



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado

**Factores de riesgo asociados a pacientes con
infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de
Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo
Almenara Irigoyen, 2020-2022**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Medicina Intensiva

AUTOR

Alina Desire NUÑEZ SIFUENTES

ASESOR

Ray CRUZ BELLIDO

Lima - Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Núñez A. Factores de riesgo asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2020-2022 [Proyecto de investigación de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Alina Desire Nuñez Sifuentes
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	41790769
URL de ORCID	
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Ray Cruz Bellido
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	40395024
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-6685-3258
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Carlos Gualberto Salcedo Espinoza
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07950780
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	José Wilver Portugal Sanchez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06178407
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Manuel Enrique Contardo Zambrano
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08786991

Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Institución: Universidad nacional Mayor de San Marcos Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Centro: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - Essalud Lugar: Jirón García Naranjo 840, La Victoria Coordenadas: Latitud: -12.0622878 Longitud: -77.0332614
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020 - 2022
URL de disciplinas OCDE	Medicina general, Medicina interna https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.27



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN MEDICINA HUMANA

INFORME DE CALIFICACIÓN

MÉDICO RESIDENTE: NUÑEZ SIFUENTES ALINA DESIRE

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PACIENTES CON INFECCIONES POR BACTERIAS TIPO KPC EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, 2020-2022”

AÑO DE INGRESO: 2019

ESPECIALIDAD: *MEDICINA INTENSIVA*

SEDE: *HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN*

Lima, 10 de Agosto de 2023

Doctor

JESUS MARIO CARRIÓN CHAMBILLA

Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

El comité de la especialidad de MEDICINA INTENSIVA

ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:

SUSTENTADO Y APROBADO

OBSERVADO

OBSERVACIONES:

NOTA:

16

Dr. CARLOS GUALBERTO SALCEDO ESPINOZA

*COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTENSIVA*

C.c. UPG

*Comité de Especialidad
Interesado*



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Posgrado



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo Ray Cruz Bellido, en mi condición de asesor según consta **DICTAMEN-001026-2023-UPG-VDIP-FM** de aprobación del proyecto de investigación, cuyo título es **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PACIENTES CON INFECCIONES POR BACTERIAS TIPO KPC EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, 2020-2022**, presentado por la médico cirujano **Alina Desiré Núñez Sifuentes** para optar el título de segunda especialidad Profesional en **Medicina Intensiva**.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud del Proyecto de investigación. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 19% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención título de la especialidad correspondiente.



Dr. Ray Cruz Bellido
MÉDICO INTENSIVISTA
C.M.P. 52103 R.N.E. 37510
DEPARTAMENTO CUIDADOS CRÍTICOS
HOSP. NAC. GUILLERMO ALMENARA L.
E.Salud

Firma del Asesor

DNI: 41790769

Nombres y apellidos del asesor:

Dr. Ray Cruz Bellido



INDICE

RESUMEN

I. CAPITULO I:

DATOS GENERALES

1.1 Título	1
1.2 Área de investigación	1
1.3 Autor responsable del proyecto	1
1.4 Asesora	1
1.5 Institución	1
1.6 Entidades o personas con las que se coordinará el proyecto	1
1.7 Duración	1
1.8 Clave del proyecto	1

II. CAPITULO II:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 Planteamiento del problema	2
2.1.1 Descripción del Problema	2
2.1.2 Antecedentes del problema	3
2.1.3 Fundamentos teóricos	10
2.1.3.1 Marco Teórico	10
2.1.4 Formulación del Problema	14
2.2 Hipótesis	14
2.3 Objetivos de la Investigación	14
2.3.1 Objetivo General	14
2.3.2 Objetivos Específicos	14
2.4 Evaluación del problema	15
2.5 Justificación e Importancia del Problema	15
2.5.1 Justificación Legal	15
2.5.2 Justificación Teórico – Científica	15
2.5.3 Justificación Práctica	15

III. CAPITULO III:

METODOLOGÍA

3.1	Tipo de Estudio	17
3.2	Diseño de investigación	17
3.3	Universo de pacientes que acuden a la Institución	17
3.4	Población a estudiar	17
3.5	Muestra de Estudio o tamaño muestral	17
3.6	Criterios de inclusión y de exclusión	17
3.6.1	Criterios de inclusión	17
3.6.2	Criterios de exclusión	18
3.7	Variable de Estudio	18
3.7.1	Independiente	18
3.7.2	Dependiente	18
3.7.3	Intervinientes	18
3.8	Operacionalización de Variables	19
3.9	Técnica e instrumento de recolección de datos	20
3.10	Procesamiento y análisis de datos	20
IV.	CAPITULO IV:	
	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	
4.1	Plan de acciones	20
4.2	Asignación de recursos	21
4.2.1	Recursos Humanos	21
4.2.2	Recursos Materiales	21
4.3	Presupuesto o Costo del proyecto	21
4.4	Cronograma de actividades	22
V.	CAPÍTULO V:	
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
VI.	CAPÍTULO VI:	
	ANEXOS	
6.1	Definición de Términos	28
6.2	Matriz de consistencia	29
6.3	Ficha de Recolección de Datos	30

RESUMEN

La *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes (KPC) representa una gran amenaza para la salud pública, provocando un aumento alarmante en la tasa de infección en los últimos años. El presente estudio tiene como planteamiento de problema ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020-2022?, para lo cual se planteó el siguiente objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020-2022. Es un estudio de tipo descriptivo, analítico, retrospectivo de corte transversal. El universo estará conformado por el número de Pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNGAI. La técnica de muestreo será de manera No Probabilística, que lleguen a cumplir los criterios de inclusión. La muestra estará conformada por el número de pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes). Los datos serán procesados por estadística descriptiva que permitirá presentar los resultados en tablas y/o figuras. Se realizará estadística inferencial utilizando el análisis univariado y multivariado describiendo la asociación de los factores de riesgo e infección por KPC.

Palabras clave: Factores de riesgo, bacterias tipo KPC, Unidad de Cuidado Intensivo

I. CAPITULO I:

DATOS GENERALES

1.1 Título

Factores de riesgo asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2020-2022.

1.2 Área de investigación

Medicina Intensiva – Infectología

1.3 Autor responsable del proyecto

Alina Desire Núñez Sifuentes

1.4 Asesor

Dr. Ray Cruz Bellido

1.5 Institución

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

1.6 Entidades o personas con las que se coordinará el proyecto

Oficina de Docencia y Capacitación, Servicio de Medicina Intensiva y Departamento de Estadística del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

1.7 Duración

06 meses

1.8 Clave del proyecto

Factores de riesgo asociados, bacterias tipo KPC, Unidad de Cuidado Intensivo

II. CAPITULO II:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 Planteamiento del problema

2.1.1 Descripción del Problema

Klebsiella pneumoniae (KP) es un patógeno que comúnmente causa infección nosocomial, que es la responsable de las infecciones adquiridas en el hospital, incluidas la neumonía, la infección del torrente sanguíneo, la infección del tracto urinario, absceso hepático, infección del sitio quirúrgico e infección relacionada con el catéter especialmente entre las personas inmunocomprometidas (1,2).

