



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“Evaluación de factores de riesgo asociados
a infección por *Klebsiella pneumoniae* en
pacientes del Hospital Infantil de México Federico
Gómez en el año 2009”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ALICIA ELHAÍN DE LA GARZA LÓPEZ

TUTOR ACADÉMICO
DR. JUAN XICOHTENCATL CORTES



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

“Evaluación de factores de riesgo asociados a infección por *Klebsiella pneumoniae* en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO SUBESPECIALISTA EN:
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ALICIA ELHAÍN DE LA GARZA LÓPEZ

TUTOR DE TESIS

DR. JUAN XICOHTENCATL CORTES
Jefe de laboratorio de Bacteriología intestinal
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DRA. ARIADNNA DEL CARMEN CRUZ CÓRDOVA
Investigadora en Ciencias Médicas “C”

DRA. ANA ESTELA GAMIÑO ARROYO
Investigador clínico

Red de Enfermedades Infecciosas Emergentes del Hospital Infantil de México
Federico Gómez

DEDICATORIAS

A mi esposo, por su incondicional apoyo, confianza, paciencia y amor.

*A mis padres, hermanas, sobrinos, y familia que me motiva siempre a seguir
adelante.*

*A mis compañeros, maestros y amigos que han compartido y vivido conmigo esta
carrera.*

*A los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez, por ser ejemplo de
valentía y alegría, por que son de quienes más aprendemos, y día a día hacen que
todo valga la pena.*

INDICE

ANTECEDENTES	5
MARCO TEÓRICO.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	15
General	15
Específicos	15
MÉTODOLOGIA.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO	18
VARIABLES.....	18
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	32
PERSPECTIVAS	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33
CONSIDERACIONES ETICAS	33
REFERENCIAS	33
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	36

ANTECEDENTES

M. Aiken y cols, reportaron que los bacilos Gram-negativos causaron el 74% de los episodios de bacteriemia nosocomial, siendo *K. pneumoniae* causante del 20% de los episodios.¹

En un estudio de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, la tasa de infección nosocomial de *K. pneumoniae* fue de 16,7 infecciones por cada 10.000 pacientes egresados². Las fuentes ambientales de contaminación con *Klebsiella* sp. incluyen: equipo de monitoreo de la presión arterial, trampas de ventilación, equipo de diálisis, gel para ultrasonido, solución de dextrosa y desinfectante para manos².

Después de la aparición de los primeros microorganismos productores de ESBL en 1983, Meyer y cols., describieron que el uso previo de ceftazidima se asoció con la posibilidad de aislar microorganismos resistentes³.

Klebsiella sp. destacó comúnmente como patógeno en adultos inmunocomprometidos y alcohólicos, pero en 1985, casi el 50% de los brotes notificados de *Klebsiella* fueron en las unidades de cuidados intensivos neonatales³.

Posteriormente, Quale y cols., en un estudio realizado en 2002 en 15 hospitales en la ciudad de Brooklyn (Nueva York), concluyeron que el uso de cefalosporinas asociadas a aztreonam se correlacionó directamente con la presencia de ESBL en los microorganismos estudiados⁴.

Peña y cols., en un estudio realizado en España reportaron que la relación más frecuente con la presencia de microorganismos productores de ESBL fue el uso de cefalosporinas de tercera generación y aztreonam⁵, igualmente lo reportado por Paterson en 2005⁶.

En el 2009 el grupo GREBO de Bogotá, reportó a *K. pneumoniae* como el segundo microorganismo aislado en pacientes hospitalizados⁷.

Echeverri-Toro L. y cols⁸ realizaron un estudio de cohorte prospectivo en un hospital de tercer nivel octubre/2009 - abril/2010 y reportando enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus (DM) como factores de riesgo que se asociaron con un mayor riesgo de tener infección por *K. pneumoniae* resistente. El uso de ceftriaxona y carbapenémicos en los 30 días previos al aislamiento de *K. pneumoniae* resistente, es un factor de riesgo para adquirir infección por esta bacteria. No hubo diferencias en la mortalidad entre los pacientes infectados por *K. pneumoniae* sensible y resistente. No se encontró asociación entre riesgo de adquirir infección por *K. pneumoniae* resistente y necesidad de ventilación mecánica, ingreso a UCI, uso de catéter vesical, tratamiento inmunosupresor ni neoplasia maligna previo al aislamiento. Lo anterior es similar a lo reportado por Kang y cols⁹ en el periodo de enero de 1998 a diciembre del 2002 en el que se documentaron un total de 578 episodios de bacteriemia por *K. pneumoniae*, de las cuales el 78.9% fueron nosocomiales, de los cuales, el 71.4% de los pacientes habían recibido antibióticos dentro de los 30 días previos. El diagnóstico más frecuente de los pacientes fue tumores sólidos (33.8%), y el sitio primario de infección en este estudio fue pancreatobiliar. Además, se reportaron como variables significativamente asociadas a mortalidad: administración de cefalosporinas de amplio espectro como terapia antimicrobiana definitiva, neutropenia, presentación con choque séptico, estancia en cuidados intensivos, tratamiento inmunosupresor previo, uso previo de corticoesteroides, y puntaje APACHE II elevado.

Hyle y cols¹⁰ estudiaron mediante un estudio de casos y controles los factores de riesgo para multidrogorresistencia (MDR: definida como resistencia a todos los antibióticos de las 3 siguientes clases: TMP/STX, aminoglucósidos y fluoroquinolonas) entre aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de ESBL del 1 junio de 1997 a Diciembre de 2002. El 18.8% de los aislamientos por *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron MDR, siendo la infección por *K. pneumoniae* el único factor de riesgo independiente estadísticamente significativo para MDR, reportaron que existe una relación genética estrecha entre los aislamientos de *K. pneumoniae*, y además sugieren que la transmisión horizontal puede ser el mayor

factor contribuyente para MDR por lo que se enfatiza que las medidas de control (como el aislamiento de contacto a pacientes con infecciones por cepas productoras de ESBL) deben ser la mayor intervención para prevenir la diseminación de cepas MDR.

