

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

“PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y DE SUSCEPTIBILIDAD
ANTIBIÓTICA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE ASOCIADA A
BACTEREMIA EN PACIENTES DEL HOSPITAL SAN JUAN DE
DIOS DURANTE EL PRIMER SEMESTRE DEL 2016”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado de Medicina Interna
para optar al grado y título de Médico Especialista en
Medicina Interna

Alexander Romero Solano

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio
Costa Rica 2016

DEDICATORIA

A Dios, porque en todo momento ha sido mi fiel compañero.

AGRADECIMIENTO

A mi familia y amigos por su apoyo en todo momento.

Al Dr. Manuel Ramírez Cardoce por su tutoría durante la elaboración de la presente investigación.

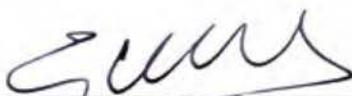
"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Medicina Interna."



Dr. Carlos Araya Fonseca
Coordinador Nacional del Posgrado de Medicina Interna



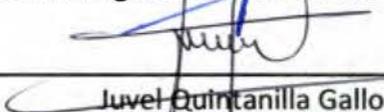
Dr. Daniel Murillo Castro
Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna- Hospital San Juan de Dios



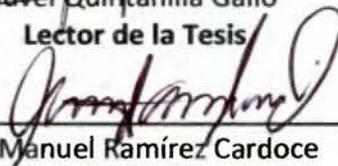
Dr. Eduardo Fiedler Velásquez
Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna – Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia



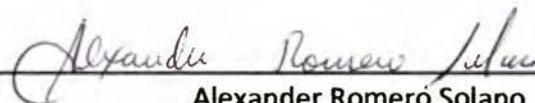
Dr. Julián Peña Varela
Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna – Hospital México



Juvel Quintanilla Gallo
Lector de la Tesis



Dr. Manuel Ramírez Cardoce
Tutor de Tesis



Alexander Romero Solano
Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido

DEDICATORIA.....	I
AGRADECIMIENTO.....	II
HOJA DE APROBACIÓN.....	III
TABLA DE CONTENIDOS	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
LISTA DE CUADROS.....	VII
LISTA DE GRÁFICOS.....	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	X
PREGUNTA DE ESTUDIO E HIPÓTESIS	1
JUSTIFICACIÓN.....	2
OBJETIVOS	3
MARCO TEÓRICO.....	4
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES.....	40
LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES	41
REFERENCIAS	44

RESUMEN

ANTECEDENTES: Las infecciones nosocomiales constituyen una de las principales complicaciones que se dan en los centros de salud de Costa Rica y tienen un profundo impacto en la morbimortalidad de nuestros pacientes. Dentro de este grupo, las bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* han mostrado un aumento en los últimos años, siendo preocupante el hecho de que cada vez más se documentan aislamientos portadores de mecanismos de resistencia antibiótica, en específico las betalactamasas de espectro extendido.

MÉTODOS: Estudio descriptivo, observacional, realizado en el Hospital San Juan de Dios durante el primer semestre del 2016. Inicialmente se buscó registro de bacteremias por *K. pneumoniae*, en el laboratorio de Bacteriología, obteniéndose un total de 59 registros. De dichos registros, en la sección de Archivo sólo se obtuvo acceso a 36 expedientes de los cuales se consignaron los datos incluidos en la hoja de recolección de información. A dichos datos se les aplicó posteriormente estadística descriptiva y en el caso de las variables estudiadas se aplicó el Odds ratio (OR), con intervalos de confianza del 95%.

RESULTADOS: De los 36 registros, 17 casos corresponden al sexo femenino y 19 casos al sexo masculino. La edad promedio de los pacientes fue de 56.6 años (50.2-63). Con respecto a los grupos de edad, la mayoría de los casos (19 casos) se presentaron en el grupo etario de 35 a 64 años y en el caso de aislamientos BLEE (+) este subgrupo de edad fue el preponderante. Con respecto al servicio en el que se obtuvo el mayor número de aislamientos, en primer lugar se encuentra la Sección de Medicina, seguido del Servicio de Emergencias y en tercer lugar en la Unidad de Cuidados Intensivos. En 20 casos no se pudo aislar el microorganismo en otras muestras biológicas. Los focos primarios de la bacteremia fueron sepsis intraabdominal seguido de infecciones respiratorias y urinarias en segundo lugar. Del total de aislamientos el 53% fue por cepas portadoras de BLEE(+). Al analizar comorbilidades y factores de riesgo, sólo el ingreso a la UCI, estancia prolongada, exposición previa a antibióticos y presencia de alguna invasión (catéter venoso central) fueron estadísticamente significativos para el desarrollo de cepas BLEE (+).

CONCLUSIONES: Más del 50% de los aislamientos de bacteremias por *K. pneumoniae* del Hospital San Juan de Dios son BLEE(+), lo cual limita cada vez más el uso empírico de cefalosporinas de tercera generación. Se debe individualizar la selección empírica de antibióticos según las comorbilidades y factores de riesgo que presenta el paciente, a fin de evitar el uso inapropiado de dichos fármacos y evitar mayor morbimortalidad para los pacientes.

ABSTRACT

BACKGROUND: Nosocomial infections are one of the major complications that occur in health centers in Costa Rica and they have a profound impact on morbidity and mortality of those patients. Within this group, the *Klebsiella pneumoniae* bacteremia have shown an increase in recent years, still worrying that increasingly isolates carrying antibiotic resistance mechanisms are documented, specifically extended spectrum beta-lactamases.

METHODS: A descriptive, observational study, in the Hospital San Juan de Dios during the first half of 2016. Initially *K. pneumoniae* bacteremia registration was sought in the laboratory of Bacteriology, yielding a total of 59 records. Of such records, in the Archive section, we had access only to 36 records, which data was included in the information collection sheet. In such data was applied descriptive statistics and in the case of the variables studied, the Odds ratio (OR) and confidence intervals of the 95%.

RESULTS: Of the 36 records, 17 cases were females and 19 male's cases. The average age of patients was 56.6 years (50.2-63). With regard to age groups, the majority of cases (19 cases) occurred in the age group of 35 to 64 and in the case of ESBL isolates (+), this subgroup of age was the predominant. With regard to the section in which the largest number of isolates was obtained, first the Section of Medicine, followed by the Emergency Service and third in the Intensive Care Unit. In 20 cases we could not isolate the microorganism in other biological samples. The primary foci of bacteremia were intraabdominal sepsis followed by respiratory and urinary tract infections second. Of all isolates the 53% were by strains carrying ESBL (+). By analyzing morbidities and risk factors, only ICU admission, extended stay, prior exposure to antibiotics and the presence of any invasion (central venous catheter) were statistically significant for the development of strains ESBL (+).

CONCLUSIONS: More than 50% of the isolates of *K. pneumoniae* bacteremia in the Hospital San Juan de Dios are ESBL (+), which increasing limits the empirical use of third-generation cephalosporins. It should be individualized the empiric antibiotic selection, according to the comorbidities and risk factors presented by the patient, to prevent misuse of such drugs and prevent increased morbidity and mortality for patients.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Cuadro 2. Comorbilidades analizadas en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Cuadro 3. Factores de riesgo analizados en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Cuadro 4. Análisis de la asociación entre la presencia de BLEA y los factores de riesgo analizados en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Cuadro 5. Perfil de sensibilidad a los antibióticos de los hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Cuadro 6. Positividad de Hemocultivos por *Klebsiella pneumoniae* según sitio de toma de la muestra, durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Cuadro 7: Aislamiento de *K. pneumoniae* en otras muestras biológicas concomitantemente a los hemocultivos, en pacientes del HSJD durante el primer semestre del 2016.

Cuadro 8. Focos primarios de las Bacteremias por *Klebsiella pneumoniae*, en pacientes del HSJD durante el primer semestre del 2016 en el HSJD.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Positividad de Hemocultivos por *Klebsiella pneumoniae*, según sitio de toma de la muestra durante el primer semestre del 2016 en el HSJD.

Gráfico 2. Distribución por grupo de edad de los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Gráfico 3. Distribución de la presencia de BLEA por grupo de edad en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Gráfico 4. Distribución por servicio de los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Gráfico 5. Distribución de la presencia de BLEA por servicio en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Gráfico 6. Aislamiento de *K. pneumoniae* en otras muestras biológicas, en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el primer semestre del 2016.

Gráfico 7. Foco primario de la bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el primer semestre del 2016

Gráfico 8. Distribución del número de comorbilidades por pacientes, en los sujetos con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Gráfico 9. Distribución de las comorbilidades de los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Gráfico 10. Distribución de la presencia de BLEA por comorbilidades en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Gráfico 11. Distribución de los factores de riesgos estudiados en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Gráfico 12. Distribución de la presencia de BLEA según los factores de riesgos estudiados en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Gráfico 13. Exposición previa a antibióticos en pacientes con bacteremia por *K. pneumoniae* en el Hospital San Juan de Dios durante el primer semestre del 2016.

Gráfico 14. Perfil de sensibilidad a los antibióticos de los hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

LISTA DE ABREVIATURAS

HSJD: Hospital San Juan de Dios

K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae

BLEE/BLEA: Betalactasa de espectro extendido/ ampliado

MIC: Concentración mínima inhibitoria

CVC: Catéter Venoso Central

LA: Línea arterial

TET: Tubo endotraqueal.

HTA: Hipertensión arterial

DM: Diabetes mellitus

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UCEQ: Unidad de Cuidados Especiales Quirúrgicos.

SEM: Servicio de Emergencias Médicas.

E.coli: *Escherichia coli*

LPS: Lipopolisacáridos

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

ATB: Antibiótico

Pip/Tazo: Piperacilina Tazobactam.

PREGUNTA DE ESTUDIO E HIPÓTESIS

¿Cuáles son las características epidemiológicas y los perfiles de susceptibilidad antibiótica de *Klebsiella pneumoniae* asociada a bacteremia durante el primer semestre del 2016 en pacientes del Hospital San Juan de Dios con dicho aislamiento microbiológico?

Hipótesis descriptivas

Hipótesis general

Se espera similitud en los resultados de la presente investigación con lo descrito en la literatura, en relación a los perfiles epidemiológicos y de factores de riesgo para desarrollo de resistencia antibiótica en los aislamientos microbiológicos de hemocultivos por *Klebsiella pneumoniae*.

Hipótesis específicas

- Se espera que dentro de los pacientes que desarrollan una bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación (en específico por cepas portadoras BLEE) se presenten factores de riesgo tales como una o más comorbilidades, estancia prolongada, internamiento reciente, estancia en UCI, cirugía reciente y exposición previa antibióticos.
- Se espera que la mayor parte de las bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* que ingresan al Servicio de Emergencias, en pacientes sin factores de riesgo, sean BLEE negativo, que en el caso de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos sean BLEE positivo, mientras que dentro de los otros servicios del hospital sean una proporción similar entre casos BLEE positivo o negativo.

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades infecciosas constituyen una de las principales causas de ingreso a las unidades de salud de Costa Rica. Así mismo, sumadas a la complicación por procesos infecciosos nosocomiales, representan razones cardinales de los internamientos prolongados, uso de antibióticos de amplio espectro y morbimortalidad en varios pacientes atendidos en el sistema hospitalario costarricense.