La *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem (KPC) representa una gran amenaza para la salud pública, provocando un aumento alarmante en la tasa de infección en los últimos años. Entre los años 2005-2011, el aislamiento de KPC se incrementó del 28% al 68,2% (3).

Los pacientes infectados con KPC a menudo tienen enfermedades crónicas y agudas, lo que se asocia con una alta mortalidad. La tasa de mortalidad varió de 47% a 70% y la tasa de reingreso fue del 72%. (4,5).

Los carbapenémicos son el tratamiento de primera línea para las infecciones causadas por enterobacterias gramnegativas multirresistentes, especialmente las productoras de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE). En los últimos años, sin embargo, se ha informado cada vez más sobre la aparición de cepas de Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos (ERC). Estas especies son resistentes a los medicamentos β -lactámicos. Las muertes atribuibles a infecciones variaron del 26% al 44% (6).

La *K. pneumoniae* resistente a los carbapenems se informó por primera vez en 1997 y era muy raro en el mundo en ese momento. En 2001, se aisló una nueva betalactamasa hidrolizante de carbapenem llamada KPC-1 de una cepa de *K. pneumoniae* resistente a carbapenem. Actualmente, se han informado brotes epidémicos de cepas productoras de KPC en muchos países y regiones (7).

El uso de carbapenémicos está aumentando dramáticamente en los hospitales. Estas cepas resistentes han sido la fuente de infecciones adquiridas en hospitales entre pacientes gravemente enfermos, que presentan una mortalidad aparentemente más alta que las infecciones con KP sensibles (7).

La identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de la adquisición de KPC permite seleccionar opciones de intervención y/o tratamiento. Entre los factores de riesgo se encuentra la exposición a antibióticos, estancia previa en UCI, enfermedad renal, diabetes mellitus, tumor sólido, traqueostomía, endoscopia, colocación de sonda vesical y el uso de penicilina antipseudomonas (8).

La identificación de los pacientes con alto riesgo de infección por KPC es de vital importancia para brindar el tratamiento adecuado. Además, este conocimiento es importante para el diseño y la implementación de intervenciones destinadas a prevenir la propagación de la resistencia a los antimicrobianos (6).

2.1.2 Antecedentes del problema

Yoo EH, et al, 2023, en Corea investigaron la prevalencia y los factores de riesgo de infección por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos en la UCI. Es un estudio observacional. Entre los resultados de 327 casos de enterobacteria resistente a Carbapenem (ERC), 84 (25,7%) presentaron infección y 243 (74,3%) colonización. De estos pacientes, 138 (42,2%) fallecieron. Se aisló *Klebsiella pneumoniae* (77,4%), *Enterobacter cloacae* (13,5%) y *Escherichia coli* (4,6%). Entre los casos de ERC, se encontró ERC en 249 (76,1%), incluida *Klebsiella pneumoniae carbapenemasa* (KPC) en 164 (65,9%). La postración en cama, estancia más prolongada en la UCI, enfermedad renal crónica, malignidad, enfermedad del tejido conectivo, ingreso en la UCI por paro cardíaco e infección por ERC se asociaron con mayor mortalidad, pero la enfermedad cerebrovascular y el ingreso en la UCI por trauma se asociaron con una menor mortalidad. Se concluye que la frecuencia de *K. pneumoniae* y KPC fue la más alta, La vigilancia activa de ERC puede ser útil para controlar el brote de las infecciones (8).

Chen J, et al, 2022, en China, publicaron un estudio con el objetivo de identificar la prevalencia, los factores de riesgo y mortalidad de infección del torrente sanguíneo por *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos. Es un estudio retrospectivo. Entre los resultados las 706 incidencias incluidas en este estudio, el 27,4% de ellas (212/753) son cepas KPC. La aparición de KPC en torrente sanguíneo aumentó del 20,69 al 37,40% entre 2012 y 2019. Se identificaron las neoplasias malignas hematológicas y las infecciones adquiridas en la UCI como factores de riesgo sustanciales de resistencia a los carbapenémicos. Las tasas generales de mortalidad a los 28 días de los pacientes con KPC fueron significativamente más altas ($p < 0,001$). El análisis de regresión logística identificó sepsis grave o incidentes de shock séptico, terapia antimicrobiana empírica inadecuada y uso de corticosteroides antes del inicio de la infección como predictores independientes de mortalidad a los 28 días. Sin embargo, la terapia de combinación de dosis altas de carbapenem se identificó como factores anticipados de baja mortalidad a los 28 días. Se concluye que la aparición de KPC aumentó significativamente durante el período de estudio (7).

Santimaleeworagun W, et al, 2021, en Tailandia, publicaron un estudio que tuvo como objetivo determinar la prevalencia y la susceptibilidad antimicrobiana de los patógenos causantes asociados con la mortalidad a los 30 días entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) con infecciones del torrente sanguíneo, así como analizar los resultados clínicos y los factores de riesgo. Fue un estudio retrospectivo. El estudio incluyó a 142 pacientes con infecciones del torrente sanguíneo causadas por 193 patógenos aislados. De los 142 pacientes, se informó que las tasas de curación clínica y muerte fueron del 40,1% y el 62,0%, respectivamente. De las 193 cepas bacterianas aisladas, el 83,4% fueron Gram-negativas. La mayoría de los aislamientos de *A. baumannii* (97,0%) fueron resistentes a meropenem, pero el 57,7% de *P. aeruginosa* y el 40,0% de *K. pneumoniae* eran susceptibles a meropenem. A través del análisis multivariado, se encontró que los factores significativos para la mortalidad a los 30 días fueron el sexo masculino, la infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter y la infección por gramnegativos resistentes a carbapenem. Se concluye que la alta tasa de mortalidad a los 30 días de casi dos tercios de los grupos de estudio, los profesionales de la salud tienen el desafío de seleccionar un régimen de tratamiento

optimizado para los pacientes de la UCI con infección por gramnegativos resistentes a carbapenem (9).