Serefhanoglu y cols¹¹ encontraron diferentes resultados, reportaron después de un estudio prospectivo realizado de octubre de 2003 a junio de 2007, un total de 94 episodios de bacteriemias, 31.9% fueron causadas por cepas MDR (en este caso MDR definida como resistencia a aminoglucósidos y fluoroquinolonas); se encontró que los días previos de hospitalización antes de la bacteriemia (OR 3.88, IC 95% 1.55- 9,71, $p = 0,004$) fue el único predictor de bacteriemia de una cepa de *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de ESBL MDR. En este estudio, la estancia hospitalaria media antes de la bacteriemia fue de 16,6 días en los pacientes que desarrollaron bacteriemia por cepas MDR en comparación con ocho días en los que tuvieron bacteriemia por cepas no MDR. Es sabido que *K. pneumoniae* infecta principalmente a pacientes que están hospitalizadas por enfermedades subyacentes graves. Los pacientes a menudo requieren hospitalización prolongada y procedimientos invasivos, que rompen las defensas naturales del huésped y aumentan el riesgo de la colonización bacteriana e infección.

MARCO TEÓRICO

El género *Klebsiella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, que constituye una causa frecuente de infección nosocomial en la edad pediátrica.

Dentro de las enterobacterias es el segundo agente causal de sepsis nosocomial después de *E.coli*. Las infecciones nosocomiales por *Klebsiella* son causadas principalmente por *Klebsiella pneumoniae*, la especie más importante del género desde el punto de vista médico y que se asocia a una alta morbilidad y mortalidad¹².

Las infecciones principales relacionadas con *Klebsiella pneumoniae* incluyen: infecciones del tracto urinario, neumonías e infecciones relacionadas a catéter venoso central. *K. pneumoniae* es un patógeno oportunista, causante de infecciones nosocomiales en pacientes inmunocomprometidos. En humanos portadores, *K. pneumoniae* se encuentra en vías respiratorias superiores y en tracto intestinal.

Las bacterias del género *Klebsiella* son identificados o definidos serológicamente por su polisacárido capsular (Antígenos K) y lipopolisacárido (antígenos O).

La detección de este patógeno, aislado de materia fecal oscila entre un 5-38%; mientras, en nasofaringe es de 1-6%. Estos valores de detección varían considerablemente en el ambiente hospitalario, donde la colonización se incrementa proporcionalmente con el tiempo de estancia hospitalaria, alcanzando valores de 77% en materia fecal, 19% en faringe y 42% en las manos de los pacientes¹².

El alto grado de colonización nosocomial parece estar asociado principalmente al uso de antibióticos y en menor porcentaje a prácticas de higiene deficientes en los hospitales. Se ha observado que los aislados de *K. pneumoniae* de pacientes hospitalizados muestran altos niveles de resistencia a una gran variedad de antibióticos.

El principal reservorio para la transmisión de *K. pneumoniae* en los hospitales es el tracto gastrointestinal de los pacientes y las manos del personal médico. La habilidad de este microorganismo para diseminarse rápidamente ocasiona brotes nosocomiales, especialmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Estos brotes nosocomiales se han relacionado con cepas resistentes a β -lactamasas de espectro extendido (ESBL), con resistencia a cefalosporinas de tercera generación, a aminoglucósidos y a quinolonas. Se ha estimado que la proporción de cepas de *K. pneumoniae* productoras de ESBL es del 12% en Estados Unidos, 33% en Europa, 28% en el pacífico Occidental y 52% en países latinoamericanos. Sin embargo, la alta mortalidad de pacientes con infecciones por *K. pneumoniae* productoras de ESBL se asocia con cepas más virulentas.

Los factores de virulencia producidos por este patógeno, le permiten a la bacteria colonizar a su hospedero de manera eficiente. Sin embargo, aún se encuentran en proceso estudios para identificar cuál es la función de cada uno de estos factores de virulencia y por lo tanto, definir su papel en la patogénesis de la bacteria.

La cápsula de polisacárido de *K. pneumoniae*, es el principal factor de virulencia se presenta en más de 70 variedades antigénicas y es responsable de su colonia con fenotipo mucoso. Algunos tipos de cápsulas, tales como K1 y K2, pueden ser más importantes. El mecanismo por el cual la cápsula promueve virulencia se piensa que es debido a la inhibición de la fagocitosis. La cápsula desempeña un papel inicial en las interacciones con células epiteliales, pero no se requiere para la interacción adhesiva con la superficie celular. En modelos animales de sepsis, el polisacárido capsular (antígenos K) es un factor de virulencia; y los anticuerpos monoclonales para los antígenos K reducen la gravedad de la enfermedad en ratones. El aumento de la adherencia de bacilos Gram-negativos a las células de la orofaringe contribuye a incrementar la colonización. La elastasa producida por las células polimorfonucleares contribuye a tal colonización mediante la reducción de la capa de fibronectina de receptores del azúcar.

Robin y cols² investigaron la cantidad de polisacárido capsular producido por dos aislamientos de *K. pneumoniae* identificando que el alto nivel de cápsula es un factor importante en cepas de *K. pneumoniae* la protección de muerte intracelular, estrés oxidativo, complemento, surfactante y fagocitosis. Concluyendo que la alta producción de cápsula y otros pocos factores de virulencia pueden ser suficientes para mejorar la potencia de diseminación de una cepa nosocomial de *K. pneumoniae*, especialmente cuando se asocia con la producción de ESBL.

K. pneumoniae puede producir una variedad de tipos de fimbrias, incluyendo el tipo 1 que están implicados en la adhesión a células del huésped. Al igual que con otras especies de enterobacterias causantes de infecciones sistémicas, *K. pneumoniae* parece requerir lipopolisacárido y la absorción de hierro para causar enfermedad.

Todas las cepas de *K. pneumoniae* son resistentes a la ampicilina como resultado de la presencia de un gen cromosómico que codifica una β -lactamasa penicilina-específica. Además, los aislados nosocomiales son frecuentemente resistentes a otros numerosos antibióticos, como resultado de la adquisición de plásmidos resistentes a múltiples fármacos. Por ejemplo, *K. pneumoniae* es uno de los organismos más comunes que tienen plásmidos que codifican β -lactamasas de espectro extendido y la bacteriemia ocasionada por estas cepas se asocia con mayores tasas de fracaso del tratamiento y muerte.

Los factores de riesgo para la infección por *Klebsiella* neonatal incluyen: prematuridad, presencia de catéteres permanentes, tratamiento antibiótico previo, y la administración de nutrición parenteral¹³.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de las neumonías y las infecciones del tracto urinario, las infecciones nosocomiales causadas por *K. pneumoniae* incluyen infecciones de heridas, infecciones relacionadas a dispositivos invasivos intravasculares y otros,

infecciones del tracto biliar, peritonitis y meningitis. *K. pneumoniae* puede causar infecciones urinarias en los individuos con tractos urinario normal, así como anormal y ocupa el segundo lugar, sólo después de *E. coli* como causa de bacteriemia resultante de infección de vías urinarias y de bacteriemia por Gram-negativos.