En los últimos años se ha documentado un aumento de las complicaciones infecciosas nosocomiales, siendo las bacteremias por bacilos gram negativos las predominantes. Dentro de este grupo de bacilos gram negativos, la *Klebsiella pneumoniae*, en especial multirresistente, se ha asociado a brotes en distintas áreas del Hospital San Juan de Dios, lo cual limita el arsenal terapéutico con el que se cuenta en el manejo de estos pacientes.

A pesar de los aportes del Comité de Control de Infecciones Nosocomiales del hospital, dictados con el fin de reducir estas complicaciones bacterémicas, los resultados no han sido tan alentadores, en parte debido a que no se cuenta con estudios epidemiológicos locales con respecto a esta complicación, que permitan identificar los factores de riesgo que más influyen en el desarrollo de estos gérmenes multirresistentes.

Estancias hospitalarias prolongadas, cirugía o internamiento recientes, estancia en las unidades de cuidados intensivos, uso previo de antibióticos, inmunodeficiencias y múltiples comorbilidades, son solo algunas de las principales razones que se exponen en la literatura como condicionantes para el desarrollo de estos patógenos multirresistentes.

La importancia de esta investigación reside en la necesidad de contar con una epidemiología local referente a bacteremias asociadas a *Klebsiella pneumoniae*, que les posibilite a las autoridades identificar los factores de riesgo que condicionan esta patología y la multirresistencia, con el fin de tomar decisiones acertadas que impacten en la prevención de la misma.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar las características epidemiológicas y los perfiles de susceptibilidad ATB de *Klebsiella pneumoniae* asociada a bacteremia en pacientes del HSJD durante el primer semestre del 2016.

Objetivos Específicos

- a- Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de una bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*.
- b- Identificar los principales focos de infección primaria implicados con el desarrollo de bacteremias por *K. pneumoniae*.
- c- Comparar los factores involucrados en las diferencias de susceptibilidad antibiótica de los distintos aislamientos de bacteremias por *K. pneumoniae*.

MARCO TEÓRICO

Las enterobacterias representan cerca de la mitad de los aislamientos microbiológicos en las infecciones nosocomiales, correspondiendo al 80 % de los aislamientos por gram negativos.¹ Dentro de la familia de las enterobacterias, el género *Klebsiella*, es un grupo de bacterias no móviles, con forma bacilar, gram negativos y con una prominente cápsula de polisacáridos, la cual envuelve toda su superficie y le provee resistencia frente a la mayor parte de mecanismos de defensa del huésped.²

Los miembros del género *Klebsiella* expresan en su superficie 2 tipos de antígenos: el primero es el antígeno O (lipopolisacárido), mientras que el segundo es un polisacárido capsular (antígeno K). Ambos antígenos contribuyen a la patogenicidad de dichos microorganismos. Existen cerca de 77 antígenos K y 9 antígenos O, siendo la variabilidad estructural de los mismos la base de clasificación de los distintos serotipos.²

Dentro del género, tres especies se asocian con enfermedad en el ser humano: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella granulomatis*. La *Klebsiella pneumoniae* se ha convertido en un patógeno importante dentro de las infecciones nosocomiales. Sitios comunes de infección incluyen el tracto genitourinario, tracto respiratorio inferior, vía biliar y heridas quirúrgicas. El espectro de síndromes clínicos incluye neumonía, bacteremia, tromboflebitis, infecciones urinarias, colecistitis, diarrea, osteomielitis y meningitis. La presencia de dispositivos invasivos, contaminación de equipo de soporte respiratorio, catéteres urinarios y uso previo de antibióticos son factores que aumentan el riesgo de infección nosocomial por especies de *Klebsiella*.³

Epidemiología

Klebsiella pneumoniae es un agente importante de infecciones nosocomiales entre adultos y poblaciones pediátricas. Representa cerca del 8 % de todas las infecciones adquiridas en el hospital. Se estima que en los Estados Unidos, comprende del 3 al 7 % de todas las infecciones bacterianas nosocomiales, tomando lugar dentro de los

primeros 8 patógenos hospitalarios. *Klebsiella* ocasiona cerca del 14 % de los casos de bacteremia primaria y constituye el segundo agente, solo después de *E. coli* como causa de sepsis por gram negativos.⁴

En algunas partes del mundo, *K. pneumoniae* es una causa significativa de neumonía en personas adultas mayores. Estudios en Japón y Malasia indican que la tasa de incidencia de neumonías por este organismo es del 15 al 40%. En los Estados Unidos la epidemiología es un poco distinta, donde la población alcohólica es la principal en riesgo, conformando el 66 % de las personas afectadas por esta enfermedad. Se ha estimado que las tasas de mortalidad son tan altas como el 50 % y son cerca del 100 % en personas con alcoholismo y bacteremia.⁴

Los procesos sépticos y bacteremias ocasionados por *K. pneumoniae* producen manifestaciones clínicas similares a las provocadas por otros organismos entéricos gram negativos. Tasas de morbi-mortalidad son comparables a estos. Las infecciones nosocomiales pueden afectar a adultos y niños, ocurriendo más frecuentemente en pacientes prematuros, en unidades de cuidados intensivos y en aquellos con algún grado de inmunodeficiencia.⁴

En el caso de la epidemiología en Costa Rica, se cuenta con un estudio de bacteremias por *Klebsiella*, realizado en el Hospital México, entre enero del 2008 y diciembre del 2011, el cual reportó que hubo 191 pacientes que hicieron en total 286 bacteremias, por lo cual la incidencia acumulada para el periodo estudiado fue en promedio de 1.0 por cada 1000 admisiones. Según dicho estudio, se observó un aumento de la incidencia acumulada en 2009, con un descenso en el 2010 y posteriormente un nuevo incremento en el 2011.⁵

Fisiopatología

Las defensas del huésped contra la invasión bacteriana dependen de la fagocitosis de los polimorfonucleares y el efecto bactericida del suero, en mayor medida mediado por las

proteínas de complemento. Tanto la vía clásica como la alternativa han sido descritas, no obstante, la alternativa parece ser la vía más activa contra las infecciones por *K. pneumoniae*.⁶

Algunos datos sugieren el rol de la mieloperoxidasa de los neutrófilos y la proteína fijadora de lipopolisacáridos en la defensa del huésped contra el microorganismo. Esta segunda facilita la transferencia de componentes de la pared celular a las células inflamatorias.⁶

La bacteria puede sobrepasar las defensas innatas del huésped por medio de muchos medios; el bacilo posee una cápsula de polisacáridos, la cual es la principal determinante de su patogenicidad y protege a la bacteria de la fagocitosis por los granulocitos polimorfonucleares y del efecto bactericida del complemento, inhibiendo su activación o consumo de componentes, especialmente C3b. Asimismo, la bacteria posee adhesinas que facilitan la adhesión a las células del huésped, paso crítico en el proceso infeccioso. Los lipopolisacáridos (LPS) son otro factor patogénico importante, pues son hábiles activando el complemento, con depósito selectivo de C3b en moléculas de LPS en sitios distantes de la membrana celular bacteriana. Esto inhibe la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-C9), previniendo el daño de la membrana y la muerte celular.⁶

Síndromes clínicos

Dentro de los principales síndromes clínicos asociados al microorganismo se encuentran:

- a) Neumonía: Difiere de otras neumonías lobares en que es asociada con cambios destructivos en los pulmones. Es una enfermedad severa con un rápido inicio y a menudo con un pronóstico fatal a pesar de la terapia antimicrobiana temprana. Existe una tendencia a la formación de abscesos, cavitación, empiema y adhesiones pleurales. La mayoría de infecciones pulmonares se presentan en

forma de bronconeumonía o bronquitis, siendo la mayoría adquiridas en el hospital con una presentación más subaguda.⁶

En el caso de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), es una causa infrecuente, ocurriendo más comúnmente en pacientes alcohólicos, diabéticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁷ Por otro lado, es relativamente común en casos de neumonía nosocomial, representando el 8.4 % de los casos de neumonía asociada a la ventilación, 7.1 % de los casos de neumonía nosocomial en pacientes no ventilados y en 7.6 % de los casos de neumonía asociada a la atención en salud, en una serie de 4543 pacientes con neumonía en los estados unidos entre enero del 2002 y diciembre del 2003.⁸

- b) Infecciones del tracto urinario: Son clínicamente indistinguibles de las causadas por otros organismos comunes. Pueden asociarse a infecciones bajas no complicadas, prostatitis y otros cuadros más severos como pielonefritis.⁹ En dos series de más de 2400 mujeres con cistitis aguda y de más de 2400 pacientes con pielonefritis aguda, dicho microorganismo fue aislado en 3 a 4 % de los casos.¹⁰
- c) Infecciones intraabdominales: Son un frecuente aislamiento de los abscesos hepáticos piógenos, los cuales son polimicrobianos y asociados con patología hepatobiliar o colangitis subyacente.¹¹ También ha sido descrito en abscesos esplénicos y en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.^{12,13}
- d) Infecciones nosocomiales: Se incluyen las infecciones del tracto urinario, neumonías, bacteremias, infecciones de heridas, colecistitis y bacteriurias asociadas a catéteres. La presencia de invasiones en el paciente hospitalizado incrementa la posibilidad de infección. Otros cuadros menos frecuentes abarcan colangitis, meningitis, endocarditis y endoftalmitis, entre otros.¹⁴
- e) Colonización: Es un problema común en pacientes portadores de catéteres. En el caso de catéteres de las vías urinarias, la duración es el factor de riesgo más relevante para el desarrollo de bacteriuria.⁶

Bacteremias por *K. pneumoniae*

K. pneumoniae es una de las más importantes causas de infecciones asociadas a la atención en salud o adquiridas en las unidades de cuidados intensivos. Se ha reportado como la segunda causa de bacteremia por gram negativos detrás de *E.coli*. En un estudio de vigilancia realizado en una ciudad canadiense del 2000 al 2007, un total de 640 bacteremias por este organismo fueron reportadas, con una incidencia anual de 7.1/100000 habitantes. Dos terceras partes de estos casos se vincularon a la atención en salud.¹⁵

En un estudio en el que se evaluaban los factores de riesgo para mortalidad por bacilos gram negativos, se documentó a *K. pneumoniae* como uno de las agentes más frecuentemente aislados, representando el principal de los aislamientos en las unidades de cuidados intensivos. El foco de bacteremia no fue encontrado en el 44.6 % de los pacientes, mientras que las bacteremias secundarias fueron asociadas a neumonía (17.7 %), catéteres (12.2 %) e infecciones del tracto urinario (10 %) (esto en el caso de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos), siendo la infección intraabdominal la más frecuente en pacientes fuera de estas unidades.¹⁵

Otro estudio en Colombia, en el que se evaluaba la mortalidad y los factores de riesgo en infecciones por *K. pneumoniae*, se aisló el microorganismo en 339 pacientes (159 sensibles y 84 resistentes), resultando que de los aislamientos en sangre, el 25 % de los casos era resistente.¹

Son numerosos los factores que continuamente contribuyen al incremento de la prevalencia de estas infecciones: comorbilidades asociadas, edad avanzada, severidad de enfermedades concomitantes, malignidad, administración de quimioterapias agresivas en trasplantados de órganos, así como el intensivo uso de antibióticos. Ingreso a unidades de cuidados intensivos y técnicas invasivas, como los catéteres permanentes, intubación endotraqueal y ventilación mecánica, son factores de riesgo significativos para estas infecciones nosocomiales y bacteremias asociadas.¹⁶