Qian Y, et al, 2021, en China realizaron un revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de identificar los factores de riesgo potenciales asociados con la mortalidad relacionada con la infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos. Se realizó un estudio de búsqueda en base de datos de Embase, PubMed y Cochrane Library que describieran predictores de mortalidad en pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem. En total 27 estudios fueron seleccionados. Los factores asociados a una mayor mortalidad fueron shock séptico (OR): 4,41, insuficiencia cardíaca congestiva (OR: 2,65), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR: 2,43), enfermedad renal crónica (OR: 1,78), diabetes mellitus (OR: 1,41), ventilación mecánica (OR: 1,65), y tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado (OR: 1,25). La puntuación media de APACHE II en el momento del diagnóstico de KPC fue considerablemente mayor en los pacientes que no sobrevivieron que en los que sobrevivieron (diferencia de medias ponderada: 5,86). Se concluye que existen factores de riesgo importantes de muerte en pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem, por lo que, estos resultados ayudan a predecir los resultados de los pacientes y mejorar su manejo (10).

Bian W, et al, 2020, en China, realizaron un estudio con el objetivo de analizar las características clínicas y los factores relacionados que influyen en la *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem (KPC) en pacientes con vía aérea artificial y ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos. Es un estudio retrospectivo de casos y controles. Entre los resultados se obtuvo que el grupo estudio (KPC) era mayor [años: 81,5 (72,0, 86,0) vs 78,0 (71,0, 80,5)], APACHE II [punto: 25,00 (20,00, 34,00) vs 19,00 (14,00, 23,25)] y proporción de pacientes con ventilación mecánica > 10 días [63,2 % (182/288) vs. 12,8 % (10/78)], el uso de antibióticos inhibidores de β -lactamasas antes de la detección de *Klebsiella pneumoniae* [75,69 % (218)/288) vs 30,77% (24/78)], el uso de carbapenémicos [79,86% (230/288) vs 41,03% (32/78)], el uso de más de dos tipos de antibióticos [80,90% (233/288) vs. 29,49 % (23/78)], proporción de pacientes que permanecen en cama más de 1 mes antes del ingreso [40,97 % (118/288) vs. 11,54 % (9/78)] y la mortalidad a los 28 días [21,5 % (62/288) frente a

10,3 % (8/78)] fue mayor y las diferencias fueron estadísticamente significativas en todos ($p < 0,05$). Se concluye que es necesario acortar el tiempo de ventilación mecánica, evitar el uso no estándar de antibióticos carbapenémicos y mejorar el nivel de albúmina sérica, para reducir la incidencia de neumonía KPC y mejorar el pronóstico de los pacientes (11).

Büyüktuna SA, et al, 2020, en Turquía, realizaron un estudio con el objetivo de determinar los factores de riesgo relacionados con la resistencia a carbapenémicos y la mortalidad causada por infecciones por *K. pneumoniae* en la unidad de cuidados intensivos. Fue un estudio retrospectivo. Entre los resultados se incluyeron en el estudio un total de 88 pacientes con infección por *K. pneumoniae*. Se detectó KPC en 32 pacientes (36,4%) y *K. pneumoniae* sensible a carbapenem en 56 pacientes. El análisis de regresión logística multivariante mostró que el uso previo de colistina (OR=19,108; $p=0,010$) y el aminoglucósido (OR=12,189; $p=0,031$) fue un factor de riesgo independiente en cuanto a KPC. Las tasas de mortalidad a los 28 días fueron del 71,9 % en el grupo KPC (23/32) y del 37,5 % en el grupo sensible a *K. pneumoniae* (21/56). La presencia de KPC en términos de mortalidad a 28 días (OR= 5,146; $p=0,002$) fue un factor de riesgo independiente. Se concluye que los datos obtenidos en este estudio servirán de guía para realizar estudios de vigilancia efectivos y continuos e implementar programas racionales de antibióticos para prevenir el aumento de KPC (12).

Mathers AJ, et al, 2020, en EE.UU, realizaron un estudio para determinar los factores de riesgo para la adquisición del gen carbapenemasa (KPC) de *Klebsiella pneumoniae* y resultados clínicos en múltiples especies bacterianas. Es un estudio de casos y controles. Entre los factores de riesgo se identificó: ventilación mecánica, estancia hospitalaria prolongada, transfusión sanguínea, tratamiento de remplazo renal y exposición a carbapenémicos. La mortalidad a los 14 días después de una infección por KPC no urinaria fue del 20% (20/97 episodios) y se asoció con la falta de control de la fuente. Se concluye que el riesgo de colonización/infección por KPC están incrementándose debido a la existencia de factores de riesgo (13).

Wang Z, et al, 2018, en China realizaron un estudio con el objetivo de identificar los factores de riesgo para la infección por KPC y los predictores de mortalidad entre pacientes adultos infectados con *Klebsiella pneumoniae*. Fue un estudio de caso control. Entre los resultados se obtuvo que los factores de riesgo independientes para la infección por KPC fueron el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (odds ratio [OR]: 15,486; $p < 0,001$); uso de β -lactámicos y combinación de inhibidores de β -lactamasas (OR: 4,765; $p = 0,008$); uso de cefalosporinas (OR: 8,033, IC 95%: 1,623-39,763, $P = 0,011$); fluoroquinolonas (OR: 6,090; $p = 0,019$); y sonda uretral permanente (OR: 6.164; $p = 0,003$). Sin embargo, la mayor edad (OR: 1,079; $p = 0,036$), el índice de comorbilidad de Charlson (OR: 4,690; $p = 0,000$) y el uso de aminoglucósidos (OR: 670,252; $p = 0,006$) se identificaron como factores de riesgo independientes para la muerte de pacientes con infección por KP. Se concluye que la implementación de medidas de control de infecciones y protección de la función inmunológica son cruciales (1).

Papadimitriou M, et al, 2017, en Grecia, publicaron un estudio con el objetivo de estudiar los factores de riesgo y predictores de mortalidad de las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) en pacientes críticos. Se realizó un estudio de casos y controles. Entre los resultados se obtuvo que 139 pacientes que desarrollaron una bacteriemia KPC se emparejaron con 278 pacientes. Los factores de riesgo identificados fue la exposición a tigeciclina y los antibióticos administrados. En general, la mortalidad a los 30 días fue del 36,0%. El análisis multivariado reveló que el shock séptico, Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) al inicio de la infección, la administración adyuvante de corticosteroides y la nutrición parenteral como predictores independientes de mortalidad, mientras que el tratamiento con una combinación de antibióticos apropiados se identificó como un predictor de buen pronóstico. Se concluye que la administración de antibióticos es un factor de riesgo (14).

Tuon FF, et al, 2017, en Brasil, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar los factores de riesgo asociados con la mortalidad en pacientes con neumonía asociado a ventilador (NAV) por enterobacterias resistentes a carbapenemes (ERC) y determinar el resultado de varias opciones de tratamiento. Fue un estudio retrospectivo. Entre los

resultados se obtuvo 112 pacientes con NAV-ERC, 73 (65%) del sexo masculino, edad promedio 56 años. La mortalidad hospitalaria global fue del 67%. Los antibióticos más utilizados fueron polimixina (47,5 %), tigeciclina (29,2 %) y aminoglucósidos (2,4 %). Se concluye que la terapéutica de al menos dos medicamentos activos contribuye a un mejor resultado (15).