La cateterización del tracto urinario puede estar asociada con infección urinaria por *Klebsiella*, pero la bacteriemia es una rara complicación en pacientes inmunocompetentes. Aproximadamente 10% de las infecciones nosocomiales del tracto urinario observadas en los recién nacidos después de cirugía son causadas por *Klebsiella*.¹⁵⁻¹⁸

La infección en los recién nacidos se manifiesta como: neumonía, sepsis y meningitis.

Klebsiella sp. se ha aislado de sangre y comúnmente fluido peritoneal en casos de brotes de enterocolitis necrosante, otras manifestaciones menos comunes en lactantes incluyen necrólisis epidérmica tóxica, conjuntivitis, parotiditis, absceso retrofaríngeo, hematoma subdural, absceso del psoas, y absceso renal.

Klebsiella es una causa poco frecuente de infección en niños mayores sanos. La identificación de la infección pulmonar debe sugerir la posibilidad de inmunodeficiencia subyacente o de malnutrición significativa.

Las neumonías causadas por *Klebsiella* más comúnmente surgen de la colonización del tracto respiratorio superior, seguido por la aspiración de organismos en el tracto respiratorio inferior. El grado de colonización orofaríngea por bacterias o microorganismos Gram-negativos es hallazgo normal en los recién nacidos. La orofaringe está colonizada por bacilos Gram-negativos, incluyendo *Klebsiella* en un tercio de los recién nacidos sanos. Las tasas de colonización en general son menores en los lactantes alimentados con leche materna. La presión antibiótica en recién nacidos de alto riesgo y niños mayores ha sido observada como promotor del crecimiento excesivo de *Klebsiella*.

La neumonía causada por *K. pneumoniae* clásicamente se ha descrito que tiene características particulares distintivas, conocida con el epónimo de la enfermedad Friedländer. Entre estas características son clásicas: su gravedad, su frecuencia en alcohólicos, su propensión a afectar a los lóbulos superiores, la producción de esputo como "jalea de grosella" resultante de hemoptisis, el signo de la fisura abultada en la radiografía causado por la consolidación lobar edematosa, y su tendencia a la formación de abscesos.

La bacteriemia por *K. pneumoniae* ha sido asociada con lesiones del tracto gastrointestinal, la presencia de un catéter venoso central, y la neutropenia. Además de pacientes pediátricos receptores de trasplante de órganos sólidos pueden tener altas tasas de adquisición de especies de *Klebsiella* resistentes.

DIAGNÓSTICO

Klebsiella sp. típicamente crece como colonias mucoides en agar MacConkey. Los medios que contienen citrato pueden ser utilizados para facilitar el aislamiento de cepas de *Klebsiella* porque estos organismos pueden utilizar citrato como única fuente de carbono. Las técnicas de hibridación *in situ* han sido utilizadas para identificar *Klebsiella* en fagocitos en muestras de sangre y los ensayos con enzima de restricción y análisis de ribotipificación de aislados clínicos se han utilizado para caracterizar la propagación nosocomial de cepas resistentes a antibióticos¹⁷.

TRATAMIENTO

La terapia antimicrobiana empírica debe estar guiada de acuerdo a la susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella* en el hospital.

Las opciones terapéuticas para las infecciones causadas por cepas no multirresistentes incluyen cefalosporinas de primera generación, combinaciones de penicilina/inhibidor β -lactamasa, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y

aminoglucósidos. El tratamiento con una cefalosporina más un aminoglucósido (en lugar de monoterapia con cefalosporina) se ha asociado con un resultado más favorable en los pacientes con cáncer que están infectados por cepas susceptibles. Para las cepas multirresistentes, sobre todo las que expresan β -lactamasas de espectro extendido, las opciones de tratamiento se limitan a menudo a cefalosporinas de cuarta generación o carbapenémicos.

La terapia antimicrobiana contra *Klebsiella* se ha dificultado, por la resistencia a las penicilinas y cefalosporinas conferida por ESBL. Cambios de proteínas de membrana externa y deficiencia de porinas de algunas cepas pueden aumentar la resistencia a cefalosporinas de tercera generación¹⁷. La resistencia a los aminoglucósidos mediada por plásmidos también es común.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el 2004, México reportó que el 7.5% de los aislamientos totales de agentes causales de enfermedades intrahospitalarias correspondieron a *K. pneumoniae*. Estos datos nos han permitido considerar que la prevención de infecciones nosocomiales producidas por *K. pneumoniae*, sigue siendo un problema de salud importante en México que requiere la realización de estudios más detallados sobre sensibilidad antimicrobiana y su repercusión en la clínica.

JUSTIFICACIÓN

Al ser *K. pneumoniae* un microorganismo importante en infecciones nosocomiales, es importante determinar cuáles son los factores asociados a infecciones por *K. pneumoniae* así como una correlación clínica que permita comparar estudios de susceptibilidad a diversos antibióticos, con datos clínicos en cepas de *K. pneumoniae*, aisladas de pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a infección por *K.pneumoniae* en un hospital pediátrico de tercer nivel de la Ciudad de México?

HIPÓTESIS

Si el uso de dispositivos invasivos, estancia hospitalaria prolongada, uso de cefalosporinas de tercera generación, son factores de riesgo asociados a infecciones por *K. pneumoniae*, entonces pacientes con estas características favorecerán el desarrollo de infecciones asociadas a este microorganismos y contribuirán a la selección de cepas resistentes o multirresistentes.

OBJETIVOS

General

- Identificar los factores de riesgo asociados con la probabilidad de adquirir infección por *K. pneumoniae*.

Específicos

- Estudiar e identificar alguna asociación entre los factores de riesgo identificados y el perfil de susceptibilidad de la bacteria.
- Evaluar la relación que existe entre la presentación clínica con respecto al patrón de susceptibilidad a los antibióticos de los diferentes aislados de *K. pneumoniae*.

MÉTODOLOGIA

Tipo de estudio

Descriptivo - Retrospectivo – Observacional

Definiciones Operacionales:

-Caso con confirmación microbiológica: aislamiento de *K.pneumoniae* en muestras de cultivo de sangre (periférica y central), orina, líquido cefalorraquídeo, líquidos corporales diversos (líquido peritoneal, líquido pleural o material obtenido por punción aspiración de área de celulitis o infección de heridas quirúrgicas, broncoaspirado) y punta de catéter asociado a cuadro clínico.