En el caso del estudio de bacteremias por *K. pneumoniae* llevado a cabo en Costa Rica, en la mayor parte de los pacientes no fue posible identificar el origen de la bacteremia. Entre las comorbilidades más frecuentes, se describió la anemia, la inmunosupresión, la hipertensión arterial, la insuficiencia renal, la neutropenia y las neoplasias hematológicas. Con respecto a los factores de riesgo más frecuentes en los pacientes, se describió la presencia de catéter venoso central, la sonda Foley, sonda nasogástrica, infección previa en los últimos 30 días, la infección concomitante y las cirugías previas.⁵

El aislamiento de los microorganismos de los hemocultivos, es todavía en “gold estándar” para el diagnóstico de la bacteremia. Un método molecular como la PCR en muestras de sangre, se ha propuesto como un test diagnóstico rápido para identificar los microorganismos, en especial para aquellos que están recibiendo cobertura antibiótica.¹⁵

Mecanismos de Resistencia Antibiótica en *Klebsiella pneumoniae*

El uso frecuente de antibióticos de amplio espectro, entre ellos cefalosporinas y quinolonas en particular, ha acelerado la emergencia de *K. pneumoniae* resistente a quinolonas o con beta lactamasas de espectro extendido, las cuales son endémicas en muchas comunidades y hospitales alrededor del mundo. Junto a esta resistencia, ha existido un aumento del uso de carbapenémicos para infecciones comunes asociadas con la atención en salud, lo cual ha presionado para el surgimiento de enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Es así como *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) se ha reportado en hospitales y centros de atención a largo plazo en Europa, China, Suramérica y ciertas regiones de Norteamérica.¹⁵

La resistencia a betalactámicos por microorganismos gram negativos (dentro de los cuales se encuentra *K. pneumoniae*), está alcanzado niveles críticos. Son múltiples los mecanismos de resistencia, siendo el más común la producción de enzimas beta-lactamasas. Las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) confieren resistencia a las

penicilinas, monobactamas y la mayoría de cefalosporinas, donde los carbapenémicos generalmente son estables contra estas enzimas.⁹

Las BLEE son enzimas de configuración plasmídica, producidas por enterobacterias que hidrolizan los antibióticos betalactámicos, incluyendo los que contienen el grupo oximino como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y el aztreonam. Estas enzimas derivan por mutación de las betalactamasas de amplio espectro presentes en la mayor parte de las enterobacterias y se encuentra con mayor frecuencia en *K. pneumoniae* y *E. coli*.¹⁷

La prevalencia de bacilos gram negativos (BGN) ha dejado de ser un simple hallazgo de laboratorio e incrementa día tras día, presentando una amplia distribución mundial y siendo el mayor porcentaje en América Latina, donde el 45 % de las cepas de *K. pneumoniae* son BLEE, seguido del Pacífico Este y Europa (25 % y 20 % respectivamente), con menores incidencias en Estados Unidos y Canadá.¹⁷ En el caso del estudio efectuado en el Hospital México, la bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* BLEA(+) fueron del 44 %, para una relación BLEE(+)/BLEE(-) prácticamente de uno, en el periodo comprendido entre el 2008 y el 2011.⁵

La importancia de las BLEE radica en que cepas de BGN productoras de las mismas (en especial *K. pneumoniae*), son responsables de infecciones nosocomiales graves, habitualmente en pacientes críticos, con presión antibiótica significativa y cursando muchas veces con bacteremia.¹⁷

Se ha estudiado el impacto de la producción de BLEE en el curso clínico de los pacientes con infecciones graves producidas por BGN, implicando la infección por estos microorganismos un retraso significativo en el inicio del tratamiento antibiótico efectivo, una hospitalización más prolongada y un mayor coste hospitalario.¹⁷

Otros mecanismos de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* descritos son: betalactámicos (disminución de la permeabilidad de la membrana externa),

fluoroquinolonas (mutaciones en la ADN girasa, eflujo, protección del sitio de acción del antibiótico) y aminoglicósidos (modificación enzimática y metilación de ribosomas).²

En los últimos años ha surgido la producción de carbapenemasas, las cuales se han diseminado entre las enterobacterias. Estas carbapenemasas son resistentes a todos los betalactámicos y usualmente portan genes de resistencia para múltiples clases de drogas.¹⁸

Muchos estudios han examinado los factores de riesgo asociados con el desarrollo de infecciones por cepas productoras de ESBL y carbapenemasas. En un estudio en Pennsylvania, en el que se evaluaban los factores de riesgo vinculados a este tipo de microorganismos resistentes, se encontró que aquellos pacientes con *K. pneumoniae* ESBL, tenían como factores una reciente hospitalización, uso de antibióticos en los últimos 90 días, estancia prolongada (más de 40 días), hepatopatías, diálisis y presencia de catéteres. Por otra parte, la reciente admisión a la UCI, el uso de antibióticos en los últimos 90 días, la ventilación mecánica y la terapia antifúngica se relacionaban con las cepas productoras de carbapenemasas.¹⁸

Es preocupante el surgimiento de estas cepas de bacterias, en especial aquellas productoras de carbapenemasas, pues limitan el arsenal terapéutico con el que se cuenta actualmente. Otro estudio publicado en Brasil, en el que se evaluaban los factores de riesgo para *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC), se encontró que la edad avanzada, la ventilación mecánica y la exposición previa a fluoroquinolonas se acompañaban de este riesgo. En el caso de las fluoroquinolonas, esta resistencia podría vincularse al hecho de que en el mismo plásmido hay genes que codifican resistencia de bajo nivel a quinolonas y genes que codifican la producción de carbapenemasas.¹⁹

METODOLOGÍA

La población del estudio corresponde a aquellos pacientes ingresados en el Hospital San Juan de Dios durante el primer semestre del 2016, de quienes se encontraban registros en el Laboratorio de Bacteriología que documentaban hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*. En total se obtuvieron registros de 59 pacientes con dichos aislamientos.

Luego de obtener estos registros, se hizo una búsqueda de expedientes en la Sección del Archivo, con el fin de consignar los datos incluidos en la Hoja de Recolección de Datos (la cual se muestra en la página siguiente). Los criterios de inclusión fueron la edad igual o mayor a 13 años, ambos sexos, sin distinción por etnias y sin tomar en cuenta si el paciente había fallecido durante la hospitalización. Como único criterio de exclusión se consideró una edad menor a 13 años.

Las variables de estudio analizadas fueron:

- Bacteremias por *Klebsiella pneumoniae*
- Fuentes de aislamiento microbiológico (esputo, orina, tejido, secreción, herida quirúrgica, líquido peritoneal, otros).
- Sexo
- Edad
- Tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario y el aislamiento microbiológico.
- Comorbilidades del paciente
- Invasiones (catéter venoso central, línea arterial, sonda Foley, tubo endotraqueal, catéter Tenckhoff)
- Perfil de susceptibilidad antibiótica de los distintos aislamientos microbiológicos (MIC).

No fue empleada ninguna técnica de muestreo, sino que por las características del estudio se analizó la totalidad de la población que cumplía con los criterios de inclusión y exclusión. Con respecto al análisis estadístico de los datos, se hizo una descripción de las variables epidemiológicas, calculando para las mismas el promedio, la mediana y la moda. En el caso de los factores de riesgo y su relación con el desarrollo de cepas resistentes, se calculó el OR, con su respectivo Intervalo de confianza del 95%. En el resto de variables analizadas se aplicó estadística descriptiva.

La Hoja de Recolección de Datos empleada durante la investigación, se muestra a continuación:

Hoja de Recolección de Datos

Bacteremias por *Klebsiella pneumoniae*

Primer semestre del 2016

Código: A-001_

1. Datos generales:

Edad		Sexo	
------	--	------	--

Fecha de ingreso a Hospital: _____ **Salón y Fecha donde se documentó bacteremia:** ____

2. Sitio de Hemocultivo y tiempo de incubación (horas):

Periférico 1 Periférico 2
 CVC Línea arterial
 Sitio de CVC: Subclavio Yugular Femoral

3. Aislamiento del microorganismo en otras muestras biológicas:

Esputo: <input checked="" type="checkbox"/>	Tejido: <input checked="" type="checkbox"/>
Orina: <input checked="" type="checkbox"/>	Secreciones: <input checked="" type="checkbox"/>
Líquido peritoneal: <input checked="" type="checkbox"/>	Otras(especifique): <input checked="" type="checkbox"/>
Herida quirúrgica: <input checked="" type="checkbox"/>	

4. Comorbilidades del paciente:

HTA	<input type="checkbox"/>	Cirugía reciente:	<input type="checkbox"/>
DM	<input type="checkbox"/>	Estancia prolongada:	<input type="checkbox"/>
Neumopatía: (especifique) _____	<input type="checkbox"/>	Mayor o igual 12 días: _____	
Enf. Cardiovascular:	<input type="checkbox"/>	Internamiento reciente:	<input type="checkbox"/>
Neoplasia	<input type="checkbox"/>	Estancia en UCI	<input type="checkbox"/>
		Exposición previa a antibióticos	<input type="checkbox"/>
		¿Cuál?: _____	

5. Invasiones

CVC:	<input type="checkbox"/>
LA:	<input type="checkbox"/>
TET:	<input type="checkbox"/>
Sonda Foley:	<input type="checkbox"/>
Cateter Tenckoff	<input type="checkbox"/>

6. Perfil de Susceptibilidad antibiótica

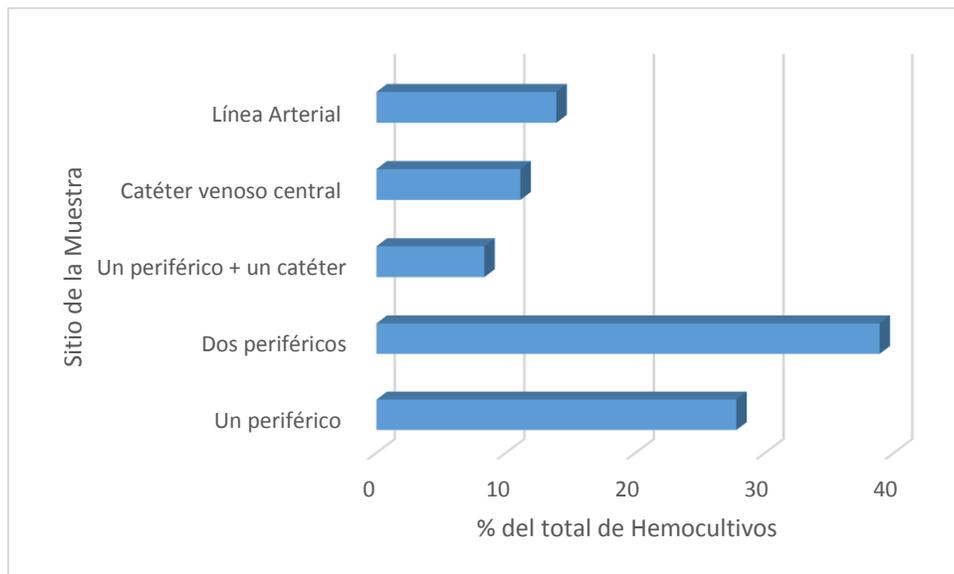
ANTIBIÓTICO	Concentración Inhibitoria Mínima (MIC)
Cefotaxime	
Ceftazidime	
Ciprofloxacina	
Meropenem	
Imipenem	
Ampicilina	
Aminoglicósidos	
Piperacilina/ Tazobactam	

RESULTADOS

De los 59 registros de hemocultivos positivos por *K. pneumoniae* documentados en el laboratorio de Bacteriología del hospital, solo se obtuvieron 36 expedientes en la Sección del Archivo para consignar la información incluida en la Hoja de Recolección de Datos

De estos 36 registros, en el 27.78 % de los casos (10 casos) los hemocultivos fueron positivos en una sola muestra periférica y en el 38.89 % (14 casos) fueron positivos en dos muestras periféricas concomitantes. Por otra parte, considerando los catéteres venosos o arteriales, la concomitancia de positividad entre un hemocultivo periférico y una muestra de catéter fue del 8.33 % (solo 3 casos). En cuanto a la colonización de catéteres (tanto líneas arteriales como catéteres venosos centrales y en los que no se documentó concomitantemente otra muestra de sangre periférica positiva), se encontró que la positividad fue del 25 % del total de hemocultivos positivos.