Jiao Y, et al, 2015, en China, publicaron un estudio con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados con la infección/colonización y muerte por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem (KPC). Es un estudio de casos y controles. Entre los resultados se obtuvo que los factores de riesgo independientes para la infección/colonización de KPC fueron la admisión a la exposición a glicopéptidos [odds ratio (OR: 43,84; p=0,020), cefoperazona más sulbactam (OR: 49,56; p=0,030) y traqueotomía (OR: 677,82; p=0,020), edad (OR: 1,07, p=0,04), disfunción renal (OR: 17,63; p=0,005) y exposición a cefoperazona más sulbactam (OR: 8,87; p=0,026) fueron factores de riesgo independientes para la muerte de pacientes con infección/colonización por *K. pneumoniae*. Se concluye que la exposición a glicopéptidos, cefoperazona más sulbactam y traqueotomía fueron factores de riesgo independientes para infección/colonización por KPC, y la edad avanzada fue un factor de riesgo independiente para infección/colonización por CRKP que causó la muerte (5).

Papadimitriou M, et al, 2014, en Grecia realizaron un estudio con el objetivo de determinar los factores de riesgo de infección y los predictores de mortalidad a los 30 días en pacientes de la UCI con infecciones del torrente sanguíneo con *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC). Estudio descriptivo comparativo caso control. Durante un período de 26 meses, los pacientes (n=273) que permanecieron más de 6 días en la UCI del hospital se dividieron en 2 grupos, los que desarrollaron KPC- y los que no. Los factores de riesgo identificados fueron número de antibióticos y catéteres invasivos. La mortalidad a los 30 días fue del 43,4% (23/53 pacientes). El análisis multivariado reveló que la edad, la puntuación SAPS II al inicio de la infección, la resistencia a la colistina, la gentamicina o la tigeciclina y el shock séptico se asociaron de forma independiente con la mortalidad. Se concluye que existen muchos factores de riesgo que están involucrados en la infección por KPC a nivel del torrente sanguíneo (3).

Papadimitriou M, et al, 2013, en Grecia, realizaron un estudio sobre la colonización entérica por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC adquirida durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos, la importancia de los factores de riesgo y su impacto en la mortalidad. Se realizó un estudio observacional prospectivo. Entre los resultados se tiene que el género masculino, los ocupantes anteriores de la cama y los pacientes en camas cercanas colonizados con KPC, la traqueotomía, la cantidad de catéteres invasivos insertados y la cantidad de antibióticos administrados fueron los principales factores de riesgo para la colonización con KPC. La mortalidad en la UCI (35,4 %) se relacionó significativamente con la puntuación Simplified Acute Physiology II y la insuficiencia respiratoria al ingreso, la administración de cortisona, administración de aminoglucósidos, infección confirmada por KPC y sepsis grave o shock séptico. Se concluye que existe una alta prevalencia de portadores entéricos de KPC en pacientes de la UCI y la mortalidad significativa asociada con la infección por KPC dicta la importancia de la identificación temprana y el aislamiento de dichos portadores (16).

Wu D, et al, 2011, en China, investigo los factores de riesgo para la adquisición de infecciones nosocomiales por KPC. Es un estudio de casos y controles. Entre los factores que se relacionaron con la infección por KPC fueron la edad (p=0,038), días de estancia hospitalaria (p=0,043), compromiso del sensorio (p=0,007), intubación endotraqueal (p=0,027), ingreso a UCI (p=0,003), número de rotación de antibióticos ≥ 4 (p=0,001), ventilación mecánica (p=0,009), exposición a carbapenémicos (p=0,002), exposición a las cefalosporinas de cuarta generación (p=0,027) y glicopéptidos (p=0,042). El análisis multivariable mostró que el ingreso en la UCI (dentro de dos semanas) (OR: 4,68, p=0,031), exposición a carbapenémicos (OR: 12,69; p=0.006) y la exposición a glicopéptidos (OR: 3,57, p=0,032) fueron factores de riesgo independientes para las infecciones nosocomiales por KPC. Se concluye que existen factores de riesgo independientes para la infección nosocomial por KPC (17).

Mouloudi E, et al, 2010, en Grecia publicaron un estudio con el objetivo de determinar los factores de riesgo de infecciones del torrente sanguíneo causadas por *Klebsiella pneumoniae* productoras de metalo- β -lactamasas (MBL) o carbapenemasas (KPC), así como los factores de riesgo de mortalidad asociados entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos. Se efectuó un estudio de casos y controles. Entre los resultados se

obtuvo que 59 pacientes tenían infección en el torrente sanguíneo de *K. pneumoniae* (22 con aislados sensibles a carbapenem, 18 con aislados productores de MBL y 19 con aislados productores de KPC). Todos los aislados productores de KPC portaban el gen bla (KPC-2), y 17 de los 18 aislados productores de MBL portaban bla (VIM-1). El aislamiento de *K. pneumoniae* productora de KPC fue un predictor independiente de muerte en la UCI. Se concluye que las bacteremias debidas a *K. pneumoniae* productora de KPC dieron como resultado un aumento significativo de la mortalidad. Se concluye que la identificación rápida es necesaria para brindar el tratamiento más adecuado (4).

2.1.3 Fundamentos teóricos

2.1.3.1 Marco Teórico

Introducción

Klebsiella pneumoniae fue descrita por primera vez por Carl Friedlander en 1882. Las especies de *Klebsiella* se consideran patógenos oportunistas que colonizan las superficies mucosas sin causar patología; sin embargo, la *Klebsiella* puede diseminarse a otros tejidos causando infecciones potencialmente mortales, como neumonía, infecciones urinarias, infecciones del torrente sanguíneo y sepsis (18).

Las infecciones por *K. pneumoniae* son particularmente un problema entre los recién nacidos, los ancianos y las personas inmunocomprometidas dentro del entorno sanitario. Este microorganismo es responsable de un número importante de infecciones adquiridas a nivel mundial (19).

K. pneumoniae está tomando importancia debido al aumento de infecciones y a la creciente resistencia de al menos a un grupo de antimicrobianos, siendo la resistencia combinada a cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos (20).

Además, las especies de *Klebsiella* son un reservorio conocido de genes resistentes a los antibióticos, que pueden propagarse a otras bacterias Gram-negativas. De hecho, muchos de los genes resistentes a los antibióticos que ahora se encuentran comúnmente en organismos resistentes a múltiples fármacos se describieron por primera vez en

Klebsiella, quedan muy pocas opciones terapéuticas para los pacientes infectados con *K. pneumoniae* multirresistente con resistencia adicional a los carbapenémicos y, a menudo, se limitan a la terapia combinada y a la colistina (21).