Población:

Pacientes pediátricos en quienes se aisló *K.pneumoniae* en un periodo del 1° de enero al 31 de diciembre del 2009.

Criterios de inclusión:

Pacientes de 0 a 18 años atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo enero de 2009 a diciembre de 2009 en quienes se obtuvo aislamiento de *K.pneumoniae*.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes en los que no se cuente con información documentada en expediente que explique el motivo por el cual se obtuvieron las muestras de las cuales se aisló *K. pneumoniae*.

3. Pacientes en quienes el aislamiento de *K. pneumoniae* fuera definido como colonizante.
4. Pacientes con episodios recurrentes que ocurrieron en menos de 30 días al episodio previo.

Criterios de eliminación

1. Información clínica y exámenes complementarios incompletos.
2. Pacientes en quienes se aisló *K. pneumoniae* de una muestra no significativa o con toma de la misma de forma inadecuada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Procedimientos

- Inicialmente se llevó a cabo la identificación de los pacientes (nombre completo, registro hospitalario) en quienes se aisló *K. pneumoniae* del 1° de enero al 31 de diciembre del 2009, con base en el registro de cepas obtenidas en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Obtención de la información clínica: Se realizó revisión de los expedientes clínicos para la recolección de datos.
- Búsqueda retrospectiva de la información en expedientes seleccionados de acuerdo al número de registro en el Archivo Clínico de la Institución.

PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se codificaron en una base de datos en Microsoft Excel. Previa revisión de los datos y de ser necesario las correcciones pertinentes para evitar duplicación de la información o errores, evaluando constantemente frecuencias, y distribución en gráficas. Para el análisis estadístico se utilizó el sistema SPSS *Statistics* Versión 19.0. las variables de tipo cuantitativo serán expresadas en promedios, rangos y desviaciones estándar, mientras que las variables cualitativas serán consignadas como porcentajes. Para comparación de variables cualitativas se analizaron mediante Chi-cuadrada con su respectivo valor de p o prueba de Fisher. Para la comparación de variables cuantitativas se aplicó la prueba de *t* student para variables que se distribuyan normalmente.

VARIABLES

Se analizaron expedientes de forma retrospectiva para un total de 15 variables ordinales y nominales:

- **Edad:** expresada en meses. Variable cuantitativa continua.
- **Sexo:** Variable nominal, categórica.

1. Femenino
 2. Masculino
- **Paciente ambulatorio:** aquellos pacientes que acudieron de su domicilio para la toma de muestra de donde se aisló *K. pneumoniae* y que no tenían antecedente de hospitalización reciente al menos durante los 2 días previos al aislamiento. Variable cualitativa, nominal.
 1. Si
 2. No

 - **Paciente hospitalizado** aquellos pacientes en quienes el aislamiento se realizó durante su internamiento. Variable cualitativa nominal
 1. Si
 2. No

 - **Días de hospitalización:** variable numérica que hace referencia al número total de días desde su ingreso hasta el día en que se obtuvo la muestra de donde se aisló *K. pneumoniae*.

 - **Enfermedad de Base:** La presencia de alguna de las siguientes entidades como enfermedad primaria o de base al ingreso del paciente o previa a toma de muestra de donde se realizó el aislamiento.
 1. Enfermedad pulmonar
 2. Trasplante de órgano sólido
 3. Neoplasia Hematológica o sólida
 4. Enfermedad cardiovascular
 5. Enfermedad neurodegenerativa
 6. Uropatía
 7. Prematuridad
 8. Inmunocompromiso

9. Malformación anatómica

10. Enfermedad hepática

- **Tratamiento antibiótico:** La administración de tratamiento con efecto bactericida, bacteriostático hasta 30 días previos a evento en el cual se aisló *K. pneumoniae*. Variable cualitativa nominal

1. Si
2. No

- **Tipo de antibiótico administrado**

1. Ampicilina
2. Amikacina
3. Cefotamixa
4. Cefepima
5. Ceftazidima
6. Meropenem
7. Nitrofurantoína
8. Trimetoprim- sulfametoxazol (TMP/STX)
9. Ciprofloxacina

- **Intervención quirúrgica:** aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía mayor durante hospitalización y hasta 30 día previos a aislamiento de *K. pneumoniae*. Variable cualitativa nominal

1. Si
2. No

- **Tratamiento inmunosupresor:** administración (previa a aislamiento) de agentes que ocasionan disminución o alteración de uno o más componentes del sistema inmunitario. Variable cualitativa nominal

1. Si
2. No

- **Tipo de muestra de aislamiento de *K. pneumoniae*** Se refiere al fluido corporal (sangre, orina, LCR, líquido pleural, líquido peritoneal, material obtenido por punción aspiración, etc.) del que se aisló *K. pneumoniae*, incluyendo únicamente los que se realizaron con una técnica adecuada.

Variable cualitativa nominal

1. Sangre periférica (por venopunción periférica)
2. Sangre (muestra obtenida a través de catéter venoso central)
3. Orina
4. Líquido cefalorraquídeo
5. Líquidos diversos (pleural, peritoneal, punción aspiración de tejidos blandos, material obtenido al drenaje de abscesos, etc) y/o punta de catéter.

- **Dispositivos invasivos:** se refiere al uso de dispositivos que rompen las barreras cutáneas (cateter venoso central, línea arterial, sonda pleural o mediastinal, etc.) durante o previo a aislamiento de *K. pneumoniae*. Variable cualitativa nominal.

1. Si
2. No

- **Fiebre:** Historia o presencia de elevación de la temperatura corporal central por encima de 38 grados y que se haya documentado en el expediente. Variable cualitativa nominal.

1. Si
2. No

- **Uso de dispositivos intravasculares centrales:** definida como la colocación de acceso vascular vía central (arterial o venoso) más de 24 h previas a toma de muestra de donde se realizó el aislamiento. Variable cualitativa nominal

1. Si
2. No

- **Cateterización urinaria:** presencia de sonda vesical (uretral o suprapúbica) o sonda de nefrostomía previo a toma de muestra de donde se aisló *K. pneumoniae*. Variable cualitativa nominal

1. Si
2. No

- **Sepsis¹⁹:** Definida en pediatría como la presencia de signos y síntomas de inflamación más infección con fiebre o hipotermia (temperatura rectal > 38.5°C o < 35°C), taquicardia y al menos uno de los siguientes indicadores de alteración en la función de un órgano: estado mental alterado, hipoxemia, nivel elevado de lactato sérico, pulsos saltones.