Gráfico 1. Positividad de Hemocultivos por *Klebsiella pneumoniae*, según sitio de toma de la muestra durante el primer semestre del 2016 en el HSJD.



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 6.

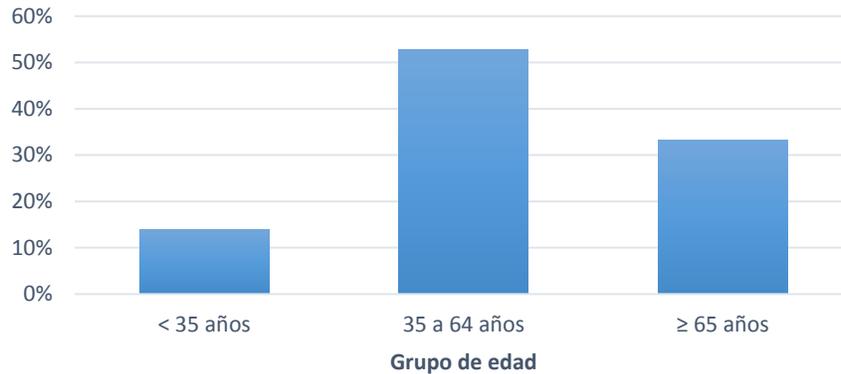
Con respecto a las características demográficas de la población incluida en el estudio, el 47 % eran mujeres y el 53 % hombres. La edad promedio de la totalidad de los casos era de 56.6 (50.2-63.0), con una mediana y moda de 57 y 64 años respectivamente. Al hacer distribución de los casos según sexo y presencia de cepas productoras de BLEE (+), se documentó que el 53 % de los casos en cada sexo eran cepas productoras de BLEE (+) respectivamente. En lo referente a la distribución por edad, en el grupo de menos de 35 años se halló el 14% de los hemocultivos, mientras que el grupo con el mayor número de aislamientos fue el de 35 a 64 años, con el 53% de los casos. Finalmente, el segundo grupo etario en el que hubo mayor número de estos aislamientos fue en aquellos mayores de 65 años, con un 33% de los casos.

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Variable	BLEA -		BLEA +		Total
	n	%	n	%	
Presencia de BLEA	17	47%	19	53%	36
Sexo					
Femenino	8	47%	9	53%	17
Masculino	9	47%	10	53%	19
Promedio de edad en años (IC95%)	62,4 (52,6-72,2)		51,3 (42,8-59,8)		56,6 (50,2-63,0)
Grupo de edad					
< 35 años	2	40%	3	60%	5
35 a 64 años	5	26%	14	74%	19
≥ 65 años	10	83%	2	17%	12
Servicio					
Unidad de Cuidados Intensivos	1	17%	5	83%	6
Sección de Cirugía	1	20%	4	80%	5
UCEQ	2	40%	3	60%	5
Sección de Hematología	3	60%	2	40%	5
Sección de Medicina	5	63%	3	38%	8
Servicio de Emergencias	5	71%	2	29%	7

Fuente: Elaboración propia con base de información de Sección de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

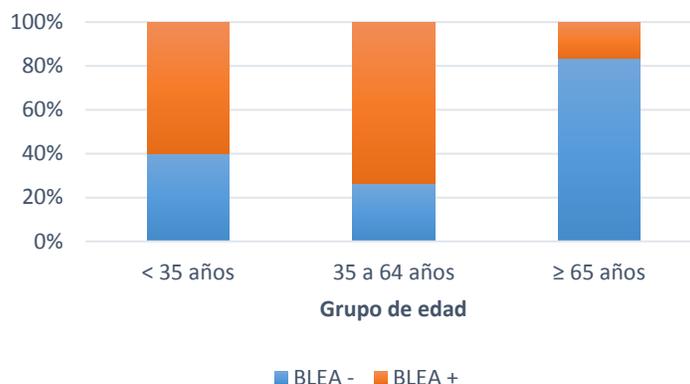
Gráfico 2. Distribución por grupo de edad de los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 1.

Al hacer la distribución de los casos por grupo etario, según la presencia de cepas productoras de BLEE (+), se observó que en los grupos de menos de 35 años y en el de 35 a 64 años, la mayoría de los aislamientos eran portadores de este mecanismo de resistencia, con un 60% de los casos en el primer grupo y un 74% en el segundo grupo. En contraposición a estos hallazgos, en los mayores de 65 años la mayoría de los aislamientos son BLEE negativos, con solo un 17% de los casos portadores de dicha resistencia.

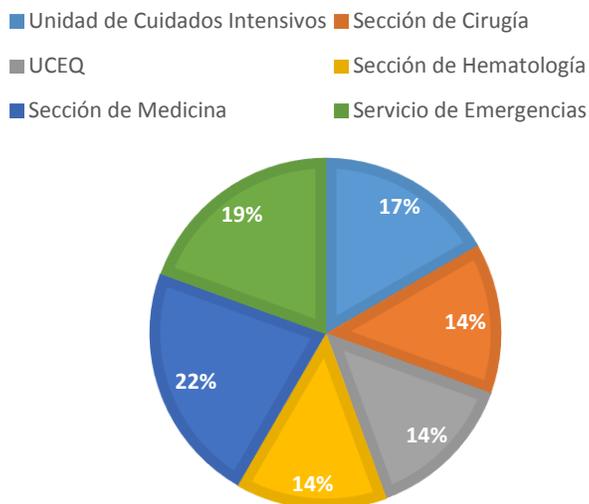
Gráfico 3. Distribución de la presencia de BLEA por grupo de edad en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 1.

Tal como se muestra en el gráfico 4, en la distribución por servicio de los pacientes con hemocultivos positivos por el microorganismo en estudio, se encontró que en orden decreciente, en la Sección de Medicina hubo 8 casos (22 %), en Emergencias 7 casos (19 % del total, de los cuales 3 casos fueron en Emergencias Médicas y 4 casos en Emergencias Quirúrgicas), en la Unidad de Cuidados Intensivos 6 casos (16 %), mientras que en la UCEQ, en Hematología y en las camas de Cirugía se presentaron el mismo número de casos (5 casos en cada uno, correspondiendo al 14 % cada servicio).

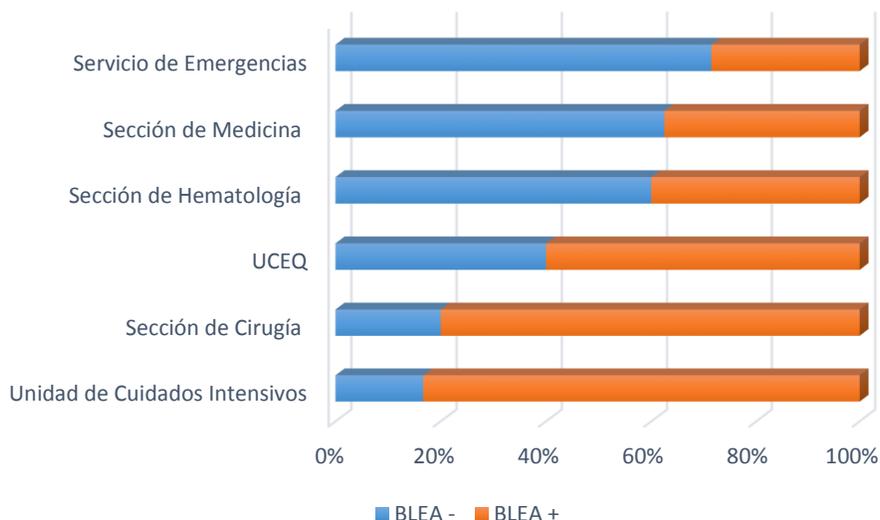
Gráfico 4. Distribución por servicio de los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 1.

En los servicios mencionados, al dividir el número de casos en relación con la presencia de BLEE (+), tal como se indica en el gráfico 5, en la Unidad de Cuidados Intensivos, en la UCEQ y en las camas de Cirugía, la mayoría de los aislamientos poseen dicho tipo de resistencia antibiótica (83, 80 y 60 % respectivamente), en contraste con el Servicio de Emergencias, la Sección de Medicina y Hematología, donde la mayor parte de los casos son negativos por dicho tipo de resistencia (71, 62 y 60 % respectivamente).

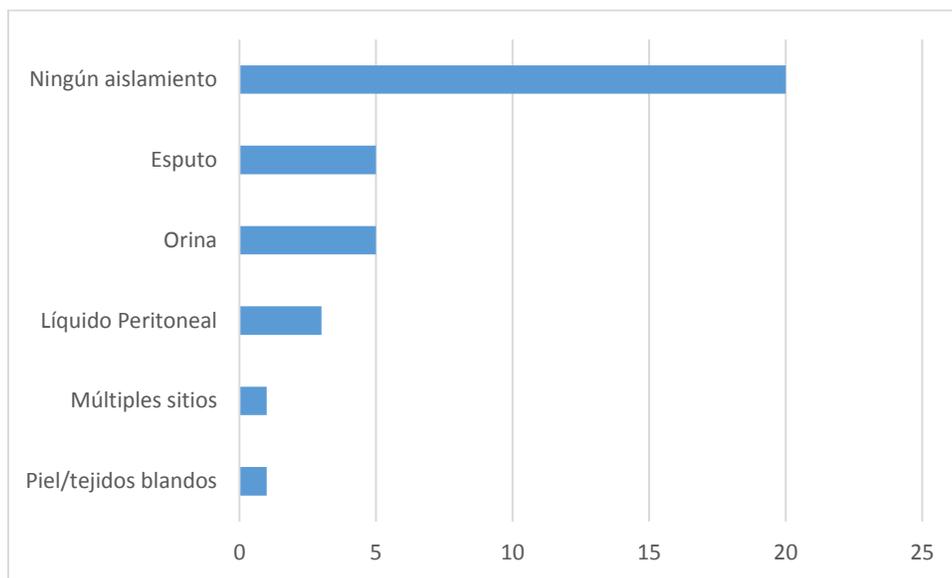
Gráfico 5. Distribución de la presencia de BLEA por servicio en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 1.