Defensas inmune innatas contra las infecciones bacterianas

La infección es producida por la interacción entre los patógenos y el huésped, conllevando a una interacción temprana con el sistema innato, que incluye las barreras mecánicas, químicas y celulares. El flujo de orina junto con su bajo pH previene la colonización del tracto genitourinario, mientras que el peristaltismo y el revestimiento mucoso del tracto gastrointestinal limitan la unión de bacterias al epitelio intestinal. A nivel del estómago, el pH ácido, enzimas digestivas, y las sales biliares previenen la colonización del tracto gastrointestinal por patógenos (20).

Una vez que los patógenos superan estas barreras mecánicas, enfrentan el desafío de las defensas químicas, principalmente el sistema del complemento, las colectinas y los péptidos antimicrobianos. En la vía clásica de activación de la cascada del complemento, C1q reconoce patrones asociados a patógenos o daños (como IgG, IgM o PCR) en células extrañas o apoptóticas, lo que induce la formación de la convertasa C3 (C4b2b). En la vía de la lectina, las lectinas y las ficolinas que se unen a la manosa se unen a los carbohidratos y provocan la activación de C4b2b, que posteriormente activa C3 en sus fragmentos activos C3a y C3b. El complemento también da forma a las respuestas inflamatorias activadas a través de los receptores de reconocimiento de patógenos e incluso dicta la diferenciación de las células T, actuando, así como actor y mediador en la vigilancia inmunológica (22).

Protección del microbioma contra las infecciones por Klebsiella

Se ha demostrado que la microbiota intestinal protege contra la neumonía por *Klebsiella*. Estos experimentos que infectaron ratones libres de gérmenes revelaron que estos animales son susceptibles a *Klebsiella* de una manera dependiente de IL-10. En ratones libres de gérmenes, la IL-10 en los pulmones frena la producción de mediadores proinflamatorios y favorece el crecimiento y la diseminación de *Klebsiella*. Un consorcio de especies bacterianas comunes a la microbiota intestinal humana formado

por *Lactobacillus reuteri*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus crispatus* y *Clostridium orbiscindens* induce una potente activación y estimula la destrucción y eliminación de patógenos por macrófagos alveolares a través de la señalización de quinasa regulada por señal extracelular MAPK (23).

Resistencia a Carbapenem

Las especies de *Klebsiella spp.*, incluida la *K. pneumoniae*, son responsables de aproximadamente 10% de las infecciones nosocomiales en los Estados Unidos, incluidas las infecciones del tracto urinario, el torrente sanguíneo y los tejidos blandos (24).

La *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem es una de las Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem (ERC), una causa emergente de infecciones asociadas a la atención de la salud resistentes a los antibióticos. Estas infecciones son un problema mundial, con informes recientes que indican que las ERC están muy extendidas en los Estados Unidos, Europa y China (25).

Se describe la identificación de dos aislamientos de KPC resistentes a múltiples fármacos que exhiben heterorresistencia a la colistina, un fenómeno en el que solo una subpoblación menor de células genéticamente idénticas es fenotípicamente resistente (24).

Los organismos productores de KPC se encuentran con mayor frecuencia en los Estados Unidos, pero también se han producido brotes considerables en Israel y Grecia. La *K. pneumoniae* productora de KPC causa problemas clínicos considerables porque es multirresistente y carece de susceptibilidad a los antibióticos β -lactámicos, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos. Por lo tanto, la terapia para aislados clínicamente significativos se basa en el uso de tigeciclina o polimixinas, las cuales se han asociado con el desarrollo de resistencia durante el tratamiento (26).

La resistencia a los carbapenémicos en *K. pneumoniae* puede deberse a otras causas; estos incluyen combinaciones de pérdida de permeabilidad de la membrana externa y

producción de β -lactamasas y la producción de metalo- β -lactamasas, como las de los grupos IMP o VIM. Con la excepción de Grecia, la mayoría de los países se han librado de la aparición generalizada de *K. pneumoniae* productora de IMP o VIM. Asimismo, en la India se ha descrito resistencia a los carbapenémicos en *K. pneumoniae* con la enzima metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi, NDM-1 (25, 26).

Factores de riesgo de resistencia a carbapenemes por *Klebsiella pneumoniae*

La *Klebsiella pneumoniae* es un patógeno que comúnmente causa infección nosocomial, que es la responsable de las infecciones adquiridas en el hospital, incluidas la neumonía, la infección del torrente sanguíneo, la infección del tracto urinario y el absceso hepático, especialmente entre las personas inmunocomprometidas. El uso de carbapenémicos está aumentando dramáticamente en los hospitales, el KPC es más resistente a múltiples antimicrobianos que los aislados de KP sensible a carbapenem (KPSC). Estas cepas resistentes han sido la fuente de infecciones adquiridas en hospitales entre pacientes gravemente enfermos, que presentan una mortalidad aparentemente más alta que las infecciones con KPSC. Además, este conocimiento es importante para el diseño y la implementación de intervenciones destinadas a prevenir la propagación de la resistencia a los antimicrobianos (27-29).

En diversos estudios, se encontraron diferentes factores de riesgo como son la edad, sexo masculino, enfermedades concomitantes (enfermedad pulmonar, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepatobiliar, disfunción renal, diabetes mellitus, enfermedad autoinmune, enfermedad neurológica y cáncer. También se halló hospitalizaciones previas, cirugías previas, mayor estancia en UCI, uso de antibióticos previos como son: combinaciones de β -lactámicos e inhibidores de β -lactamasas, cefalosporinas, carbapenémicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, agentes antifúngicos, metronidazol, fosfomicina, glicopéptidos y aztreonam. Otros factores de riesgo fueron los procedimientos invasivos: cateterismo venoso profundo, ventilación mecánica, permanencia de catéter uretral, portador de sonda nasogástrica, nutrición parenteral, hemodiálisis, punciones, uso de esteroides sistémicos, uso de hemoderivados y quimioterapia (29, 30).

La tasa de mortalidad de las infecciones por KPC es alta, una puntuación alta del índice de comorbilidad de Charlson es el factor de riesgo más representativo en las muertes causadas por infecciones por KPC, que a menudo ocurren en pacientes ancianos frágiles con uso de aminoglucósidos. Los factores de riesgo independientes para la infección por KPC fueron el ingreso en la UCI, el uso de antimicrobianos y la operación invasiva. (29, 31).

2.1.4 Formulación del Problema

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020-2022?.

2.2 Hipótesis

Existen factores de riesgo que aumentan la tasa de infecciones por bacterias tipo KPC en pacientes de la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020-2022.