Variable cualitativa nominal

1. Si
2. No

- **Choque séptico¹⁹:** Definido como sepsis que induce hipotensión persistente a pesar de adecuada resucitación hídrica. Variable cualitativa nominal

1. Si
2. No

- **Sepsis que induce hipoperfusión tisular¹⁹:** definida como una infección que induce hipotensión, elevación de lactato y oliguria. Variable cualitativa nominal.

1. Si
2. No

- **Necesidad de ventilación mecánica:** La implementación de ventilación asistida como parte del tratamiento durante su hospitalización y previo a aislamiento de *K. pneumoniae*. Variable cualitativa nominal.
 1. Si
 2. No

- **Necesidad de Manejo en Terapia Intensiva:** La necesidad de manejo en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), durante hospitalización y previa o durante infección por *K. pneumoniae*. Variable cualitativa nominal
 1. Si
 2. No

- **Infección nosocomial:** Definida como la infección que ocurrió después de 48 h del ingreso al hospital o si el paciente había sido hospitalizado dentro de los 30 días previos al ingreso o si el paciente fue trasladado de otro hospital infectado. Variable cualitativa nominal.
 1. Si
 2. No

- **Defunción:** Muerte debida a cuadro asociado a infección por *K. pneumoniae* o por complicaciones asociadas a evento infeccioso, documentado en expediente clínico y/o certificado de defunción del caso. Variable cualitativa nominal
 1. Si
 2. No

- **Aislamiento múltiple:** aquellos pacientes en quienes se documentó aislamiento significativo de *K. pneumoniae* en más de 1 sitio (o fluido) corporal. Variable cualitativa nominal
 1. Si

2. No

- **Diagnóstico asociado a aislamiento de *K. pneumoniae*.** Variable cualitativa nominal.

1. Significativo

- Infección de vías urinarias
- Bacteriuria asintomática
- Ventriculitis
- Urosepsis
- Bacteriemia relacionada a catéter venoso central
- Bacteriemia
- Infección de tejidos blandos

2. No significativo (colonización)

Colonización de catéter venoso central o de catéter urinario

RESULTADOS

En el año 2009 se aislaron un total de 173 cepas de *K. pneumoniae* (figura 1).

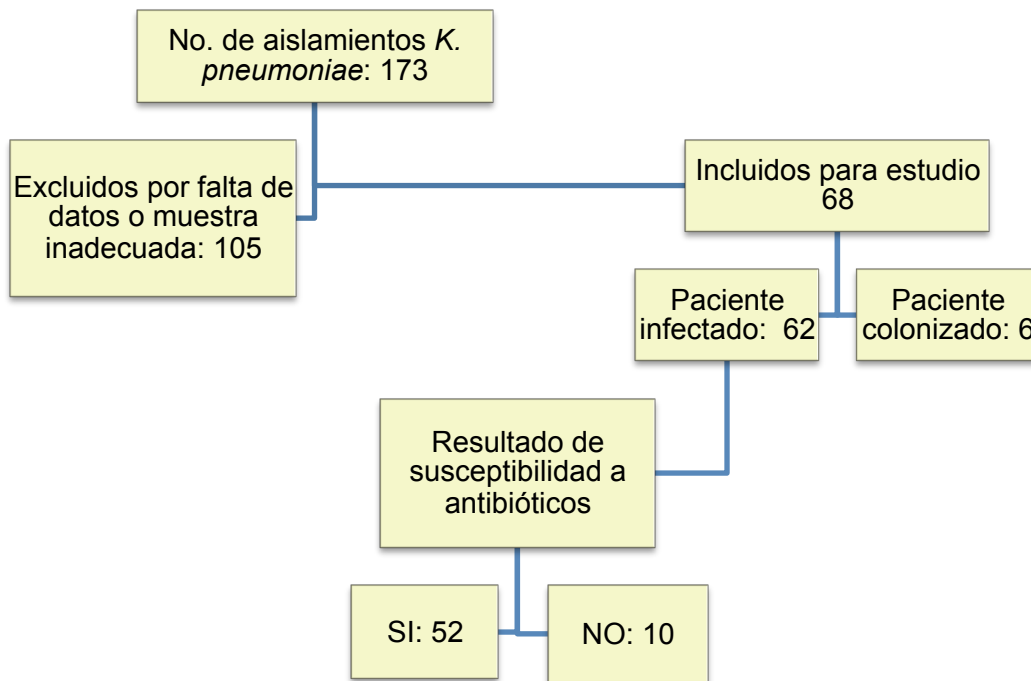


Figura 1. Total de aislamientos y pacientes incluidos

Características de la población:

De un total de 52 pacientes, 26 del sexo femenino y 26 del sexo masculino.

De los 52 aislamientos de *K. pneumoniae* que se incluyeron en el estudio, 40 (76.9%) se realizaron de pacientes hospitalizados y 12 (23.1%) en pacientes ambulatorios. Los factores de riesgo identificados en los pacientes durante el internamiento se muestran en la tabla 1.

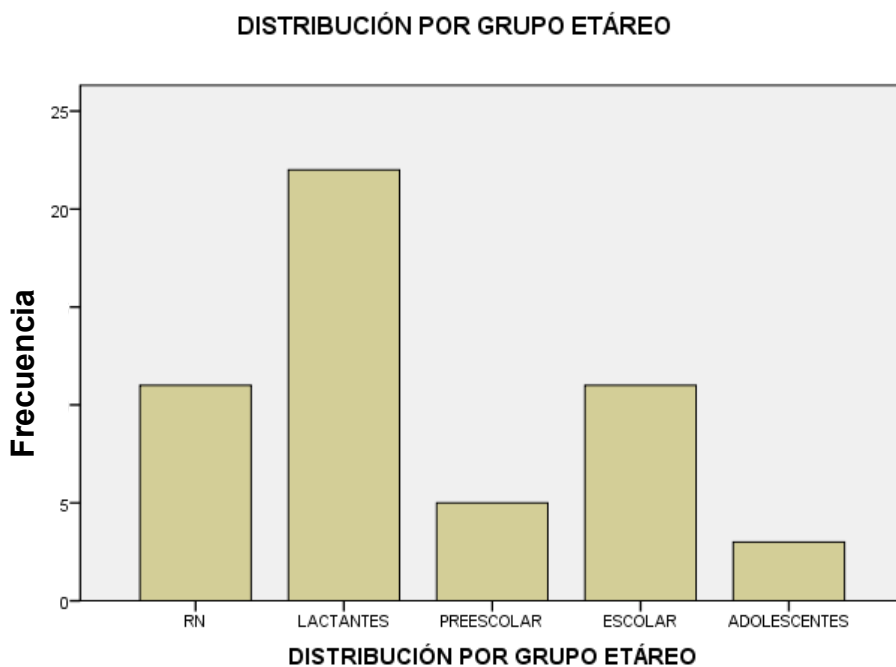


Figura 2. Distribución por grupos de edad (meses)

