Intervalo	Número de casos nuevos de infecciones causadas por KP reportados anualmente. Número de casos nuevos de infecciones causadas por KPRC reportados por cada 1000 personas-días.	Frecuencias
Origen de la muestra biológica	Lugar, material o sustancia biológica de origen humano susceptible de conservación y que pueda albergar a las cepas aisladas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Cualitativa Nominal	Nominal	Sangre Orina Esputo Secreción bronquial Secreción traqueal Pus Líquido peritoneal Otros	Frecuencias y porcentajes.
Perfil de sensibilidad antibiótica	Perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica de las cepas aisladas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> según el diámetro de sus halos de inhibición.	Cuantitativa Continua	Intervalo	Sensible Intermedio Resistente No determinado	Frecuencias y porcentajes.