2.3 Objetivos de la Investigación

2.3.1 Objetivo General

Determinar los factores de riesgo asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020-2022.

2.3.2 Objetivos Específicos

- Identificar los factores de riesgo epidemiológicos asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC.
- Identificar los factores de riesgo para la infección/colonización asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC.
- Identificar los antibióticos asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC.

- Identificar los antibióticos utilizados en el tratamiento de la infección por bacterias tipo KPC.
- Determinar de la mortalidad en pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC.

2.4 Evaluación del problema

La *Klebsiella pneumoniae* es una bacteria gramnegativa, encapsulada e inmóvil que causa infección en personas hospitalizadas inmunocomprometidas. Es responsable de diversas infecciones, incluidas infecciones del tracto urinario, neumonía, bacteriemia, meningitis, infecciones de heridas y abscesos purulentos. Su patogenicidad está relacionada con muchos factores de virulencia, incluida su capacidad para adquirir fácilmente resistencia contra múltiples antibióticos. *Klebsiella pneumoniae*, es un patógeno oportunista, es conocido por su alta frecuencia y diversidad de resistencia antimicrobiana. La aparición mundial de cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a múltiples fármacos es un problema de salud pública creciente (31).

El conocimiento de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la infección por KPC es importante para identificar a los pacientes de alto riesgo en la prevención de la adquisición de KPC. Además, dicho conocimiento también es esencial en el proceso de toma de decisiones de intervención y/o terapéutica empírica, así como el diseño de medidas de control efectivas para prevenir infecciones.

2.5 Justificación e Importancia del Problema

2.5.1 Justificación Legal

La Universidad Nacional Mayor de San Marcos es una universidad pública que tiene como misión ser generadora y difusora del conocimiento científico, tecnológico y humanístico en base a la Ley Universitaria N° 30220.

El Seguro Social de Salud – ESSALUD es la institución peruana de la seguridad social en salud, que tiene como fin la protección de la población asegurada brindando prestaciones de salud, económicas y sociales con calidad, en base a la Ley N° 26790.

2.5.2 Justificación Teórico – Científica

Existen revisiones que se han encargado de la epidemiología de las infecciones provocadas por *Klebsiella*, sobre los mecanismos de resistencia a los antibióticos y la descripción de algunos de los factores de riesgo que producen la virulencia de este patógeno.

Existen factores de riesgo que se han identificado en diversos estudios tanto de colonización como de mortalidad, entre los factores de riesgo de infección esta la edad, estancia hospitalaria, usuario de ventilador mecánico, uso de carbapenémicos, uso de inhibidores de β -lactamasa, patología torácica, transfusiones de sangre y pacientes en diálisis. También se ha reportado factores como la exposición a cefalosporinas de espectro extendido, endoscopia, alimentación entérica y los procedimientos de acceso vascular y entre los factores de mortalidad por infección por KPC se encuentra las infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales, neumonía, bacteriemia, e infecciones de piel y tejidos blandos; y KPC resistente a la colistina. Como se observa es importante realizar el estudio con el objetivo de identificar los factores similares o no en los pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

2.5.3 Justificación Práctica

Este estudio permitirá los diversos factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020-2022. Con esta información se desarrollarán estrategias para evitar el aumento de la morbilidad, mortalidad y sobre todo de la resistencia de la *Klebsiella pneumoniae* a los diversos antibióticos y en especial a los carbapenemes.

Los datos obtenidos en este estudio servirán de guía para realizar estudios de vigilancia efectivos y continuos e implementar programas racionales de antibióticos para prevenir el aumento de KPC.

III. CAPITULO III:

METODOLOGÍA

3.1 Tipo de Estudio

Es un estudio de enfoque cuantitativo, no experimental que permitirá describir los factores de riesgo asociados a los pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo.

3.2 Diseño de investigación

Es un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución

Pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNGAI.

3.4 Población a estudiar

Pacientes hospitalizados con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020-2022.

3.5 Muestra de Estudio o tamaño muestral

La muestra estará conformada por el número de pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas) que cumplan los criterios de inclusión.

La técnica de muestreo será de manera No Probabilística, que lleguen a cumplir los criterios de inclusión.

3.6 Criterios de inclusión y de exclusión

3.6.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes de ambos sexos
- Paciente hospitalizado en el servicio de la UCI del HNGAI

3.6.2 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Paciente transferido de otros hospitales
- Paciente gestante
- Paciente con cáncer pulmonar

3.7 Variable de Estudio

3.7.1 Independiente

Factores de riesgo

3.7.2 Dependiente

Infección por KPC

Mortalidad

3.7.3 Intervinientes

- Edad
- Sexo
- Estancia hospitalaria
- Antecedentes
- Procedimiento y/o instrumentación
- Escala de Karnofsky
- Ventilación mecánica
- Apache II
- Uso de antibiótico
- Uso de corticoide
- Complicación médica
- Tratamiento médico

3.8 Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Indicadores	Instrumento	Unidad de medida
Factores de riesgo	Es el factor que aumenta la posibilidad de desarrollar una enfermedad y/o complicación ³² .	Se obtendrá a través de las historias clínicas	Cualitativa	Edad, sexo, estancia hospitalaria, antecedentes, procedimiento y/o instrumentación, escala de Karnofsky, ventilación mecánica, apache ii, uso de antibiótico, uso de corticoide, complicación médica y tratamiento médico	Ficha de recolección de datos	Frecuencia (%)
Mortalidad	Es el número de muertes que ocurren en un momento o lugar en particular ³³ .	Se obtendrá a través de las historias clínicas	Cuantitativa	Si No Porcentaje	Ficha de recolección de datos	Frecuencia (%)
Infección por KPC	Las especies de <i>Klebsiella</i> causan infecciones en múltiples sitios, incluidos los pulmones, el tracto urinario, el torrente sanguíneo, la herida o el sitio quirúrgico y el cerebro ³⁴ .	Se obtendrá a través de las historias clínicas	Cuantitativa	Detección de la bacteria <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ficha de recolección de datos	Frecuencia (%)

3.9 Técnica e instrumento de recolección de datos

- a. El estudio se efectuará durante el periodo 2020 a 2022.
- b. Para la elaboración del proyecto de investigación se efectuará una revisión bibliográfica del estudio.
- c. El universo y el tamaño de la muestra será ejecutada a través del ESSI (sistema de gestión de la información, donde se encuentra la información de las historias clínicas.
- d. Las coordinaciones pertinentes se realizarán con la Jefatura del Departamento de Medicina Intensiva y con la Oficina de Docencia y Capacitación.
- e. Para la recolección de datos se tomarán las historias clínicas electrónicas a través del Sistema ESSI.
- f. Los datos serán llenados en una matriz Excel en forma diaria de acuerdo al número de fichas de recolección de datos que se realice día a día.
- g. Los datos serán trasladados a un programa estadístico y de esta manera serán analizados en el programa SPSS versión 25.0.
- h. Finalmente se elaborará el informe final para su presentación a la Facultad de Medicina de la UNMSM y Oficina de Docencia y Capacitación del HNGAI.