La duración de la hospitalización hasta el momento del aislamiento varió desde 1 hasta 270 días, con una media de 43 días. Dado que el estudio se realizó en un hospital pediátrico de tercer nivel, el 100% de los pacientes presentó desde su ingreso una o más enfermedades de base además de la patología a la que se asoció el aislamiento de *K. pneumoniae*, como se describe en la tabla 2.

Tabla 1. Factores de riesgo de los pacientes en quienes se aisló *K. pneumoniae* durante hospitalización

Factores de riesgo	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Cirugía mayor	25	48.1
Tratamiento Inmunosupresor	14	26.9%
Uso de dispositivos invasivos	28	53.8%
Cateter venoso central	26	50%
Estancia en terapia intensiva	29	55.8%
Ventilación asistida	24	46.2%

Se revisó la condición clínica del paciente durante o previo al aislamiento de *K. pneumoniae* evaluando la presencia de fiebre, sepsis y la evolución a choque séptico y disfunción cardiovascular. Del total de infecciones por *K. pneumoniae* identificadas, 31 (59.6%) fueron infecciones de adquisición nosocomial.

Tabla 2. Enfermedad de base de pacientes en quienes se aisló *K. pneumoniae*

COMORBILIDAD	Frecuencia	Porcentaje
ENFERMEDAD PULMONAR	1	1.9
HEPATOPATIA	4	7.7
TRASPLANTE	1	1.9
NEOPLASIA	6	11.5
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	4	7.7
ENFERMEDAD NEUROLOGICA	4	7.7
UROPATIA	9	17.3
PREMATUREZ	7	13.5
INMUNOCOMPROMISO	5	9.6
MALFORMACION ANATOMICA	11	21.2
Total	52	100.0

De los 52 pacientes evaluados, 34 (65.4%) habían recibido tratamiento antibiótico previo a aislamiento *K. pneumoniae*, siendo más frecuente el uso de aminoglucósidos (específicamente Amikacina), seguido del uso de antibióticos de mayor espectro entre los que destaca el uso de cefalosporinas de 3^a y 4^a generación y carbapenémicos, como se muestra en la figura 3.

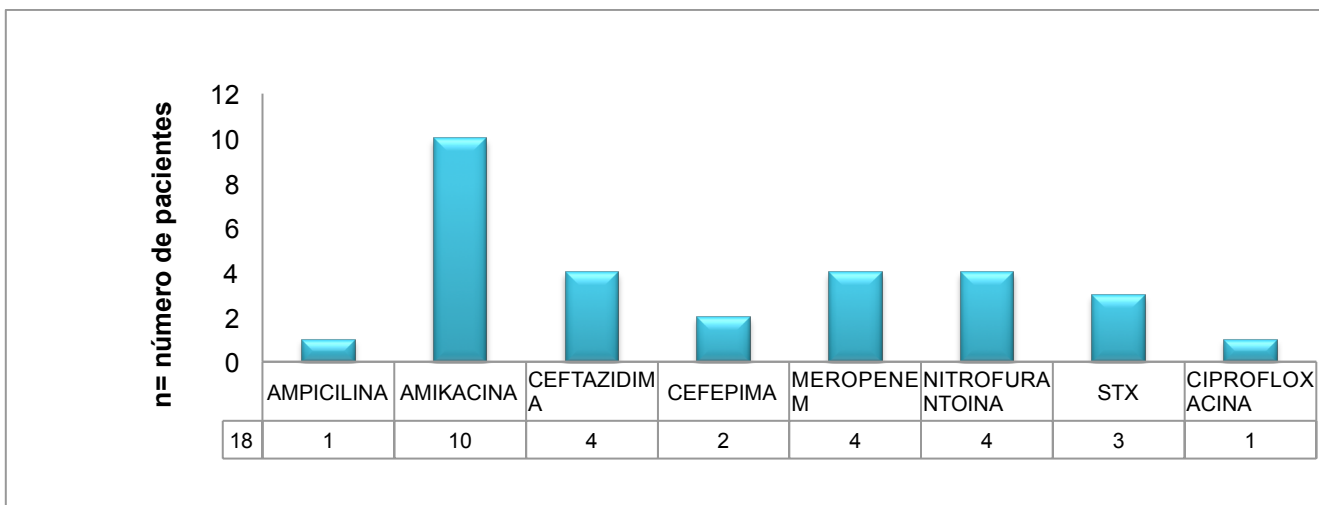


Figura 3. Uso de antibiótico previo a aislamiento de *K. pneumoniae*

STX: Trimetoprim-Sulfametoxazol

Además de que 12 (23%) pacientes habían recibido (o recibían durante aislamiento) más de 1 antibiótico como se muestra en la figura 4.

La gravedad de la infección se categorizó dentro de los siguientes grupos: de acuerdo a los criterios para definición de sepsis, choque séptico y disfunción cardiovascular de las Guías Internacionales de manejo de sepsis grave y choque séptico 2012²⁰ observando que en 28 (53.8%) de los pacientes con infección por *K.pneumoniae* presentó sepsis, y 13 (25%) pacientes presentaron choque séptico con disfunción orgánica.