En lo referente a la identificación del foco primario de la bacteremia, se buscaron aislamientos microbiológicos de otras muestras biológicas diferentes a la sangre, en las cuales concomitantemente se haya aislado el mismo microorganismo. En estos otros cultivos, no fue posible encontrar aislamientos microbiológicos en 20 casos (56 %); por otra parte, en 5 casos (14 %) la *Klebsiella pneumoniae* fue aislada en esputo, en orina en 5 casos, mientras que aislamientos menores se hicieron en líquido peritoneal/drenaje absceso intraperitoneal, piel y múltiples sitios concomitantes, donde el número de casos fueron 3, 1 y 1 respectivamente.

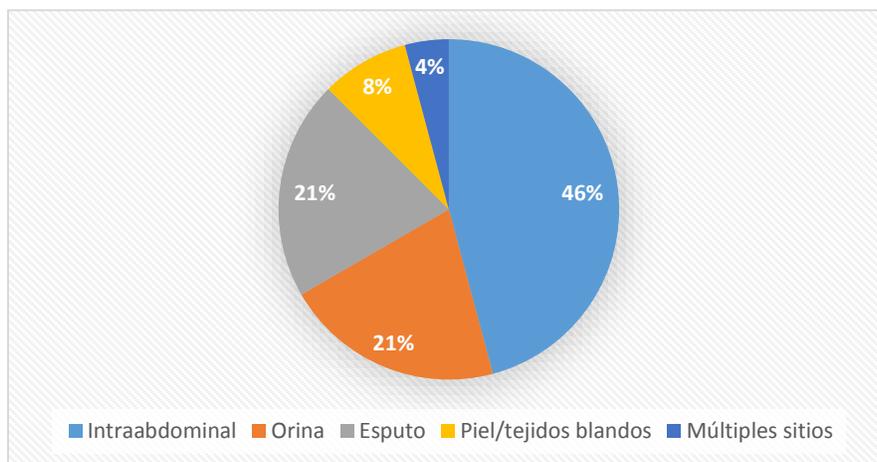
Gráfico 6. Aislamiento de *K. pneumoniae* en otras muestras biológicas, en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el primer semestre del 2016



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 7.

Al excluir aquellos casos en los cuales el foco inicial que originó la bacteremia no pudo determinarse, ya fuera por medio de cultivos, clínica u otras pruebas de laboratorio o gabinete, se documentó que el mayor número de bacteremias fue condicionado por alguna patología intraabdominal. Dentro de estas, la patología de la vía biliar (colecistitis, colangitis) fue la que mayor contribución hacia dentro de este grupo (la patología abdominal representaba un 46 % de los focos patológicos iniciales, donde la vía biliar fue la responsable del 25 % del total de casos). En orden descendente de frecuencia, seguían la patología de vía respiratoria y de vías urinarias y finalmente piel/tejidos blandos y aquellos casos en los cuales se aisló el microorganismo en múltiples sitios a la vez.

Gráfico 7: Foco primario de la bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* en pacientes del Hospital San Juan de Dios durante el primer semestre del 2016



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 8.

Comorbilidades y factores de riesgo de los pacientes incluidos en el estudio

Cuadro 2. Comorbilidades analizadas en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

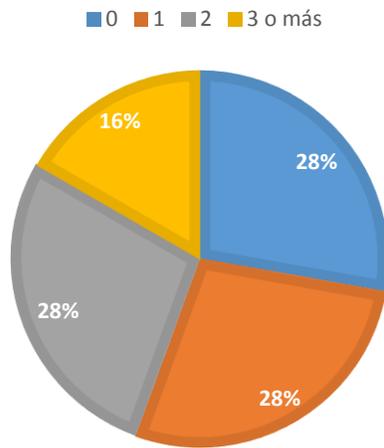
Variable	BLEA -		BLEA +		Total
	N	%	n	%	
No. de comorbilidades por paciente					
0	3	30%	7	70%	10
1	7	70%	3	30%	10
2	4	40%	6	60%	10
3 o más	3	50%	3	50%	6
Hipertensión arterial					
Ausente	8	40%	12	60%	20
Presente	9	56%	7	44%	16
Diabetes mellitus					
Ausente	14	47%	16	53%	30
Presente	3	50%	3	50%	6
Nefropatía					
Ausente	14	48%	15	52%	29

Variable	BLEA -		BLEA +		Total
	N	%	n	%	
Presente	3	43%	4	57%	7
Inmunosupresión farmacológica					
Ausente	16	48%	17	52%	33
Presente	1	33%	2	67%	3
Neoplasia órgano sólido					
Ausente	15	48%	16	52%	31
Presente	2	40%	3	60%	5
Neoplasia Hematológica					
Ausente	13	43%	17	57%	30
Presente	4	67%	2	33%	6
Enfermedad Cardiovascular					
Ausente	14	48%	15	52%	29
Presente	3	43%	4	57%	7

Fuente: Elaboración propia con base en información de Sección de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

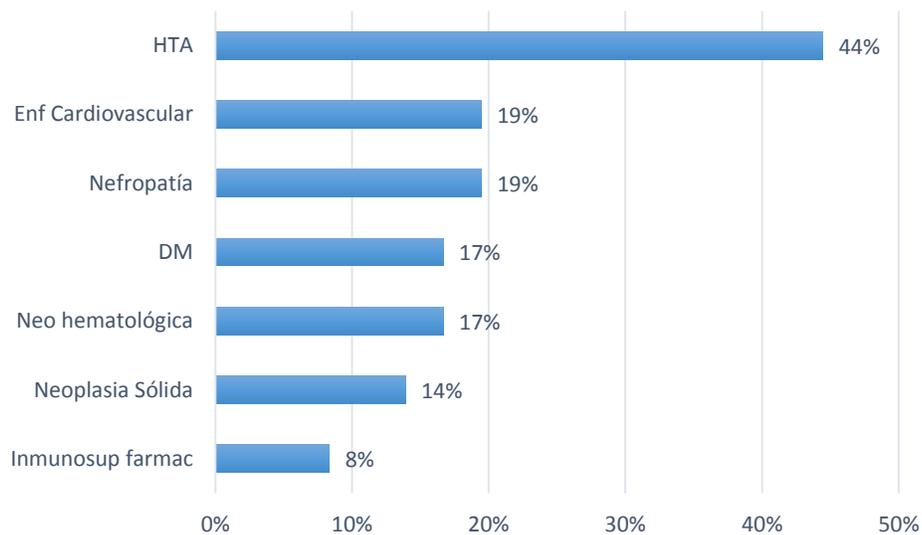
Al momento de analizar las comorbilidades de los pacientes con bacteremias por *K. pneumoniae*, tal como se muestra en el gráfico 8, en 28 % de los casos los pacientes no tuvieron ningún tipo de comorbilidad, en 28 % tuvieron una sola comorbilidad, en otro 28 % tuvieron 2 comorbilidades y en el 16 % de los casos tuvieron tres o más comorbilidades. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial en 16 casos (44 % de los pacientes), seguido de nefropatías y enfermedad cardiovascular en 7 casos cada una (19 % de los casos). En tercer lugar se encontró la diabetes mellitus y patologías hematológicas con 6 casos en cada patología y en cuarto lugar las neoplasias de órgano sólido con 4 casos. Otras comorbilidades identificadas en menor número fueron inmunosupresión farmacológica (3 casos) y finalmente con 2 casos cada una, las hepatopatías crónicas, la obesidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la infección por VIH.

Gráfico 8. Distribución del número de comorbilidades por pacientes, en los sujetos con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 2.

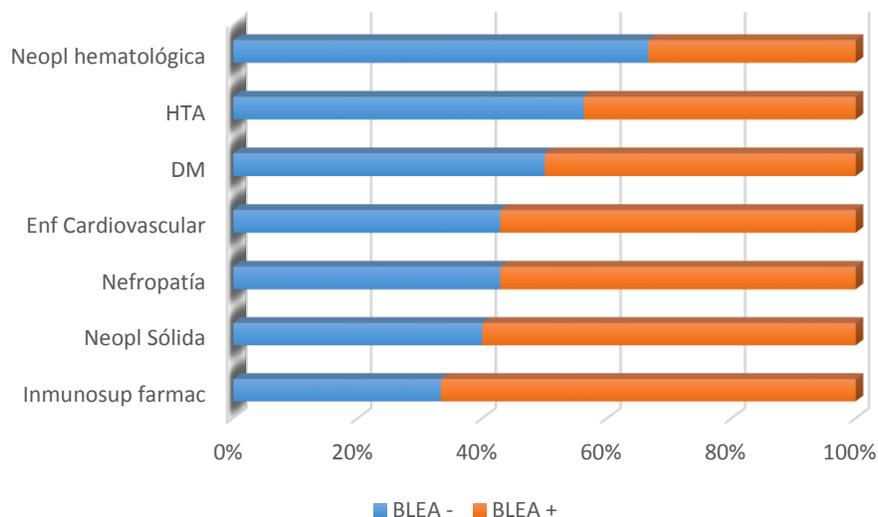
Gráfico 9. Distribución de las comorbilidades de los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 2.

En el contexto de las comorbilidades de los pacientes y si hay presencia de cepas portadoras de BLEE, se encontró que el 70 % de aquellos sin comorbilidades tuvieron dicha cepa, en comparación con el 30 % de los que presentaban una comorbilidad, 60 % de aquellos con dos comorbilidades y el 50 % de aquellos con 3 o más comorbilidades. Al valorar cada comorbilidad por separado, se determinó que a excepción de la HTA y las neoplasias hematológicas, en donde el 44 % y el 33 % de los casos respectivamente tuvieron cepas BLEE (+), en todos los demás casos las cepas portadoras de BLEE(+) se presentaron en más del 50 % de los casos, inclusive alcanzando el 67 % en la inmunosupresión farmacológica.

Gráfico 10. Distribución de la presencia de BLEA por comorbilidades en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 2.

En lo referente a los factores de riesgo implicados en el desarrollo de resistencia antibiótica, en específico de que la cepa sea portadora de BLEE y considerando los factores de riesgo mayores que se nombran en la literatura, 13 de los 19 pacientes en quienes su hemocultivo fue BLEE positivo, tuvieron una estancia prolongada, 14 de los 19 estuvieron expuestos a antibióticos previamente, en contraposición con aquellos que fueron BLEE negativos en quienes solo 3 y 4 casos presentaron estancia prolongada o uso previo de antibióticos respectivamente. Por otra parte, con respecto a otros factores de riesgo, el 90 % de los casos que tuvieron como factor de riesgo una estancia en la UCI fueron BLEE (+), mientras que el 80 % de los pacientes con una cirugía reciente fueron BLEE positivos y en su mayoría fueron cirugías de tipo abdominal.

Al valorar las invasiones, en el 76% de aquellos pacientes que poseían algún tipo de invasión, el aislamiento fue positivo por BLEE, siendo la mayor contribución dentro de este grupo los catéteres venosos centrales. En esa misma línea, más de tres cuartas partes de los pacientes con tubo endotraqueal o línea arterial desarrollaron aislamientos con dicho tipo de resistencia.