3.10 Procesamiento y análisis de datos

El análisis estadístico se realizará en el programa SPSS v. 25. Se realizará estadística descriptiva que permitirá presentar los resultados en tablas y/o figuras. Se aplicarán medidas descriptivas de tendencia central. Se realizará estadística inferencial utilizando el análisis univariado y multivariado describiendo la asociación de los factores de riesgo asociados a la infección por KPC.

IV. CAPITULO IV:

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1 Plan de acciones

El plan de acción se basará en la técnica de recolección de la información y el procesamiento de datos que estará estructurado en el cronograma propuesto para el presente estudio.

Las actividades a realizar serán en forma secuencial según se vaya recogiendo la información.

La información recolectada será respetando los datos de los pacientes, en donde no se realizará identificación alguna.

4.2 Asignación de recursos

4.2.1 Recursos Humanos

- Tesista – Médico residente
- Asesor de tesis
- Colaborador

4.2.2 Recursos Materiales (ver tabla de presupuesto)

- Material de escritorio
- Material informático
- Otros materiales

4.3 Presupuesto o Costo del proyecto

Recursos materiales		
Ítem	Material	Costo
1	Hojas Bond	200
2	Lapiceros	10
3	Folder	20
4	USB 8 GB	20
Total		250
Servicios		
Ítem	Material	Costo
1	Impresiones	160
2	Fotocopias	100
3	Internet	200
4	Anillado	20
5	Estadístico programa SPSS	900
Total		1380
Recursos humanos		
Ítem	Material	Costo
1	Asesor	0.00
2	Colaborador	500
Total general		2030.00

V. CAPÍTULO V:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang Z, Qin RR, Huang L, Sun LY. Risk Factors for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and Mortality of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Chin Med J (Engl)*. 2018;5;131(1):56-62. doi: 10.4103/0366-6999.221267.
2. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist*. 2018;24(2):190-198. doi: 10.1089/mdr.2017.0061.
3. Papadimitriou M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli ES, et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(9):642-8. doi: 10.3109/00365548.2014.923106.
4. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(12):1250-6. doi: 10.1086/657135.
5. Jiao Y, Qin Y, Liu J, Li Q, Dong Y, Shang Y, Huang Y, Liu R. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study. *Pathog Glob Health*. 2015;109(2):68-74. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000004.
6. Tuon FF, Graf ME, Merlini A, Rocha JL, Stallbaum S, Arend LN, Pecoit-Filho R. Risk factors for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Braz J Infect Dis*. 2017 Jan-Feb;21(1):1-6. doi: 10.1016/j.bjid.2016.09.008.
7. Chen J, Ma H, Huang X, Cui Y, Peng W, Zhu F, et al. Risk factors and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a

- tertiary-care hospital in China: an eight-year retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;19;11(1):161. doi: 10.1186/s13756-022-01204-w.
8. Yoo EH, Hong HL, Kim EJ. Epidemiology and Mortality Analysis Related to Carbapenem-Resistant Enterobacterales in Patients After Admission to Intensive Care Units: An Observational Study. *Infect Drug Resist*. 2023;7;16:189-200. doi: 10.2147/IDR.S391409.
 9. Santimaleeworagun W, Wacharasint P, Saelim W, Suphanklang J, Duangmee K, Ruenroengbun N, et al. (2021). Clinical outcomes and mortality risk factors among intensive care unit patients with bacteremia at a university hospital. *Science, Engineering and Health Studies*. 2021;15:21050008. <https://doi.org/10.14456/10.14456/sehs.2021.23>.
 10. Qian Y, Bi Y, Liu S, Li X, Dong S, Ju M. Predictors of mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis and a systematic review. *Ann Palliat Med*. 2021;10(7):7340-7350. doi: 10.21037/apm-21-338.
 11. Bian W, Chen W, Gu X, Wang S, Liu Y, Zhao G, et al. Analysis of related factors of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in patients with artificial airway. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020;32(11):1324-1330. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200601-00431.
 12. Büyüktuna SA, Hasbek M, Çelik C, Ünlüsavuran M, Avcı O, Baltacı S, et al. *Klebsiella pneumoniae* Infections in the Intensive Care Unit: Risk Factors Related to Carbapenem Resistance and Patient Mortality. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(3):378-391. Turkish. doi: 10.5578/mb.69679.
 13. Mathers AJ, Vegesana K, German I, Ainsworth J, Pannone A, Crook DW, et al. Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) gene acquisition and clinical outcomes across multiple bacterial species. *J Hosp Infect*. 2020;104(4):456-468. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.005.
 14. Papadimitriou M, Fligou F, Bartzavali C, Zotou A, Spyropoulou A, Koutsileou K, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(7):1125-1131. doi: 10.1007/s10096-017-2899-6.

15. Tuon FF, Graf ME, Merlini A, Rocha JL, Stallbaum S, Arend LN, Pecoit-Filho R. Risk factors for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Braz J Infect Dis.* 2017 Jan-Feb;21(1):1-6. doi: 10.1016/j.bjid.2016.09.008.
16. Papadimitriou M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77(2):169-73. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.007.
17. Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *South Med J.* 2011;104(2):106-10. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318206063d.
18. Paczosa MK, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016;15;80(3):629-61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15.
19. Holden VI, Breen P, Houle S, Dozois CM, Bachman MA. *Klebsiella pneumoniae* Siderophores Induce Inflammation, Bacterial Dissemination, and HIF-1 α Stabilization during Pneumonia. *mBio.* 2016;13;7(5):e01397-16. doi: 10.1128/mBio.01397-16.
20. Bengoechea JA, Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev.* 2019;1;43(2):123-144. doi: 10.1093/femsre/fuy043.
21. Lam MMC, Wick RR, Wyres KL, Gorrie CL, Judd LM, Jenney AWJ, et al. Genetic diversity, mobilisation and spread of the yersiniabactin-encoding mobile element ICEKp in *Klebsiella pneumoniae* populations. *Microb Genom.* 2018;4(9):e000196. doi: 10.1099/mgen.0.000196.
22. Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, Gros P, Lambris JD. Complement component C3 - The "Swiss Army Knife" of innate immunity and host defense. *Immunol Rev.* 2016;274(1):33-58. doi: 10.1111/imr.12500.
23. Clarke TB. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands. *Infect Immun.* 2014;82(11):4596-606. doi: 10.1128/IAI.02212-14.