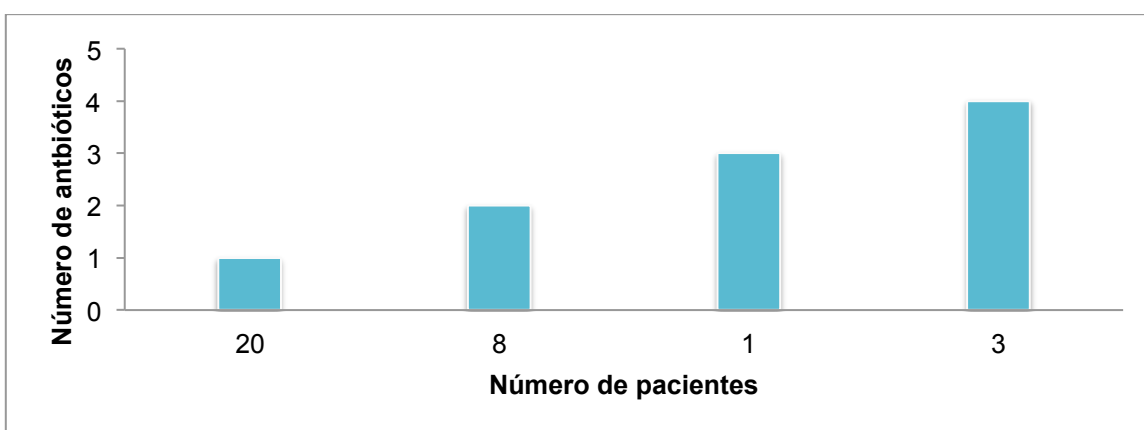


Figura 4. Cantidad de antibióticos recibidos previo a aislamiento de *K.pneumoniae*

En 25 (48.1%) de los pacientes se aisló de más de un sitio o fluido corporal *K. pneumoniae*, observándose que en 7 (13.5%) pacientes se obtuvieron 2 aislamientos de *K. pneumoniae*, en 6 (11.5%) pacientes 3 aislamientos y en 4 (7.7%) pacientes se obtuvieron 44 aislamientos durante evento infeccioso. El diagnóstico de infección por *K. pneumoniae* más frecuente fue el de infección de vías urinarias, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 3. Diagnóstico asociado a infección por *K. pneumoniae*

DIAGNÓSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
INFECCIÓN DE VIAS URINARIAS	17	32.7
BACTERIURIA ASINTOMÁTICA	15	28.8
UROSEPSIS	3	5.8
BACTERIEMIA RELACIONADA A CVC	4	7.7
INFECCION DE TEJIDOS BLANDOS	6	11.5
BACTERIEMIA	7	13.5
Total	52	100.0

De los 52 aislamientos se realizó perfil de susceptibilidad a antibióticos con los siguientes resultados:

Tabla 4. Susceptibilidad a antibióticos de los aislamientos de *K. pneumoniae*

ANTIBIÓTICOS	SENSIBLE	RESISTENTE
Cefalosporinas	14	38
Carbapenémicos	51	1
Aztreonam	15	37
Quinolonas	43	9
Aminoglucósidos	16	36
Trimetoprim/Sulfametoxazol	21	31

Clasificación de cepas de acuerdo a perfil de susceptibilidad: sensible, resistente y multidrogorresistencia (definida como la presencia de resistencia a fármacos de tres familias diferentes).

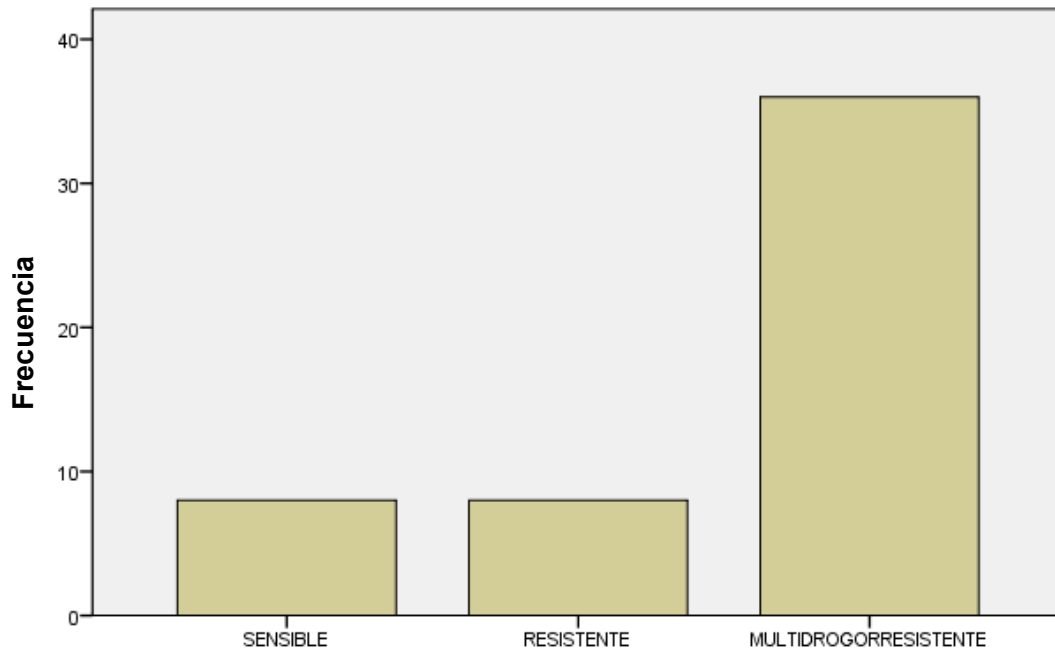


Figura 5. Clasificación de cepas de acuerdo a perfil de susceptibilidad a antibióticos

DISCUSIÓN

Se observó que del total de infecciones por *K. pneumoniae*, el 59.6% (31) fueron de adquisición nosocomial, similar a lo reportado por Kang y cols¹⁰ sin embargo, no se observó correlación con la duración de hospitalización, lo cual refleja la importancia de las medidas de higiene para la prevención de infecciones nosocomiales. La población más frecuente fue pacientes con malformaciones anatómicas y uropatía, y asociado a esto, el sitio primario de infección en este estudio fue las vías urinarias.

Se observó alto porcentaje de cepas con resistencia a TMP/STX el cual es utilizado de forma constante en pacientes ambulatorios como profilaxis para infecciones del tracto urinario en pacientes con alteraciones anatómicas de las vías urinarias, lo cual representa una parte importante de la población en estudio. En cuanto a Amikacina, es administrada sin formar parte del control de antibióticos del hospital sede del estudio por lo que frecuentemente se utiliza como profilaxis quirúrgica, o como tratamiento en pacientes postquirúrgicos sin un control en la duración de la administración de la misma por lo cual en muchos casos se administra sin justificación alguna o tiempo innecesario. El uso de cefalosporinas de tercera generación y demás antibióticos de amplio espectro forman parte de un sistema de control de antibióticos de la institución el cual es llevado a cabo por médicos pediatras especialistas en infectología por lo que su uso es más limitado y la mayoría de las veces está justificado ante la presencia o sospecha de un foco evidente de infección.

Se realizó la comparación de los factores de riesgo contra la susceptibilidad de la bacteria, agrupando cepas resistentes y panresistentes y se comparó contra las cepas sensibles y a su vez contra los factores de riesgo tomando en cuenta los valores de la prueba exacta de Fisher, y el resultado de dos colas fue significativo (< 0.05) para infecciones nosocomiales y cirugía mayor, es decir que se encontró asociación entre estos factores de riesgo y la presencia de cepas resistentes y panresistentes. En cuanto al uso previo de antibióticos, no se demostró asociación, sin embargo los valores se encontraron limítrofes lo cual puede explicarse por el tamaño de la muestra.

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo identificados en pacientes pediátricos con infección por *K. pneumoniae* propios del paciente son: uropatía, malformación anatómica, prematurez, edad menor a 1 año, cirugía mayor, internamiento en cuidados intensivos, uso de ventilación mecánica invasiva o haber recibido tratamiento inmunosupresor. No se observó correlación entre la duración de la hospitalización y la gravedad de la enfermedad. Se observó que existe correlación entre la gravedad de la enfermedad y resistencia así como duración de hospitalización y resistencia.

PERSPECTIVAS

Es de suma importancia identificar los factores de riesgo asociados a infecciones por *K. pneumoniae* de adquisición nosocomial y la presencia de multidrogorresistencia por lo que será necesario realizar estudios epidemiológicos con análisis moleculares como la electroforesis en campo pulsado para evaluar si existe asociación.

Al ser *K. pneumoniae* un microorganismo importante en infecciones nosocomiales, es necesario realizar técnicas de tipificación molecular como la ribotipificación, electroforesis en gel por campo pulsado para determinar su relación clonal. Diferentes plásmidos que confieren resistencia a los antibióticos pueden ser responsables de las infecciones pediátricas en una institución en particular. Por lo anterior es importante determinar cuáles son los factores de riesgo asociados a infecciones por *K. pneumoniae* así como una correlación clínica que permita correlacionar los perfiles de susceptibilidad a antibióticos, con estos factores de riesgo en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	JUL- AGO	SEPT- OCT	NOV- DIC	ENE- FEB	MAR- ABR	MAY- JUN
Pregunta de investigación, hipótesis	X					
Marco teórico	X	X				
Identificación de pacientes		X	X			
Recolección de datos			X	X		
Procesamiento de la información					X	
Análisis de datos					X	
Difusión de resultados						X

CONSIDERACIONES ETICAS

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo por lo que no interviene en el tratamiento de los pacientes.

La información obtenida del expediente clínico será de manejo exclusivo de los investigadores y se mantuvo en reserva en el expediente clínico y formatos de recolección de datos del estudio.

Dado que se trata de un estudio descriptivo no se realiza intervención directa al paciente y no requiere consentimiento del mismo.

REFERENCIAS

1. M Aiken, N. Mturi, P. Njuguna, S. Mohammed, J. Berkley, I. Mwangi et al. Risk and causes of paediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital, Kenya: a prospective cohort study, Lancet. 2011 Dec. 10; 378(9808): 2021–2027

2. Robin F, Hennequin C, Gniadkowski M., Beyrouthy R., Empel J., Gibold L. et al. Virulence Factors and TEM-Type β -Lactamases Produced by Two Isolates of an Epidemic *Klebsiella pneumoniae* Strain, *Antimicrob. Agents Chemother* 2012; 56(2):1101-1104
3. Jarvis, W. R., Munn, V. P., Highsmith, A. K., et al.: The epidemiology of nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Infect. Control* 6:68-74, 1985.
4. Quale J, Bradford P, Visalli M, Ravishankar J, Flores C, Mayorga D, et al. Molecular epidemiology of a citywide outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (7): 834-41
5. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares J, Linares J, et al. An outbreak of hospital acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infec* 2001; 47: 53-9.
6. Paterson D y Bonomo R. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microb Rev* 2005; 18 (4): 657-86.
7. Leal A, Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M. Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana en instituciones de tercer nivel de Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2006; 8 (1): 59-70
8. Echeverri-Toro L, Rueda Z, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (2): 175-182
9. Kang C, Kim S-H, Beom H, Lee K, Kim H, Kim F-C et al. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2004; 48 (12): 4574–4581
10. Hyle E, Lipworth A, Zaoutis T, Nachamkin I, Fishman N, Bilker W, et al. Risk Factors for Increasing Multidrug Resistance among Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1317–24

11. Serefhanoglu K, Turan H, Timurkaynak F.E.and Arslan H. Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: Risk Factors for Multidrug-Resistance. *BJID* 2009;13(6):403-407.
12. Randall G. Fisher. *Klebsiella*. En Feigin RD, Cherry JD, Kaplan SL, Demmler-Harrison GJ, Editores. En Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 6th ed. Saunders. Philadelphia, USA. 2009; p.1541-43
13. Reish, O., Ashkenazi, S., Naor, N., et al.: An outbreak of multiresistant *Klebsiella* in a neonatal intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 25:287-291, 1993.
14. Meyer K, Urban C, Eagan J, Berger B, Rahal J. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 119 (5): 353-8.
15. Borer A., Saidel-Odes L., Riesenberk K., Eskira S., Peled N., Nativ R., et. al. Attributable Mortality Rate for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:972-976
16. Reuben Ramphal, Paul G. Ambrose. Extended-Spectrum b-Lactamases and Clinical Outcomes: Current Data, *Clin Infec Dis* 2006; 42:S164–72
17. Mark Veleba, Paul G. Higgins, Gerardo Gonzalez, Harald Seifert, Thamarai Schneidersa. Characterization of RarA, a Novel AraC Family Multidrug Resistance Regulator in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56(8):4450.
18. Donnenberg M. *Enterobacteriaceae*. En Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin. Editores. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7° Ed. Churchill Livingston Elsevier. USA, 2010; p: 2826-27
19. Dellinger R, Levy M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H, Opal S, et. al Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580–637

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El déficit de información en los expedientes, que documente el aislamiento o el estado clínico del paciente durante o previo al aislamiento.

La necesidad de excluir del estudio a los pacientes cuyo aislamiento de *K. pneumoniae* se haya realizado de muestras no significativas o en las que se desconocía la técnica de toma de muestra.

La presencia de más de 3 microorganismos en la misma muestra en que se aisló *K. pneumoniae* hizo necesario la exclusión de dicha cepa debido a la alta posibilidad de contaminación.