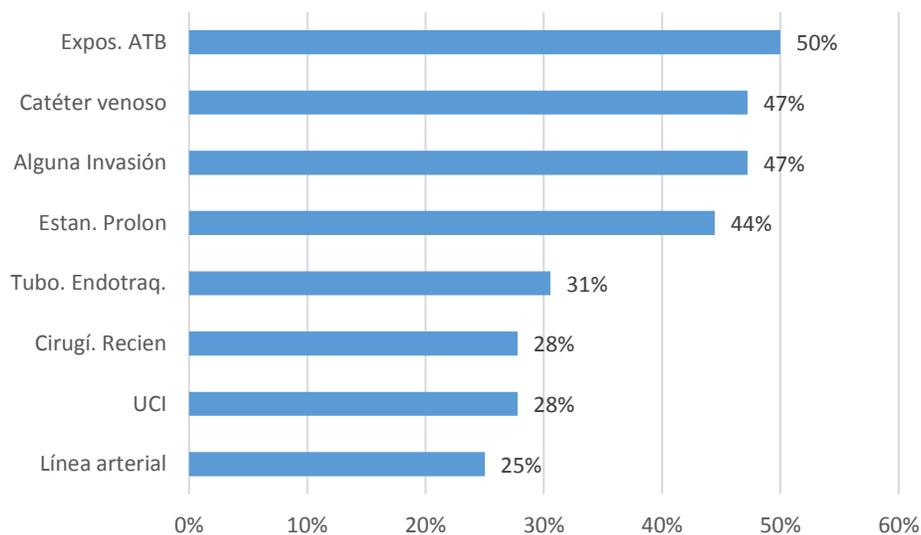
Cuadro 3. Factores de riesgo analizados en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Variable	BLEA -		BLEA +		Total
	n	%	n	%	
Algún tipo de invasión					
Ausente	13	68%	6	32%	19
Presente	4	24%	13	76%	17
Catéter venoso central					
Ausente	13	68%	6	32%	19
Presente	4	24%	13	76%	17
Línea arterial					
Ausente	15	56%	12	44%	27
Presente	2	22%	7	78%	9
Tubo endotraqueal					
Ausente	14	56%	11	44%	25

Variable	BLEA -		BLEA +		Total
	n	%	n	%	
Presente	3	27%	8	73%	11
Estancia prolongada					
No	14	70%	6	30%	20
Sí	3	19%	13	81%	16
Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos					
No	16	62%	10	38%	26
Sí	1	10%	9	90%	10
Cirugía reciente					
No	15	58%	11	42%	26
Sí	2	20%	8	80%	10
Exposición previa a antibióticos					
No	13	72%	5	28%	18
Sí	4	22%	14	78%	18

Fuente: Elaboración propia con base en información de Sección de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

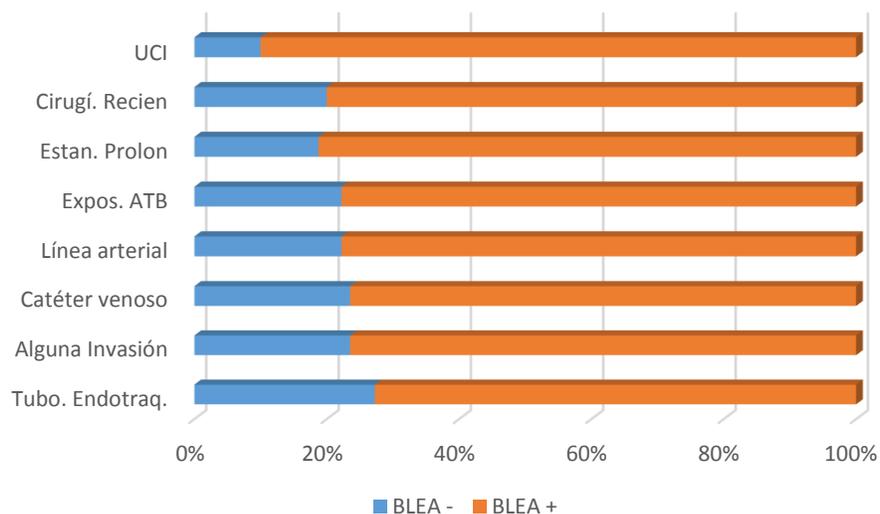
Gráfico 11. Distribución de los factores de riesgos estudiados en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 3.

El 50 % de los pacientes tuvieron exposición previa a antibióticos, en su mayoría a una cefalosporina de tercera generación. Poco menos del 50 % de los pacientes presentó algún tipo de invasión o una estancia prolongada (definida como igual o mayor a 12 días). Por otra parte, en aproximadamente un cuarto de los pacientes se documentó una cirugía reciente o una estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Gráfico 12. Distribución de la presencia de BLEA según los factores de riesgos estudiados en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

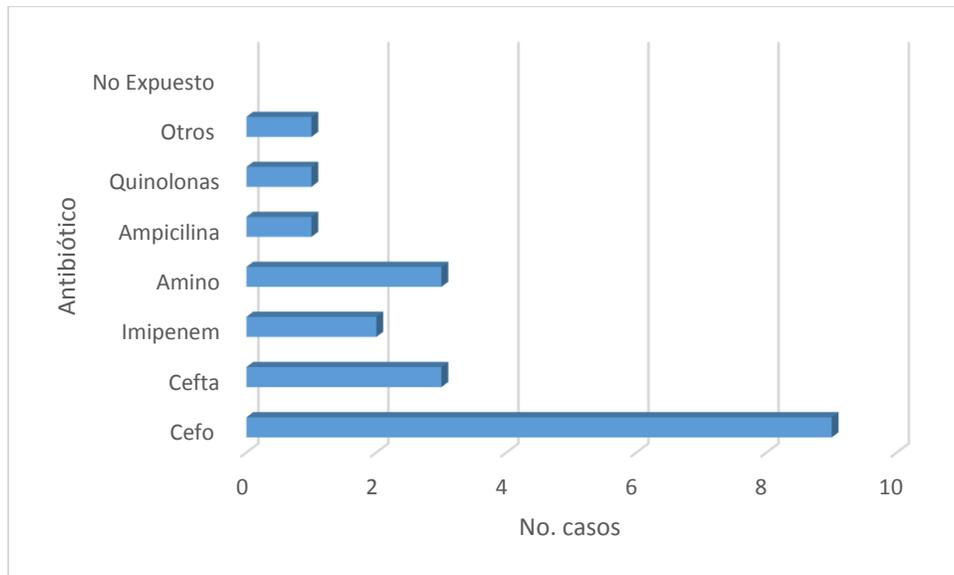


Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 3.

En lo referente a la exposición previa a antibióticos, tal como se muestra en la gráfica 12, la mayoría de los pacientes con un aislamiento BLEE positivo tuvieron una exposición a antibiótico, siendo en la mayoría de los casos una cefalosporina de tercera generación (cefotaxime o ceftazidime), seguido de aminoglicósidos y en cuarto lugar los carbapenémicos. Otras exposiciones en la minoría de los casos fueron quinolonas, aminopenicilinas, entre otros. Solo 5 de los pacientes con aislamientos de cepas BLEE (+)

no tuvieron exposición previa a antibióticos, mientras que 4 de los pacientes que estuvieron expuestos a antibióticos desarrollaron cepas no productoras de BLEE.

Gráfico 13: Exposición previa a antibióticos en pacientes con bacteremia por *K. pneumoniae* en el Hospital San Juan de Dios durante el primer semestre del 2016.



Fuente: Elaboración propia con base en información de la hoja de recolección de datos.

Asociación comorbilidades y factores de riesgo y desarrollo de resistencia antibiótica

Cuadro 4. Análisis de la asociación entre la presencia de BLEA y los factores de riesgo analizados en los pacientes con hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Variable	OR	IC95%	Valor de p*
Sexo			
Femenino			
Masculino	0,99	0,22 4,49	0,985
Grupo de edad			
< 35 años			
35 a 64 años	1,87	0,15 22,00	0,558

Variable	OR	IC95%	Valor de p*
≥ 65 años	0,13	0,01 2,09	0,083
Servicio			
Emerg-Med-Hematolg			
Cx-UCEQ-UCI	5,57	1,06 31,90	0,019
No. de comorbilidades por paciente			
0			
1	0,18	0,02 1,72	0,081
2	0,64	0,07 5,80	0,648
3 o más	0,43	0,03 5,28	0,439
Hipertensión arterial			
Ausente			
Presente	0,52	0,11 2,39	0,339
Diabetes mellitus			
Ausente			
Presente	0,88	0,11 6,75	0,883
Nefropatía			
Ausente			
Presente	1,24	0,18 8,80	0,799
Inmunosupresión farmacológica			
Ausente			
Presente	1,88	0,11 58,44	0,620
Neoplasia órgano sólido			
Ausente			
Presente	1,41	0,16 14,34	0,731
Neoplasia hematológica			
Ausente			
Presente	0,38	0,04 3,06	0,303
Enfermedad cardiovascular			
Ausente			
Presente	1,24	0,18 8,80	0,799
Algún tipo de invasión			
Ausente			
Presente	7,04	1,31 42,04	0,008
Catéter venoso central			
Ausente			
Presente	7,04	1,31 42,04	0,008
Línea arterial			
Ausente			

Variable	OR	IC95%	Valor de p*
Presente	4,38	0,63 - 37,70	0,087
Tubo endotraqueal			
Ausente			
Presente	3,39	0,59 - 21,40	0,117
Estancia prolongada			
No			
Sí	10,11	1,70 - 69,42	0,003
Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos			
No			
Sí	14,40	1,42 - 352,80	0,006
Cirugía reciente			
No			
Sí	5,20	0,81 - 59,78	0,094
Exposición previa a antibióticos			
No			
Sí	9,10	1,63 - 57,87	0,003

Fuente: Elaboración propia con base en información de Sección de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

Al valorar las comorbilidades y los factores de riesgo de los pacientes con bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* y su relación con el desarrollo de resistencia antibiótica, en específico de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), se apreció que la estancia prolongada (igual o mayor a 12 días), la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y la exposición previa a antibióticos aumentan el riesgo de desarrollo de cepas bacterianas portadoras de este tipo de resistencia, con una significancia estadística del 95 %. La cirugía previa, si bien es cierto tiene un OR de 5.20, no fue estadísticamente significativo (IC: 0.81 – 59.78, con una p de 0.094).

Otras variables como el sexo, grupo de edad y comorbilidades tales como la HTA, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, neoplasia hematológica o de órgano sólido, inmunosupresión farmacológica o nefropatías no tuvieron significancia

estadística como factores de riesgo involucrados en el desarrollo de resistencia antibiótica en este estudio.

Al valorar si las invasiones provocaban algún impacto en el desarrollo de resistencia antibiótica, en específico (BLEE), se encontró un OR de 7.04 (IC: 1.31-42.04). No obstante al calcular el OR según el tipo de invasión, solo los catéteres venosos centrales son estadísticamente significativos, pues en el caso de tubo endotraqueal y la línea arterial tuvieron un OR de 4.38 y 3.39 respectivamente, pero después del análisis estadístico no fueron relevantes.

Perfiles de susceptibilidad antibiótica

Cuadro 5. Perfil de sensibilidad a los antibióticos de los hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

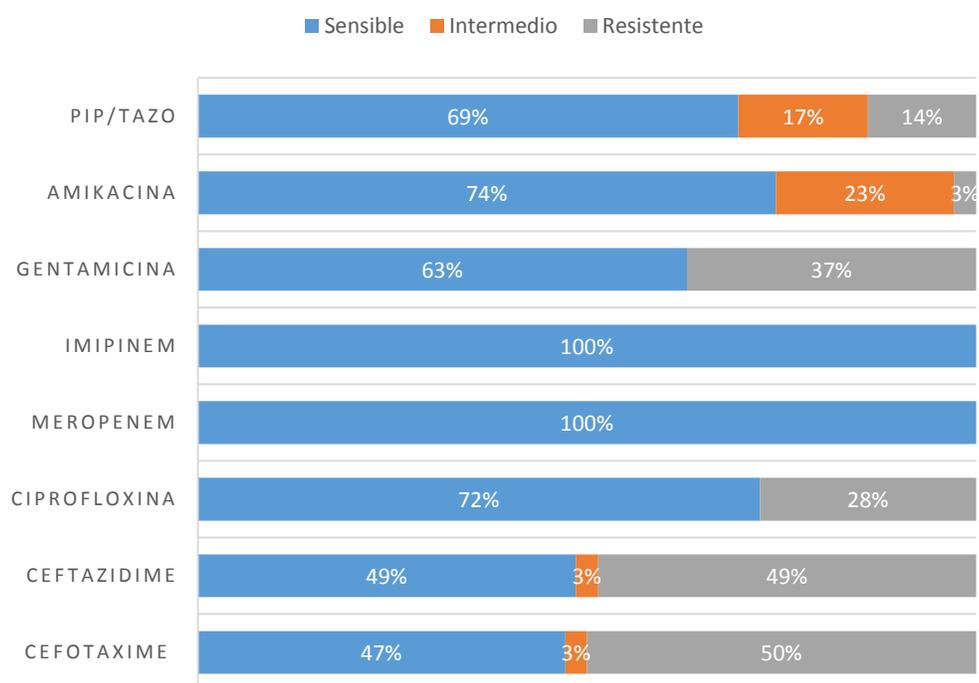
Antibiótico	Sensible		Intermedio		Resistente		Total
	n	%	n	%	n	%	
Cefotaxime	17	47%	1	3%	18	50%	36
Ceftazidime	17	49%	1	3%	17	49%	35
Ciprofloxacina	26	72%	0	0%	10	28%	36
Meropenem	36	100%	0	0%	0	0%	36
Imipenem	36	100%	0	0%	0	0%	36
Gentamicina	22	63%	0	0%	13	37%	35
Amikacina	26	74%	8	23%	1	3%	35
Pip/Tazo	25	69%	6	17%	5	14%	36

Fuente: Elaboración propia con base en información de Sección de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

Como se ha mencionado en puntos anteriores, el 53 % de los aislamientos fueron portadores de BLEE. Al hacer una distribución de los aislamientos según la prueba de sensibilidad para cada fármaco, se documenta que el 100 % de las cepas eran sensibles a carbapenémicos, seguido de la amikacina en donde el 74 % de las cepas eran sensibles, en tercer lugar las quinolonas con un 72% sensibles y en cuarto lugar la piperacilina

tazobactam, donde el 69% de las cepas eran sensibles. Al momento de analizar las cefalosporinas de tercera generación, en prácticamente el 50 % de las mismas se halló resistencia por las cepas productoras de BLEE.

Gráfico 14. Perfil de sensibilidad a los antibióticos de los hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae*, detectados durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.



Fuente: Elaboración propia con base en información del cuadro 5.

DISCUSIÓN

Las infecciones por *K. pneumoniae* constituyen una de las principales complicaciones nosocomiales en el HSJD; bronquitis, neumonías, infecciones urinarias o intraabdominales son focos primarios a partir de los cuales se originan las bacteremias por dichos microorganismos.

Al realizar un análisis de los sitios en los cuales fueron tomados los hemocultivos positivos por *K. pneumoniae*, se apreció que en ninguno de los casos se encontró una bacteremia asociada a catéter, es decir, que la diferencia en el tiempo entre la muestra de catéter seguida de la muestra de sangre periférica fuera de al menos de 120 minutos. No obstante, en este caso existe la limitante de que no siempre se documentó por parte del laboratorio de Bacteriología, el tiempo en el cual ocurría la positividad del cultivo.

Al visualizar las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio, se documentó una proporción similar de casos en ambos sexos, por lo cual esta variable no ejercía presión en el desarrollo de bacteremias. Asimismo, al valorar cada grupo separado por sexo, con respecto al desarrollo de cepas portadoras de BLEE, en ambos grupos se encontró igual porcentaje de dichas cepas y al hacer el análisis de asociación respectivo, se determinó que el sexo no constituye una variable de riesgo que posea significancia estadística. Una observación importante en cuanto al factor etario, es que en el grupo de edad entre 35 a 64 años, se presentaba el mayor número de casos tanto en aislamientos totales como cepas BLEE (+), mientras que en los aislamientos BLEE (-), la mayoría de casos ocurrió en el grupo de edad de 65 años o más. Esto último se explica por el hecho de que el grupo de 65 años o más son pacientes que usualmente tienen más comorbilidades, mayor fragilidad y por lo tanto, están más expuestos a procesos sépticos nosocomiales. Por otra parte, entre los 35 y 64 años, hay más casos de cepas portadoras de resistencia antibiótica, porque en este grupo se ubica el mayor grueso de

pacientes que ingresan a las unidades de terapia intensivas y presentan patología de tipo abdominal (en especial de vía biliar), lo cual ha sido consignado como un factor de riesgo para estas resistencias.

La Sección de Medicina contribuyó de manera individual con el mayor número de casos de hemocultivos positivos (con cerca de una quinta parte del número total de casos), en el entendido de que en esta unidad se cuenta con cerca de 200 camas. Por otra parte, la UCI, la UCEQ y Hematología manejan entre las tres, 43 camas cuando están en total ocupación, pero aportaron en conjunto el 50 % de los casos referidos en este estudio. La explicación a esto radica en que no es el número de pacientes, sino las comorbilidades de los mismos las que tienen un impacto en el desarrollo de infecciones nosocomiales. Usualmente los pacientes que están en estas últimas tres secciones son críticamente enfermos, con invasiones, múltiples comorbilidades, con patologías debilitantes, sometidos a múltiples cirugías o ciclos repetidos de antibióticos, todo lo cual no solo condiciona el desarrollo de bacteremias, sino también de resistencia antimicrobiana.

Uno de los objetivos del presente estudio era identificar los focos primarios que originaron la bacteremia y, de ser posible, obtener de estos sitios el aislamiento microbiológico; en el 56 % de los casos no se aisló el microorganismo en otras muestras biológicas, ya fuera por dificultades en obtener las muestras en el sentido de no someter al paciente a algún procedimiento invasivo para conseguir la misma, porque se omitiera la toma del cultivo o bien, por el bajo rendimiento diagnóstico de la muestra cultivada, tanto por la técnica en sí, como por la calidad de la muestra. Estos resultados son semejantes a lo reportado en la literatura local, como por ejemplo, lo mencionado en el estudio de bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* del Hospital México, donde se especifica que en la mayoría de los casos no se pudo identificar el origen de la infección.

Dejando de lado aquellos casos en los cuales no se pudo identificar el origen de infección, ya fuera por aislamiento en cultivos, sospecha clínica o alguna prueba de laboratorio o gabinete, se encontró que la patología intraabdominal representa el mayor número de

casos y dentro de estos, los procesos sépticos de la vía biliar. Lo anterior contrasta con lo indicado por Ramírez y cols⁵, en donde las infecciones más frecuentemente involucradas con bacteremia fueron las del tracto urinario, mientras que en este caso, la sepsis urinaria estaba en segundo lugar junto con la sepsis de origen respiratorio. En el estudio de Melot y cols²⁰, también las infecciones urinarias ocupan el primer lugar de los casos, seguido de las respiratorias y en tercer lugar, las intraabdominales. Aun así, tanto en lo que señalado por la literatura como lo evidenciado en el presente estudio, los tres principales orígenes de las bacteremias por *K. pneumoniae* son la sepsis intraabdominal, respiratoria y urinaria.

En lo referente a las comorbilidades y dejando de lado la HTA por su alta prevalencia en la población general (25% de la población mayor de 25 años), lo hallado en esta investigación es semejante a lo expuesto en otros estudios, en donde la diabetes mellitus, la disfunción renal, la enfermedad cardiovascular, las neoplasias sólidas o hematológicas, el tratamiento inmunosupresor u otra condición que condicionaba inmunodeficiencia, predisponen a los pacientes al desarrollo de esta infección. Al valorar el número de comorbilidades como factor de riesgo de desarrollar una cepa bacteriana productora de BLEE, se encontró que en ninguno de los casos (1, 2 o 3 patologías) se alcanzó significancia estadística. Por otra parte, al valorar cada comorbilidad por separado, en ninguno de los casos hubo una asociación estadística entre dichas variables y la resistencia antimicrobiana, en específico BLEE.

Está bien documentado en la literatura que la presencia de algún tipo de invasión aumenta el riesgo de colonización por microorganismos patógenos y, consecuentemente, la infección por dichos organismos. En esta investigación, se documentó algún tipo de invasión en 17 de los casos, correspondiendo en la mayoría a pacientes ingresados en una unidad de cuidado crítico. Si bien es cierto que al considerar todas las invasiones en conjunto, las mismas aumentan el riesgo de bacteremias por microorganismos productores de BLEE, al analizar cada invasión por separado, solo en

el caso de los catéteres venosos centrales se alcanzó significancia estadística OR: 7.04 (1.31 – 42.04) con una p de 0.008. En el caso de las líneas arteriales OR: 4.38 y tubo endotraqueal OR: 3.39, no obstante, los intervalos de confianza de (0.63-37.70) y (0.59-21.40), con una p mayor a 0.05 en ambos casos, por lo cual no se logró significancia estadística.

Los resultados de esta investigación, en donde el 53 % de los hemocultivos fueron positivos por *K. pneumoniae* BLEE (+), son muy semejantes a lo reportado en el estudio realizado en el Hospital México, donde el 44 % de las bacteremias en el periodo de estudio fueron *K. pneumoniae* BLEE (+). Son muchos los factores de riesgo identificados en la literatura como condicionantes de este y otros mecanismos de resistencia. En el presente estudio se estableció que la estancia prolongada (OR: 10.11; IC: 1.70-69.42), el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (OR: 14.40, IC: 1.42-352.8) y el uso previo de antibióticos (OR: 9.10; IC: 1.63-57.87), son los factores de mayor peso implicados en estas situaciones, representando significancia estadística, con una p menor a 0.05 en los tres casos.

En el contexto de estos factores de riesgo mencionados, cabe recalcar las diferencias identificadas entre los aislamientos de los diferentes servicios, pues tanto en la UCI, la UCEQ y la Sección de Cirugía, los pacientes de dichos servicios están más expuestos a estos factores de riesgo, lo que explica por qué más del 60 % de los aislamientos son BLEE (+). Por otra parte, los aislamientos del Servicio de Emergencias, en un 70 % son BLEE negativos, pues son usualmente pacientes con infecciones de origen comunitario, por lo cual no han estado expuestos al ambiente hospitalario y en la mayoría de los casos no han recibido coberturas antimicrobianas previo a su ingreso.

Dentro de los tres factores de riesgo con significancia en el presente estudio, es de vital importancia analizar la exposición previa a antibióticos, esto en parte al hecho del uso indiscriminado de antibióticos o que en muchos casos se inician coberturas empíricas mientras se obtienen los resultados de cultivos. Distintos estudios epidemiológicos

sugieren que el uso de cefalosporinas de tercera generación es un factor de riesgo mayor para la selección de cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE. Asimismo, la exposición a carbapenémicos es un factor de riesgo adicional, por favorecer la colonización gastrointestinal por este tipo de cepas resistentes. En esta investigación, la exposición a algún antibiótico previamente (cefalosporinas o carbapenémicos) fue implicado en estos hallazgos, encontrándose que 14 pacientes tuvieron esta exposición (12 pacientes a una cefalosporina de tercera generación o 2 pacientes a un carbapenémico).

Cabe recalcar que en la mayor parte de las infecciones nosocomiales del Hospital San Juan de Dios, cuando se documenta un aislamiento microbiológico por un bacilo gram negativo (en espera del reporte definitivo del cultivo) y en aquellos casos donde no ha existido una cobertura antibiótica previa, lo usual es iniciar de manera empírica una cefalosporina de tercera generación. Son alarmantes los resultados en este estudio en el sentido de que prácticamente la mitad de los aislamientos son portadores de BLEE, por lo cual quedará a juicio del clínico determinar el riesgo beneficio de dejar dicha cobertura empírica o empezar cobertura de más amplio espectro y desescalonar con cultivos, siempre y cuando tomando en cuenta el contexto del paciente.

En ninguno de los aislamientos realizados en esta investigación se evidenció una cepa portadora de carbapenemasas o portadora de resistencia por medio de desarrollo de impermeabilidad a carbapenémicos. A pesar de que aún se cuenta con arsenal terapéutico para el manejo de las infecciones por *K. pneumoniae* (a diferencia de algunos brotes por *P. aeruginosa* en la que se desarrolló multirresistencia) es preocupante el hecho de que en el hospital cada vez más temprano se está recurriendo a terapias antibióticas de amplio espectro. De esta forma, al exponer cada vez más temprano a los pacientes a carbapenémicos, se está ejerciendo una presión selectiva positiva para cepas multirresistente. Esto a la postre originará en un corto plazo multirresistencia y limitará los recursos hospitalarios.

Respecto a los aminoglicósidos, en el 74% de los casos eran sensibles a amikacina y el 63% de los casos a la gentamicina. La limitante de este grupo de antibióticos radica en el hecho de que a pesar de ser útiles fármacos bactericidas, por su espectro de toxicidad se limita su utilidad como monoterapia y lo usual es emplearlos como terapia dual con otros fármacos por sus efectos sinérgicos.

Otro de los puntos importantes por mencionar es el de la utilidad de la piperacilina tazobactam. Una conducta apropiada cuando se presenta un aislamiento BLEE (+), es la búsqueda de otras opciones antibióticas diferentes a los carbapenémicos, con el fin de evitar la selección positiva de resistencia que se señalaba anteriormente y es ahí donde juega un papel fundamental la piperacilina/tazobactam. En el presente estudio se determinó que casi el 70 % de los aislamientos son sensibles al mismo, por lo cual, en el contexto clínico adecuado podrían constituir una opción de cobertura de antibiótica dirigida al conocer el antibiograma en los casos de presencia de BLEE (+).

Finalmente, otro de los puntos valorados en el estudio fue la mortalidad de los pacientes con bacteremias por *K. pneumoniae*. Si bien es cierto, no en todos los casos puede decirse que el proceso séptico fue la razón directa de muerte, como causa indirecta desempeña un papel muy importante. Del total de 36 casos, se documentaron, ya fuera directa o indirectamente relacionados al proceso séptico, 16 fallecimientos, encontrándose el 37 % en el grupo BLEE negativo y el 63 % en el grupo BLEE (+). Al realizar el análisis estadístico para valorar si hay asociación entre la presencia de cepas portadoras de BLEE y mortalidad, se determinó que no era estadísticamente significativo, pues a pesar de un OR: 2.04, se documentó un IC de 0.53 – 7.79, lo cual implica que en estos casos son otras variables las que ejercen un mayor peso en el desenlace final de los pacientes del estudio.

CONCLUSIONES

- Las principales comorbilidades halladas en los pacientes que desarrollaron una bacteremia por *K. pneumoniae* fueron en primer lugar la hipertensión arterial, seguida de enfermedad cardiovascular y nefropatías en segundo lugar y en tercer lugar la diabetes *mellitus* y las neoplasias hematológicas.
- En la mayoría de los casos, no pudo aislarse el microorganismo en otras muestras biológicas; en aquellos casos en los que se pudo identificar el foco primario de la bacteremia, se encontró que la sepsis intraabdominal, en especial de la vía biliar ocupaba el primer lugar, seguido de las infecciones de vías respiratorias y urinarias.
- La estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, la estancia hospitalaria prolongada, el uso previo de antibióticos y la presencia de algún tipo de invasión, en específico de los catéteres venosos centrales, son los únicos factores de riesgo con significancia estadística para el desarrollo de bacteremias por cepas BLEE (+).
- El 53 % de los hemocultivos positivos por *Klebsiella pneumoniae* durante el primer semestre del 2016 fueron por cepas portadoras de BLEE (+).
- En ningún aislamiento se documentaron cepas con resistencia a carbapenémicos; mientras que en el caso de la piperacilina/tazobactam, dos terceras partes de los aislamientos son sensibles a la misma.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

- A pesar de que los registros del laboratorio de Bacteriología documentaban 59 pacientes con hemocultivos positivos por *K. pneumoniae*, solo se pudo obtener acceso a 36 expedientes en la Sección del Archivo, lo cual limitaba el tamaño de la población con la que se trabajó en este estudio.
- A excepción del otro estudio de bacteremias por *K. pneumoniae* realizado en el Hospital México, es poca la información con la que se cuenta a nivel nacional en relación con estas complicaciones bacterémicas, lo cual limita las comparaciones que se puedan efectuar entre distintos centros nacionales.
- Al ser un estudio retrospectivo y solo por 6 meses, se limita mucho la población con la que se trabaja, así como las variables analizadas, por lo cual la recomendación sería establecer un registro prospectivo que permita un mayor periodo de tiempo y un mayor número de casos, lo cual le daría un mayor peso estadístico a las variables estudiadas.
- Al considerar los factores de riesgo implicados en el desarrollo de resistencia antibiótica analizados en este estudio, debería evaluarse a cada paciente que se va a someter a una cobertura antibiótica empírica a la luz de estas variables, con el fin de establecer una cobertura temprana adecuada que no aumente la morbimortalidad de los pacientes.
- En aquellos pacientes que desarrollan una bacteremia nosocomial por una *Klebsiella pneumoniae*, debería evaluarse de manera individual según sus comorbilidades ya que prácticamente el 50 % de estos aislamientos son BLEE (+).

ANEXOS

Cuadro 6. Positividad de Hemocultivos por *Klebsiella pneumoniae* según sitio de toma de la muestra, durante el primer semestre del 2016 en el Hospital San Juan de Dios.

Sitio de Aislamiento	No. Casos	%
Una muestra Sangre periférica	10	27.78
Dos muestras de Sangre Periférica concomitantes	14	38.89
Una muestra de Sangre periférica + Una muestra de catéter concomitantes	3	8.33
Sólo Catéter Venoso Central	4	11.11
Sólo Línea Arterial	5	13.89
Total	36	100.00

Fuente: Elaboración Propia con información Sección de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

Cuadro 7. Aislamiento de *K. pneumoniae* en otras muestras biológicas concomitantemente a los hemocultivos, en pacientes del HSJD durante el primer semestre del 2016.

Muestra biológica	No. Casos	%
Piel/tejidos blandos	1	2.78
Múltiples sitios	1	2.78
Líquido Peritoneal	3	8.33
Orina	5	13.88
Espuito	5	13.88
Ningún aislamiento	20	55.55
Total	36	100

Fuente: Elaboración Propia con información Sección de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

Cuadro 8. Focos primarios de las Bacteremias por *Klebsiella pneumoniae*, en pacientes del HSJD durante el primer semestre del 2016 en el HSJD.

Patología	No. Casos	%
Intraabdominal	11	45.83
Gastrointestinal	3	12.50
Absceso hepático	2	8.33
Vía biliar	6	25%
Respiratoria	5	20.83
Orina	5	20.83
Piel	2	8.33
Múltiples focos	1	4.17
Total	24	100

Fuente: Elaboración Propia con información Sección de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

REFERENCIAS

1. Echeverri, L. et al. Klebsiella pneumoniae multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (2): 175-182.
2. Mandell. Enterobacteriaceae. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone. 2009.
3. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009 Apr. 9(4):228-36.
4. Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA, Hayden MK. Emergence and Rapid Regional Spread of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2011 Sep. 53(6):532-540.
5. Ramírez-Alfaro, Christian; Villalobos-Vindas, Juan. (2016). Análisis de las bacteremias por Klebsiella pneumoniae en pacientes del Hospital México. *Acta Médica Costarricense*, 58(2), 62-68.
6. Qureshi, Shahad. Klebsiella infections Clinical Presentation. Medscape. Canada 2015.
7. Mandell LA, Wunderink RG et al; Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27.
8. 8. Kollef MH, Shorr A et al; Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128(6):3854.
9. Miftode E, Dorneanu O, Leca D, Teodor A, Mihalache D, Filip O, et al. [Antimicrobial resistance profile of E. coli and Klebsiella spp. from urine in the Infectious Diseases Hospital Iasi]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2008 Apr-Jun. 113(2):478-82.

10. Czaja CA, Scholes D et al; Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):273.
11. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS; Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(11):1654.
12. Brook I, Frazier EH J; Microbiology of liver and spleen abscesses. *Med Microbiol*. 1998;47(12):1075
13. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis.; *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):669
14. Tu YC, Lu MC, Chiang MK, Huang SP, Peng HL, Chang HY, et al. Genetic requirements for *Klebsiella pneumoniae*-induced liver abscess in an oral infection model. *Infect Immun*. 2009 May 11
15. Girometti, N. et al.; *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection: Epidemiology and Impact of Inappropriate Empirical Therapy. *Medicine Journal*. Volume 93, number 17, october, 2014.
16. Karakoc, C. et al. Risk factors for mortality in patients with nosocomial Gram-negative rod bacteremia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013; 17: 951-957.
17. Pujol, M.; Peña, C.; El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido. *Hospital Universitario de Bellvíg*. Barcelona. España. *Enferm Infecc Microbiol* 2003; 21(2):69-71.
18. Gallagher, J. et al. Case-case control study of patients with carbapenem resistant and third generation cephalosporin resistant *klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* p. 5732-5735. October 2014.
19. Tuon, F. et al; Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *The brazilian journal of infectious disease*. 2012; 16 (5): 416-419.
20. B. Melot et al; Bacteremic community-acquired infections due to *Klebsiella pneumoniae*: clinical and microbiological presentation in New Caledonia, 2008–2013; *International Journal of Infectious Diseases* 41 (2015) 29–31