24. Band VI, Satola SW, Burd EM, Farley MM, Jacob JT, Weiss DS. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Exhibiting Clinically Undetected Colistin Heteroresistance Leads to Treatment Failure in a Murine Model of Infection. *mBio*. 2018;6:9(2):e02448-17. doi: 10.1128/mBio.02448-17.
25. Guh AY, Bulens SN, Mu Y, Jacob JT, Reno J, Scott J, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012-2013. *JAMA*. 2015;13:314(14):1479-87. doi: 10.1001/jama.2015.12480.
26. Sidjabat H, Nimmo GR, Walsh TR, Binotto E, Htin A, Hayashi Y, Li J, Nation RL, George N, Paterson DL. Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* due to the New Delhi Metallo- β -lactamase. *Clin Infect Dis*. 2011;15:52(4):481-4. doi: 10.1093/cid/ciq178.
27. Mouloudi E, Massa E, Papadopoulos S, Iosifidis E, Roilides I, Theodoridou T, et al. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* among intensive care unit patients after orthotopic liver transplantation: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Transplant Proc*. 2014;46(9):3216-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.159.
28. Guo W, Shan K, Xu B, Li J. Determining the resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* to common disinfectants and elucidating the underlying resistance mechanisms. *Pathog Glob Health*. 2015;109(4):184-92. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000022.
29. Wang Z, Qin RR, Huang L, Sun LY. Risk Factors for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and Mortality of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Chin Med J (Engl)*. 2018;5:131(1):56-62. doi: 10.4103/0366-6999.221267.
30. Lin KY, Lauderdale TL, Wang JT, Chang SC. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(1):52-9. doi: 10.1016/j.jmii.2014.01.005.
31. Oliveira R, Castro J, Silva S, Oliveira H, Saavedra M.J, Azevedo NF, Almeida C. Exploring the antibiotic resistance profile of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates in Portugal. *Antibiotics*. 2022;11:1613. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111613>.

32. National Cancer Institute. Risk factor. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/risk-factor>. [12 de febrero de 2023].
33. The Britannica Dictionary. Mortality. Disponible en: <https://www.britannica.com/dictionary/mortality>. [12 de febrero de 2023].
34. Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, Zhang D. Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Front Microbiol.* 2021;22;12:750662. doi: 10.3389/fmicb.2021.750662.
35. Microbiology. Glossary. Lansing M Prescott. Colorado State University. Disponible en: https://highered.mheducation.com/sites/0072320419/student_view0/biocourse_com.html. [12 de febrero de 2023].

VI. CAPÍTULO VI:

ANEXOS

6.1 Definición de Términos ³⁵

- **Klebsiella:** es un tipo de bacteria Gram-negativa que puede causar diferentes tipos de infecciones relacionadas con la atención médica, como neumonía, infecciones del torrente sanguíneo, infecciones de heridas o del sitio quirúrgico y meningitis (35).
- **Inmunidad adquirida:** se refiere al tipo de inmunidad específica que se desarrolla después de la exposición a un antígeno adecuado o se produce después de que los anticuerpos se transfieran de un individuo a otro (35).
- **Transmisión aérea:** tipo de transmisión de un organismo infeccioso en el que el patógeno está verdaderamente suspendido en el aire y viaja más de un metro o más desde la fuente hasta el huésped (35).
- **Macrófago alveolar:** macrófago vigorosamente fagocítico ubicado en la superficie epitelial de los alvéolos pulmonares donde ingiere partículas inhaladas y microorganismos (35).
- **Antibiótico:** producto microbiano o su derivado que mata los microorganismos susceptibles o inhibe su crecimiento (35).
- **Anticuerpo:** glicoproteína producida en respuesta a la introducción de un antígeno; tiene la capacidad de combinarse con el antígeno que estimuló su producción. También conocida como inmunoglobulina (Ig) (35).
- **Antígeno:** sustancia extraña (ajena) (como una proteína, nucleoproteína, polisacárido o, a veces, un glicolípido) a la que responden los linfocitos; también conocido como inmunógeno porque induce la respuesta inmune (35).
- **Células presentadoras de antígenos:** Las células presentadoras de antígenos (CPA) son células que toman antígenos proteicos, los procesan y presentan fragmentos de antígenos a las células B y T junto con moléculas MHC de clase II para que las células se activen. Los macrófagos, las células B, las células dendríticas y las células de Langerhans pueden actuar como CPA (35).

6.2 Matriz de consistencia

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES/POBLACIÓN	METODOLOGÍA
<p>¿ Cuáles son los factores de riesgo asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020-2022?</p>	<p><u>Objetivo general</u> Determinar los factores de riesgo asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020-2022.</p> <p><u>Objetivos específicos</u></p> <p>a) Identificar los factores de riesgo epidemiológicos asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC.</p> <p>b) Identificar los factores de riesgo para la infección/colonización asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC.</p> <p>c) Identificar los antibióticos asociados a pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC.</p> <p>d) Identificar los antibióticos utilizados en el tratamiento de la infección por bacterias tipo KPC.</p> <p>e) Determinar de la mortalidad en pacientes con infecciones por bacterias tipo KPC.</p>	<p>Existen factores de riesgo que aumentan la tasa de infecciones por bacterias tipo KPC en pacientes de la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020-2022.</p>	<p><u>Variable independiente</u> Factores de riesgo</p> <p><u>Variable dependiente</u> Infección por KPC Mortalidad</p> <p><u>Variables intervinientes</u> Edad, sexo, estancia hospitalaria, antecedentes, procedimiento y/o instrumentación, escala de Karnofsky, ventilación mecánica, apache ii, uso de antibiótico, uso de corticoide, complicación médica y tratamiento médico</p> <p><u>Población</u> Pacientes hospitalizados con infecciones por bacterias tipo KPC en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020-2022.</p>	<p>Tipo de estudio Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo de corte transversal</p> <p>Instrumentos Historia clínica Ficha de recolección de datos</p> <p>Procesamiento de datos Se realizará estadística descriptiva e inferencial para determinar los factores de riesgo asociados a la infección por KPC, con un intervalo de confianza del 95% (p<0,05).</p>

7. Ventilación mecánica mayor a 72 horas: Si () No ()

8. Apache II: Puntaje

9. Uso de antibióticos de amplio espectro:

- Cefepime (): Tiempo de uso:
- Aminoglicosidos (): Tiempo de uso:
- Quinolonas (): Tiempo de uso:
- Colistina (): Tiempo de uso:
- Carbapenemicos (): Tiempo de uso:
- Tigeciclina (): Tiempo de uso:
- Otros (): Tiempo de uso:

10. Uso de corticoides: Si () No ()

11. Complicación médica: Si () No ()

.....

12. Mortalidad: Si () No ()

13. Tratamiento médico recibido: