



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y FACTORES
DE RIESGO DE LAS INFECCIONES OCASIONADAS POR
ENTEROBACTERIAS CON RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS
PRODUCTORAS DE OXA-48-like EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
EN LA CIUDAD DE MÉXICO”.**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. EDGAR ORTIZ BRIZUELA

TUTORES DE TESIS

DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.

Julio de 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. ALFONSO GUÍAS HERRERO

Subdirector de Servicios Médicos

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO

Director de Medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ

Médico Adscrito de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Índice:

I.	Agradecimientos.	Pág. 4
II.	Marco teórico y antecedentes.	Pág. 5-14
III.	Planteamiento del problema y justificación.	Pág. 15-15
IV.	Metodología.	Pág 16-25
V.	Resultados.	Pág 26-51
VI.	Discusión.	Pág 52-58
VII.	Conclusiones.	Pág 59.
VIII.	Referencias.	Pág 60-64

I. Agradecimientos

A mi familia y amigos.

II. Marco teórico y Antecedentes:

Introducción

Durante la última década ha incrementado rápidamente la resistencia antimicrobiana entre las especies de Enterobacterias, de manera particular entre las especies de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. En los años ochenta se reportaron las primeras cepas productoras de β lactamasas de espectro extendido (BLEE) entre las diversas especies de Enterobacterias, las cuales son resistentes a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Estos microorganismos a pocos años de su descripción, son endémicos de muchos hospitales y se observa una incidencia creciente dentro de la comunidad. Frecuentemente, la única opción terapéutica para el tratamiento de las infecciones ocasionadas por Enterobacterias productoras de BLEE es el uso de carbapenémicos, sin embargo el número de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) se encuentra en aumento a nivel mundial, principalmente en algunas regiones como Europa del Este, Medio Oriente y la India, lo que limita aún más sus opciones terapéuticas.

Los principales mecanismos de resistencia a carbapenémicos de las Enterobacterias son la producción de β -lactamasas capaces de hidrolizar carbapenémicos (carbapenemasas) o bien, la combinación de alteraciones en la permeabilidad de los β -lactámicos (porinas) en presencia de una β -lactamasa, como en el caso de las cepas hiperproductoras β -lactamasas clase C (AmpC) o BLEE.(1)

Existen dos grupos principales de β -lactamasas con actividad contra carbapenémicos los cuales se clasifican según la estructura del sitio activo e incluyen a las β -lactamasas de serina (clases A, C y D de Ambler) y las metalo- β -lactamasas (M β L) que requieren zinc para una hidrólisis efectiva (clase B

de Ambler). La distribución geográfica, patrón de susceptibilidad antimicrobiana y la capacidad de diseminación de estos mecanismos de resistencia es variable.(2)

Las β -lactamasas clase A con capacidad de hidrolizar carbapenémicos reportadas en aislados de Enterobacterias incluyen las KPC (del Inglés *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), IMI (del inglés Imipenemase), SME (del Inglés *Serratia marcescens* enzyme), NMC-A (del Inglés non-metallo-enzyme carbapenemase) y GES (del Inglés Guiana extended β -lactamases) (3). Algunas de estas enzimas se encuentran codificadas en el ADN cromosómico y por lo tanto son específicas de especie y tienen una capacidad limitada de diseminación (carbapenemasas residentes: SME, NMC e IMI) o bien pueden ser adquiridas mediante elementos móviles asociados a integrones como transposones y plásmidos (carbapenemasas adquiridas: KPC y GES), lo cual representa un mayor potencial diseminación. La enzima más representativa de este grupo es la KPC la cual se ha descrito principalmente en EUA, asociada a brotes hospitalarios y se considera la causa más común resistencia a carbapenémicos en Enterobacterias a nivel mundial (1, 4). Las KPC se expresan principalmente en *K. pneumoniae*, sin embargo, pueden ser transmitidas a otras especies bacterianas entre ellas *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp., *Serratia* spp. y *Enterobacter* spp. (5).

Las β -lactamasas clase B con capacidad de hidrolizar carbapenémicos se caracterizan por su dependencia de zinc y, en consecuencia por ser inhibidas con EDTA. Al igual que las β -lactamasas de clase A pueden expresarse por ADN cromosómico (principalmente en *Bacillus cereus*, *Aeromonas* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*) o por elementos móviles (principalmente en enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.). (4, 6) Las principales enzimas de este grupo

descritas en enterobacterias son VIM (del Inglés Verona integron-encoded metallo- β -lactamase), IMP (del Inglés Imipenem Hydrolyzing β -lactamases) y NDM (del Inglés New Delhi metallo- β -lactamase). La NDM es la más representativa del grupo debido a la rápida propagación que ha presentado desde su descripción en el año 2008 hasta la fecha, esto secundario a la fluidez y rapidez de la transferencia de genes entre especies bacterianas principalmente a través de plásmidos.(4, 7, 8).

Las β -lactamasas clase D (OXA-carbapenemasas) fueron descritas inicialmente en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Sin embargo, recientemente se han informado variantes de estas enzimas en diversas especies de Enterobacterias, principalmente *K. pneumoniae*, *E. coli* y *E. cloacae*. (1) La más representativa de estas enzimas entre las Enterobacterias es la OXA-48. Ésta enzima se caracteriza por su capacidad de hidrolizar a las penicilinas y los carbapenémicos, sin embargo posee poca actividad intrínseca en contra de las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación lo que dificulta su detección. Estas enzimas con frecuencia se encuentra asociada a la expresión de BLEE (9).

Los elementos móviles que diseminan a las carbapenemasas adquiridas pueden presentarse como casetes genéticos y transportar mecanismos de resistencia adicionales que afectan a otras clases de antibióticos (especialmente en el caso de KPC y NDM-1), y con frecuencia estos microorganismos son resistentes a múltiples familias de antibióticos, lo cual limita aún más las opciones terapéuticas.(1, 10, 11)

Epidemiología de las β -lactamasas con capacidad de hidrolizar carbapenémicos

La información acerca de la prevalencia de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en América Latina es escasa, la mayoría de los datos provienen del estudio SENTRY, el cual recolecta información de centros de referencia en Argentina, Brasil, Chile y México.(12)

β -lactamasas clase A

Las enzimas KPC fueron descritas en 1996 en aislados de *K. pneumoniae* en Carolina del Norte, posteriormente se han diseminado hacia otros sitios dentro de EUA, Europa, Asia, Israel (10, 13) y en Latinoamérica, donde han sido responsables de brotes en Brasil en el 2005 y 2006 (14, 15), en Colombia y Panamá en el año 2008 (16) y en Argentina (17, **18**). En México existe un reporte de aislados de *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC-3 (19).

La primera GES fue reportada en un aislamiento de *E. cloacae* en Francia, con su posterior diseminación a otros sitios de Europa, Sudáfrica, Asia y el medio oriente (4). En América Latina existen reportes en Brasil y Argentina (20, 21). En México se ha descrito la expresión de GES-5 en cepas de *P. aeruginosa* en conjunto con VIM-2 y VIM-11. (22)

La enzima NMC-A se ha descrito en aislamientos de *E. cloacae* en Argentina y Colombia, sin embargo, su diseminación ha sido limitada gracias a que este grupo de enzimas son codificadas por ADN cromosómico. (23, 24)

β -lactamasas clase D

Las enzimas clase D fueron descritas por primera ocasión en Enterobacterias en un aislado de *K. pneumoniae* en Estambul, Turquía, (OXA-48) (25). Estas enzimas se consideraban endémicas de Turquía, sin embargo, en los últimos años ha presentado una rápida expansión hacia el Mediterráneo, Europa del Este y el norte de África, con reportes escasos en Norteamérica (10), como consecuencia de la transmisión mediada por plásmidos. (26). Se han descrito 6 enzimas relacionadas con OXA-48, (también conocidas como “OXA-48 like”) con estructura muy similar y que comparten la capacidad de hidrolisis de carbapenémicos y poca actividad contra cefalosporinas de tercera y cuarta generación (excepto OXA-163), e incluyen a la OXA-162 (Turquía y Alemania), OXA-163 (Argentina y Egipto), OXA-181 (descritas en *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, y *Klebsiella pneumoniae* en Holanda, Nueva Zelanda e India), OXA-204 (Argelia y Túnez) y la variedad OXA-232 (Francia e India). (27, 28) Hasta la fecha en América Latina sólo existen reportes de aislamientos de Enterobacterias productoras de OXA-48 u “OXA-48 like” en EUA, Canadá y Argentina.(26, 29-31).

β-lactamasas clase B

La primera MβL descrita en aislados de Enterobacterias fue la IMP-1, en una cepa de *S. marcescens* en Japón, posteriormente se observó en otras especies de Enterobacterias en otros países de Asia y Europa. En América Latina fue detectada en un aislado de *K. pneumoniae* en Brasil. En México sólo existen reportes en aislados de *P. aeruginosa* (32-35).

La enzima VIM-1 fue descrita inicialmente en un aislado de *P. aeruginosa* en Verona, Italia (36), actualmente presenta una dispersión global con predominio en Europa del Sur. Inicialmente se consideró limitada a bacilos gramnegativos no fermentadores, sin embargo cada vez existen

más reportes de su expresión en Enterobacterias (4). En América Latina existen reportes en aislamientos de *Pseudomonas* spp. en Chile, Venezuela, Colombia, Brasil y Argentina (22, 37-39). Los reportes de la presencia de VIM en Enterobacterias provienen en su mayoría de *K. pneumoniae* en Grecia en donde es considerada endémica. . En América Latina se ha informado su presencia en aislados de Enterobacterias en Venezuela y en 2009 fue reportada en México en aislados de *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella oxytoca*. (40)

La enzima NDM-1 fue descrita en el 2008 en un aislado de *K. pneumoniae* de un paciente en Suecia con antecedente de hospitalización en Nueva Delhi, India(8). Para el año 2010 ya existían reportes de aislamientos en los cinco continentes (10, 41). En América Latina sólo se ha descrito en aislamientos de *K. pneumoniae* en Guatemala en el año 2011 (42) y en Colombia este año.(43)- Existe gran preocupación debido a la rápida diseminación de este mecanismo de resistencia y por su capacidad de diseminarse entre diferentes familias de bacilos gramnegativos como *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp.

Factores de riesgo

Existen pocos estudios con adecuado diseño metodológico que analicen los factores de riesgo asociados a la infección por ERC. El más reconocido es el uso reciente de antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas o carbapenémicos), por ejemplo en una cohorte prospectiva que incluyó 91 pacientes con infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KPRC), se encontró que el 86% de los pacientes tenían antecedente de uso de antibióticos en los últimos tres meses en comparación con el 69% y 27% de los pacientes con infecciones por Enterobacterias productoras de BLEE y sanos respectivamente. (44, 45) En un estudio prolectivo de casos y

controles anidados que incluyó 53 pacientes con infecciones por KPRC y 53 controles de infecciones por *K. pneumoniae* sensibles a carbapenémicos (KPSC), se encontró como factor de riesgo independiente el antecedente de exposición a quinolonas (RM 4.54, IC 95% 1.78-11.54, p = 0.001) y a penicilinas anti-*Pseudomonas* (RM 2.57, 95% IC 1.00-6.71, p = 0.04).(46)

Otros factores de riesgo identificados son la estancia en la unidad de cuidados intensivos, antecedente de cirugía reciente y comorbilidades. En una cohorte prospectivo que incluyó 299 pacientes en la unidad de cuidados intensivos en los que se realizó vigilancia de colonización rectal por KPRC se identificaron como factores de riesgo independientes el antecedente de cirugía reciente (RM 7.74; 95% IC 3.42–17.45) y una puntuación por SOFA mayor al momento de la admisión hospitalaria (RM 1.17; 95% IC 1–1.22). Existen otros factores de riesgo como trauma, diabetes, malignidad, trasplantes, ventilación mecánica invasiva, etc., sin embargo la mayor parte de los estudios descritos son de carácter retrospectivo y con pobre diseño metodológico (10, 45, 47-49). No existe ningún estudio en la actualidad que explore los factores de riesgo asociados a la expresión de OXA-48-like por parte de Enterobacterias productoras de BLEE.

Métodos de laboratorio para la detección de carbapenemasas:

Escrutinio de β -lactamasas con capacidad de hidrolizar carbapenémicos: La determinación de las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) detecta la mayor parte de aislados resistentes a carbapenémicos incluidas las Enterobacterias productoras de β -lactamasas con capacidad de hidrolizar carbapenémicos y son actualmente las técnicas recomendadas por el Clinical and Laboratory Standards Institute para su escrutinio (*CLSI M100-S22 2012*). Frecuentemente la producción estas enzimas se asocia a concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) por debajo de los límites de resistencia establecidos, sobre todo en ausencia de otros mecanismos de resistencia asociados (50), por lo que se recomienda realizar la búsqueda intencionada de su producción en

caso de encontrarse susceptibilidad intermedia o resistencia para uno o más de los siguientes: ertapenem ($\geq 0.5 \mu\text{g}$ o diámetro $\leq 22 \text{ mm}$), imipenem ($\geq 1 \mu\text{g}$ o diámetro $\leq 23 \text{ mm}$) o meropenem ($\geq 1 \mu\text{g}$ o diámetro $\leq 23 \text{ mm}$), así como a resistencia a uno o más agentes de la subclase III de cefalosporinas (*CLSI M100-S22 2012*).

Pruebas fenotípicas: La única recomendada por el CLSI es la prueba modificada de Hodge (MHT).

Una de sus principales desventajas es su pobre sensibilidad para la detección de metalo- β -lactamasas; en un estudio en el cual se analizaron 142 aislados clínicos de Enterobacterias productoras de carbapenemasas se reportó una sensibilidad del 98%, 93% y 12% para aislados productores de KPC, OXA-48 y metalo- β -lactamasas respectivamente. (51). Otra desventaja del método es que su interpretación varía de observador a observador (52). A su vez, para la detección de cepas productoras de metalo- β -lactamasas versus carbapenemasas de serina existen pruebas basadas en inhibidores, con la administración de EDTA y ácido borónico (respectivamente). El uso de ambos métodos en conjunto provee un método costo-efectivo para la detección de producción de carbapenemasas en Enterobacterias.

Métodos Moleculares: En ocasiones la detección de estas enzimas puede ser complicada dado los niveles variables de su expresión y la sensibilidad limitada de los métodos previamente mencionados. Por lo tanto la única forma de confirmar su expresión es a través de pruebas basadas en la detección de sus genes codificadores por métodos moleculares como la reacción de cadena de la polimerasa (PCR), técnicas de hibridación *in situ* (v. gr. FISH) y secuenciación. (50). Se han diseñado métodos moleculares que permiten la rápida confirmación de la mayor parte de los elementos de resistencia clínicamente relevantes como la realización de reacción en cadena de la

polimerasa múltiple que permite detectar y diferenciar entre los diversos tipos de β -lactamasas con capacidad de hidrolizar carbapenémicos. (53)

Tratamiento.

En la actualidad no existe un esquema terapéutico de elección para las infecciones ocasionadas por éstos aislados. Como se mencionó previamente, las ERC no sólo son capaces de hidrolizar carbapenémicos, sino que frecuentemente son resistentes a otros grupos de antibióticos. Dentro de las posibles terapias se encuentran las polimixinas (v. gr. polimixina B y colistina), aztreonam (principalmente en contra de metalo- β -lactamasas), tigeciclina, fosfomicina, rifampicina y los aminoglucósidos. Algunos aislados reportan sensibilidad intermedia a los carbapenémicos (variable según el tamaño del inóculo y el método utilizado para su determinación), el uso de este grupo de antibióticos en las infecciones causadas por ERC aún es causa de debate y ha sido poco explorada. (54) La mayor parte de los estudios del tratamiento de infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos son reportes o series de casos pequeñas. Existe evidencia basada en estudios retrospectivos que la terapia combinada parece ser la mejor opción en algunos casos, sobre todo en infecciones por Enterobacterias productoras de KPC. (55, 56)

Debido a la gran diversidad de las β -lactamasas con capacidad de hidrolizar carbapenémicos cada familia presenta un espectro de hidrólisis distinto y en consecuencia la susceptibilidad a los distintos grupos de antibióticos difiere entre cada tipo de enzima. Lo anterior pudiera llegar a tener implicaciones en la elección del tratamiento; por ejemplo, en el caso de las ERC productoras

de β -lactamasas clase D, se ha demostrado que en caso de que no exista expresión concomitante de BLEE o AmpC, las cefalosporinas de amplio espectro podrían ser una opción de tratamiento, debido a que este grupo de enzimas no posee actividad contra este grupo de antibióticos, por otro lado si poseen mecanismos de resistencia contra ellos, la utilidad de los carbapenémicos aún está en debate. Existen reportes de tratamiento efectivo de bacteriemia por aislados de *K. pneumoniae* productoras de OXA-48 con niveles de resistencia a bajos a imipenem, y resistente a otros carbapenémicos (54), así como modelos experimentales que lo apoyan. (28)

Desde la introducción de las técnicas moleculares para la detección de carbapenemasas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición salvador Zubirán, la carbapenemasa más frecuentemente encontrada ha sido OXA-232, en consecuencia, con el objetivo de incluir una población más homogénea para el análisis de los factores de riesgo y del desenlace clínico, decidimos enfocar nuestro análisis a dicho mecanismo de resistencia.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Las Enterobacterias son la causa más común de infecciones adquiridas en la comunidad y en los hospitales. Durante las últimas décadas se ha registrado un incremento importante en la resistencia a cefalosporinas de tercera generación, por lo cual los carbapenémicos representan el tratamiento de elección para muchas de estas infecciones. Latinoamérica, es considerada una región de alta prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE, lo anterior propiciado por el mal uso de los antimicrobianos y la falta de laboratorios con la capacidad técnica para detectar a nivel molecular estos mecanismos de resistencia. Es probable, que estas condiciones, propicien de igual manera la rápida diseminación de los aislados de Enterobacterias productores de carbapenemasas. En la mayor parte del mundo, incluido México, la información acerca de la epidemiología molecular, factores de riesgo y la respuesta al tratamiento de las infecciones ocasionadas por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos han sido descritos escasamente.

Es primordial conocer los factores asociados al desarrollo de infecciones por ERCPC, así como su desenlace clínico. Esto permitirá la selección de esquemas de tratamiento apropiados y la implementación de medidas de control de infecciones oportunas para prevenir su diseminación.

IV. METODOLOGIA

HIPÓTESIS

Existen factores de riesgo, características clínicas, epidemiológicas y desenlaces diferentes en las infecciones ocasionadas por ERCPC en comparación con las infecciones ocasionadas por Enterobacterias BLEE y por Enterobacterias susceptibles a cefalosporinas de tercera generación.

OBJETIVOS

1. Objetivo primario:

- a) -Conocer los factores asociados, las características clínicas y epidemiológicas, de los pacientes con infección por CRE

2. Objetivos secundarios:

- a) -Describir los mecanismos moleculares asociados a la resistencia a carbapenémicos en los aislados de Enterobacterias en el INCMNSZ.
- b) -Describir los factores de riesgo asociados a infecciones ocasionadas por ERCPC.
- c) -Describir el desenlace clínico de los episodios de infección ocasionados por ERCPC (cura microbiológica, cura clínica, mortalidad atribuida directamente al episodio infeccioso).

3. Diseño del estudio: Estudio caso control

4. Población en estudio: Se identificarán todos los casos de infecciones ocasionadas por ERC durante el período comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2014. Se elegirán los casos de infecciones ocasionadas por ERCPC (CASO) y se les asignará un control con una infección en el mismo sitio, ocasionada por una Enterobacteria de la misma especie y con el mismo tiempo de riesgo (\pm 3 días) que del CASO que a su vez presente resistencia a

cefalosporinas de tercera generación y sea susceptible a carbapenémicos (CONTROL 1, BLEE).

El tiempo de riesgo será definido como el tiempo desde la admisión hospitalaria hasta el cultivo positivo. Se seleccionará un segundo control que presente una infección en el mismo sitio, por la misma especie y con el mismo tiempo de riesgo (+/- 3 días) y sea sensible a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos (CONTROL 2, SENSIBLE).

5. Criterios de selección.

a) Criterios de inclusión de caso:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Admitidos al INCMNSZ a partir de enero de 2012.
- Aislamiento de Enterobacterias con sensibilidad intermedia o resistencia a carbapenémicos definida según los criterios de la CLSI de alguna de las siguientes muestras clínicas: hemocultivos, biopsias de tejidos blandos, biopsias de hueso, punciones articulares, biopsias articulares, expectoración, abscesos abdominales, lavados bronquioalveolares y muestras de líquido cefalorraquídeo.

b) Criterios de inclusión de control:

- CONTROL 1: Aislamiento de Enterobacterias de la misma especie que el CASO con resistencia a cefalosporinas de tercera generación y susceptibilidad demostrada a carbapenémicos definida según los criterios de la CLSI del mismo sitio que el CASO.
- CONTROL 2: Aislamiento de Enterobacterias de la misma especie que el CASO con susceptibilidad demostrada a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos definida según los criterios de la CLSI del mismo sitio que el CASO.

- a. **Criterios de Exclusión.**
- b. **Criterios de Eliminación:** Información insuficiente en el expediente clínico para realizar el análisis

6. **Definición de variables.** La recolección de variables clínicas se llevará a cabo a través de un cuestionario diseñado específicamente para este proyecto de investigación que incluyó las siguientes variables:

Variable dependiente principal: Infección por Enterobacteria resistente a carbapenémicos. Se define como el aislamiento de una Enterobacteria en cualquier muestra clínica asociado a signos y síntomas.

Variables independientes:

- Edad. Cuantitativa.
- Sexo. Cualitativa dicotómica. Masculino o femenino.
- Peso: Cuantitativa.
- Talla: Cuantitativa.
- Viajes recientes. Cualitativa dicotómica.
- Tiempo de estancia hospitalaria: Cuantitativa.
- Tiempo de estancia hospitalaria a cultivo positivo: Cuantitativa.
- Comorbilidades: Cualitativa dicotómica.
 - Diabetes Mellitus tipo 2.
 - Enfermedad renal crónica (definida como una tasa de filtrado glomerular <30 ml/kg/min/SC por la fórmula MDRD).(57)
 - Insuficiencia cardiaca crónica.

- Cardiopatía isquémica.
- Enfermedad vascular periférica.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Cirrosis hepática.
- Infección crónica por VIH.
- Receptor de trasplante de órgano sólido.
- Receptor de trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Cáncer activo.
- Enfermedades del tejido conectivo.
- Enfermedad vascular cerebral.
- Neutropenia (definida como una cuanta absoluta de neutrófilos menor o igual a 1000 células/ml).
- Alteración anatómica urológica (definida como la presencia de neoplasias intravesicales, fístulas entero-esicales o entero-vaginales, hiperplasia prostática benigna, urolitiasis concomitante).
- Cuantificación de las comorbilidades por el índice de Charlson. Cuantitativa. (58)
- Hospitalización por 24 horas o más en los últimos tres meses. Cualitativa dicotómica.
- Cirugía en los últimos seis meses. Cualitativa dicotómica.
- Uso de inmunosupresión farmacológica durante el proceso infeccioso (definida como el uso concomitante de cualquier dosis de esteroides, azatioprina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, tacrolimus y sirolimus). Cualitativa dicotómica.
 - Uso de esteroides. Cualitativa dicotómica.
 - Dosis de esteroides (definida como la equivalencia glucocorticoide de prednisona en mg al día. Cuantitativa.

- Historia de uso de quimioterapia en los últimos seis meses.
- Uso de los siguientes antibióticos durante los últimos seis meses. Cualitativa dicotómica.
 - Uso de amoxicilina con clavulanato.
 - Piperacilina con tazobactam.
 - Vancomicina.
 - Macrólidos.
 - Carbapenémicos.
 - Quinolonas.
 - Fosfomicina.
 - Colistina.
 - Ceftriaxona.
 - Metronidazol.
 - Aminoglucósidos.
 - Trimetropim con sulfametoxazol.
 - Linezolid.
 - Clindamicina.
- Total de grupos de antibióticos. Cuantitativa.
- Colonización por microorganismos resistentes a múltiples antimicrobianos según se ha definido previamente.(59) Cualitativa dicotómica.
- Uso de dispositivos invasivos. Cualitativa dicotómica.
 - Tubo endotraqueal.
 - Catéter venoso central.
 - Catéter urinario.
 - Cistostomías.

- Nefrostomías percutáneas.
- Catéter doble J.
- Drenajes percutáneos.
- Uso de terapia sustitutiva renal. Cualitativa dicotómica.
- Procedimientos endoscópicos en los últimos seis meses. Cualitativa dicotómica.
 - Broncoscopia.
 - Endoscopia superior.
 - Colonoscopia.
 - Ultrasonido transendoscópico (USTE).
 - Colangiografía pancreática retrógrada endoscópica (CPRE).
 - Cistoscopia.
- Localización al inicio de la sintomatología. Cualitativa dicotómica
 - Intrahospitalaria (definida como el inicio de los síntomas a 48 o más del ingreso hospitalario).
 - Comunidad (definida como el inicio de lo síntomas a menos de 48 horas del ingreso hospitalario).
- Sitio documentado del proceso infeccioso. Cualitativa dicotómica
 - Infección asociada a catéter.
 - Neumonía.
 - Infección Intra abdominal.
 - Infección de vías urinarias.
 - Bacteremia.
 - Infección de tejidos blandos.
- Aislamiento microbiológico. Cualitativa dicotómica.

- *E. coli.*
 - *K. pneumoniae.*
 - *K. oxytoca.*
 - *E. cloacae.*
 - *C. freundii.*
 - *P. mirabilis.*
- Tratamiento empírico (definido como el tratamiento administrado previo a la obtención del aislamiento y su susceptibilidad). Cualitativa nominal.
 - Tratamiento dirigido (definido como el tratamiento administrado posterior a la obtención del aislamiento y su susceptibilidad). Cualitativa nominal.
 - Tiempo a la administración de la terapia antibiótica apropiada (definida como la administración de un antimicrobiano con actividad contra el aislamiento según el antibiograma).
 - Variables clínicas de gravedad (sepsis grave y choque séptico) según definido previamente.(60)
 - Datos de mejoría clínica y a las 72 horas del inicio de tratamiento antibiótico. Se considerará una falla en el tratamiento antimicrobiano en caso que persistan signos y síntomas de la infección ocasionada por una ERC (72 horas) o cuando se presente fallecimiento relacionado directamente con la infección. Se definió como mejoría clínica a la presencia de uno o más de los siguientes: Desaparición o mejoría documentada de síntomas iniciales a las 72 horas de inicio del antibiótico (p. ej. Neumonía: tos, dolor pleurítico, disnea, expectoración; celulitis: cese de la progresión del área de eritema o disminución, etc.)

- Estabilidad clínica después del inicio del antibiótico empírico, definida como la presencia de $T \leq 37.8$, $FC \leq 100$ lpm, $PAS \geq 90$ mm Hg sin uso de vasopresores, $FR \leq 24$, $SaO_2 \geq 90$ %, ausencia de alteración del estado de alerta
- Disminución en la cuenta leucocitaria a 72 horas de inicio del tratamiento.
- Datos del desenlace clínico (mortalidad a los 7 días).

7. Recopilación de la información

a. Estrategia de reclutamiento y detección de casos:

Los casos elegibles se identificarán de manera retrospectiva en la base de datos de microbiología clínica (microclin) en base a los reportes de los aislados ERC obtenidos de las muestras biológicas antes mencionadas en el Laboratorio de Microbiología Clínica del INCMNSZ.

b. Recolección de datos:

Los datos clínicos relevantes, así como las comorbilidades, sitio de infección, tiempo de estancia hospitalaria, signos vitales, dosis de antibióticos serán colectados en un formato de reporte de caso diseñado específicamente para el estudio.

c. Seguimiento:

No aplica.

8. Análisis Estadístico

Se empleó estadística descriptiva para reportar las características demográficas y clínicas de la población de estudio, se utilizó mediana o media como medida de tendencia central en las variables continuas y desviación estándar o intervalos intercuartiles para determinar la dispersión, dependiendo de la distribución de las variables. Las variables dicotómicas o categóricas se informaron como proporciones. Para la comparación de variables entre los

grupos se aplicaron las pruebas t student o U de Mann Whitney según corresponda y Chi cuadrada de Pearson en el caso de las dicotómicas o categóricas. Se determinó la media geométrica de la CIM de los aislados y se comparó mediante prueba t student. Se calculó la razón de momios (RM) para casos pareados y sus intervalos de confianza (95%) para mostrar la asociación entre las variables clínicas o factores de riesgo y la presencia de Enterobacterias productoras de carbapenemasas. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística para con las variables q muestren una $p \leq 0.2$ en el análisis bivariado o que fueron biológicamente significativas. El tamaño de la muestra se calculó mediante el software Epidat 4.0 (OPS 2013) y el resto del análisis se llevará a cabo en el programa STATA 11 (StataCorp, College Station EUA).

Tamaño de muestra: Se consideraron todos los casos de infecciones por ERC identificados en el laboratorio de microbiología clínica entre 2012 y 2014, a cada caso se asignó 1:1 un control BLEE y un control susceptible. Se realizó un cálculo de poder estadístico, en caso de no alcanzar el 80%, se asignarán 1:2.

9. Procedimientos de laboratorio.

Los cultivos fueron realizado de acuerdo a los protocolos estándar utilizados en el INCMNSZ a través de BACT/Alert® (bioMérieux – Durham, USA). Posterior a la identificación de la especie, se determinó la susceptibilidad antimicrobiana mediante el equipo automatizado utilizado para los procesos rutinarios de laboratorio (Vitek 2, BioMerieux), así como a través del método de difusión en disco, según lo recomendado por la CLSI. Todos los aislados que demostraron una disminución en la susceptibilidad a uno o más de los carbapenémicos fueron sometidos a la prueba modificada de Hodge para la detección de carbapenemasas, y los aislados que resultaron positivos fueron

sometidos a la realización de PCR dirigida a la detección de genes codificantes de KPC, NMC, SME, IMI, GES, NDM1, IMP, VIM, GIM, OXA-48 utilizando primers previamente descritos. (53-54)

Las secuencias de los productos de PCR se alinearon utilizando el programa BioEdit (Ibis Bioscience, Carlsbad, CA) y se compararon con las secuencias disponibles en el sitio web correspondiente.

Resultados

En el periodo de estudio, se identificaron 22 infecciones ocasionadas por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos productoras de OXA-48-like y se incluyeron 22 controles de pacientes con infecciones ocasionadas por Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación con resistencia a carbapenémicos y 22 controles de pacientes con infecciones por Enterobacterias sensibles a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación. Las características demográficas de los casos se describen en las **Tablas 1 y 2**.

1. Epidemiología y características demográficas.

La mediana de la edad de los casos fue de 55.6 años (RIC 25-75%: 48.8-60.6). EL 36.4% eran hombres (n= 8). La mediana del IMC fue de 22.7 (RIC 21.2-25.9). Los casos presentaron una mediana del índice de Charlson de 2 (RIC 0-5), las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron la presencia de alteraciones anatómicas urológicas en el 38.1% (n=8), enfermedad renal crónica con un 31.8% (n=7), y diabetes mellitus tipo 2 con un 22.7% (n=5). El resto de las comorbilidades se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades.

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Continuas: Md (RIC 25%-75%).	Caso	Control 1	Control 2	*P
Dicotómicas:		(BLEE)	(Sensible)	

n/N (%)				
Edad (años)	55.6 (36.6- 62.6)	48.8 (29.7-71.3)	60.6 (46-72.1)	0.3182
Sexo (masculino)	8/22 (36.4)	12/22 (54.5)	8/22 (36.4)	0.37
Peso (kg)	63 (56.7-72)	63.1 (54-80)	69.5 (60-76)	0.476
Talla (metros)	1.61 (1.56-1.67)	1.66 (1.52-1.7)	1.56 (1.53-1.63)	0.577
IMC (kg/m2)	22.7 (21.2-25.9)	23.6 (21.6-28.7)	27.5 (23.5-29.9)	0.138
Índice de Charlson	2 (0-5)	1(0-3)	2 (1-3)	0.807
Alteración anatómica urológica	8/22 (38.1)	9/22 (40.9)	5/22 (23.8)	0.453
Enfermedad Renal Crónica (TFG <30%)	7/22 (31.8)	2/22 (9.1)	1/22 (4.6)	0.026
Diabetes Mellitus tipo 2	5/22 (22.7)	6/22 (27.3)	4/22 (18.2)	0.772
Cáncer activo	3/22 (13.6)	2/22 (9.1)	5/22 (22.7)	0.438
Enfermedad metastásica	0/22 (0)	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	0.345
Insuficiencia Cardíaca Crónica	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.345
Cardiopatía isquémica	1/22 (4.6)	1/22 (4.6)	2/22 (9.1)	0.766
Enfermedad vascular periférica	1/22 (4.6)	1/22 (4.6)	2/22 (9.1)	0.766
Cirrosis hepática	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	1
Enfermedad pulmonar crónica	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.345
Infección por VIH	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0/22 (0)	0.127

Enfermedad ácido péptica	1/22 (4.6)	0/22 (0)	5/22 (22.7)	0.021
Enfermedad vascular cerebral	1/22 (4.6)	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	0.805
Enfermedades del tejido conectivo	3/22 (13.6)	2/22 (9.1)	5/22 (22.7)	0.438
Linfoma	1/22 (4.6)	0/22 (0)	1/22 (4.6)	0.597
Leucemia aguda	0/22 (0)	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.362
Neutropenia	2/22 (9.1)	1/22 (4.6)	1/22 (4.6)	0.766
Trasplante de órgano sólido	2/22 (9.1)	3/22 (13.6)	0/22 (0)	0.805
Asplenia	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0/22 (0)	0.362

En cuanto al uso de fármacos previo al diagnóstico el 40.9% de los casos de infecciones por CRE era usuario crónico de inhibidores de bomba de protones o antagonistas H2 (n=9), 45% se encontraba recibiendo inmunosupresión farmacológica (n=10), la mediana de dosis de prednisona fue de 0 mg/día (RIC 0-7.5 mg/día). El 81.8% contaba con el antecedente de haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos seis meses (n=18), los más frecuentes fueron los carbapenémicos en el 57.1% (n=12), piperacilina con tazobactam en el 33.3% (n=7), amoxicilina con clavulanato (28.6%). LA mediana de grupo de antibióticos distintos en los pacientes fue de 2 (RIC 1-4). (**Tabla 3**)

Tabla 2. Uso de fármacos previo al diagnóstico.

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Caso (CRE) Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	Control 1 (BLEE) Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	Control 2 (Sensible) Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	p
Uso de IBP y antagonistas H2	9/22 (40.9)	4/22 (18.2)	6/22 (27.2)	0.246
Inmunosupresión farmacológica	10/22 (45.4)	7/22 (31.8)	6/22 (27.2))	0.420
Esteroides	7/22 (31.8)	5/22 (22.7)	5/22 (22.7)	0.728
Prednisona (mg/día) Md (RIC 25%-75%)	0 (0-7.5)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.190
Quimioterapia	1/22 (4.6)	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	0.805
Antibióticos	18/22 (81.8)	19/22 (86.4)	9/22 (40.9)	0.001
Suma grupos de antibióticos Md (RIC 25%-75%)	2 (1-4)	1 (1-2)	0 (0-1)	0.002
Carbapenémicos	12/21 (57.1)	6/21 (28.6)	3/22 (13.6)	0.009
Piperacilina con tazobactam	7/21 (33.3)	1/21 (4.8)	3/22 (13.6)	0.042
Amoxicilina/clavulanato	6/21 (28.6)	0/21 (0)	0/22 (0)	0.001
Fosfomicina	6/21 (28.6)	5/21 (23.8)	0/22 (0)	0.028

Vancomicina	5/21 (23.8)	2/21 (9.5)	2/22 (9.1)	0.292
Quinolonas	4/21 (19)	4/21 (19)	2/22 (9.1)	0.581
Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	4/21 (19.1)	7/21 (33.3)	2/22 (9.1)	0.140
Macrólidos	4/21 (19.1)	1/21 (4.8)	1/22 (4.6)	0.179
Linezolid	4/21 (19.1)	1/21 (4.8)	0/22 (0)	0.055
Trimetropim con sulfametoxazol	2/21 (9.5)	4/21 (19.1)	1/22 (4.6)	0.304
Metronidazol	2/21 (9.5)	4/21 (19.1)	0/22 (0)	0.101
Colistina	1/21 (4.8)	0/21 (0)	0/22 (0)	0.353
Clindamicina	1/21 (4.8)	0/21 (0)	0/22 (0)	0.002

El 50% de los pacientes contaban con el aislamiento previo de microorganismos multidrogoresistentes (n=11), de ellos los más frecuentes fueron Enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido en un 45.4% (n=10) y *E. faecium* MDR en un 22.7% (n=5).

(Tabla 4)

Tabla 3. Historia de colonización por microorganismos multidrogo-resistentes.

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Caso (CRE)	Control 1 (BLEE)	Control 2 (Sensible)	p
	Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	

Colonización por microorganismos MDR	11/22 (50)	10/22 (45.4)	1/22 (4.6))	0.002
Enterobacterias productoras de BLEE	10/22 (45.4)	8/22 (36.3)	1/22 (4.6)	0.007
<i>Enterococcus faecium</i> MDR	5/22 (22.7)	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.021
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0/22 (0)	0.362
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0/22 (0)	0.362
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0/22 (0)	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.362

El procedimiento invasivo más frecuentemente encontrado fue la presencia de un catéter urinario en el 54.6% (n=12), seguido de la presencia de catéter venoso central en un 31.8% (n=7), cirugía previa en un 31.8% (n=7) y procedimientos endoscópicos en un 27.3% (n=6). El resto se puede ver de forma detallada en la **tabla 5**.

Tabla 4. Procedimientos invasivos y estancia en unidades monitorizadas previo al diagnóstico.

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Caso (CRE) Md (RIC 25%-75%).	Control 1 (BLEE) Md (RIC 25%-75%).	Control 2 (Sensible) Md (RIC 25%-75%).	p
----------------	---------------------------------	---------------------------------------	---	---

	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Catéter urinario	12/22 (54.6)	10/22 (45.46)	9/22 (40.9)	0.612
Nefrostomía/cistostomía	2/21 (9.5)	2/22 (9.1)	1/22 (4.6)	0.792
Catéter doble J	1/22 (4.8)	0/22 (0)	0/22 (0)	0.345
Cirugía previa	7/22 (31.8)	7/22 (31.8)	5/22 (22.7)	0.744
Cirugía urológica reciente	4/22 (19.1)	4/22 (19.1)	2/22 (9.5)	0.641
Procedimientos endoscópicos	6/22 (27.3)	6/22 (27.3)	2/22 (9.1)	0.234
Estancia previa en unidad monitorizada	5/22 (22.7)	3/22 (13.6)	0/22 (0)	0.067
Catéter venoso central	7/22 (31.8)	5/22 (22.7)	3/22 (13.6)	0.355
Drenaje percutáneo	5/22 (22.7)	3/22 (13.6)	1/22 (4.6)	0.214
Uso de ventilación mecánica invasiva	4/22 (18.2)	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.111
Hemodiálisis	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0/22 (0)	0.362
Nutrición enteral	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.345
Nutrición parenteral	3/22 (13.6)	0/22 (0)	0/22 (0)	0.043

2.- Descripción de los casos.

De los 22 episodios de infecciones por ERC productoras de OXA-48-like los tres principales sitios de infección correspondieron a infecciones de vías urinarias (68.2%), seguido de infecciones intra abdominales (18.2%) y neumonía/infección de tejidos blandos (4.6% respectivamente). La especie más frecuentemente aislada fue *E. coli* (68.2%), seguido de *K. pneumoniae*/*K. oxytoca* (22.7%) y *Enterobacter cloacae* (9.1%). (Ver **Tabla 1**)

Tabla 5. Características clínicas y microbiológicas de las infecciones por CRE.

Característica	Caso
Sitio de inicio de la sintomatología	
Inicio de los síntomas a ≤ 48 h del ingreso	13/22 (59.1)
Especie	
<i>E. coli</i>	15/22 (68.2)
<i>Klebsiella spp.</i>	5/22 (22.7)
<i>E. cloacae</i>	2/22 (9.1)
Sitio de aislamiento	
Infección de vías urinarias	15/22 (68.2)
Infección intra abdominal	4/22 (18.2)
Bacteremia	2/22 (9.1)
Neumonía	1/22 (0)
Infección de tejidos blandos	1/22 (4.6)

El 40.9% de las infecciones se clasificaron como intrahospitalarias (n=9), y 59.1% como de inicio en la comunidad (n=13). El 22.7% de los pacientes tuvieron se presentaron con sepsis grave o choque séptico al inicio de los síntomas (n=5). La mediana de tiempo de estancia a cultivo positivo fue de 11.5 días (RIC 11-52). LA mediana de estancia hospitalaria fue de 21 días (RIC 11-52), la mediana de tratamiento antimicrobiano dirigido fue de 9.5 días (6-13) Ver tabla 6. La terapia empírica fue apropiada en el 22.7% de los casos (n=5). El grupo de antibióticos más empleado en su tratamiento

fueron los carbapenémicos en el 63.6% (n=13), seguido de quinolonas en el 22.7% (n=5). El 26.3% de los casos recibió terapia combinada la cual incluía un carbapenémico (n=5). (**Tabla 7**).

Tabla 6. Gravedad de presentación y días de estancia hospitalaria.

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson	Caso (CRE)	Control 1 (BLEE)	Control 2 (Sensible)	P
Característica	Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	
Inicio de los síntomas a ≥ 48 h del ingreso	9/22 (40.9)	9/22 (40.9)	9/22 (40.9)	1
Sepsis grave/Choque séptico	5/22 (22.7)	4/22 (18.2)	3/22 (13.6)	0.737
Tiempo de estancia a cultivo Md (RIC 25%-75%)	11.5 (0-31)	5 (0-12)	2 (0-8)	0.312
Días de estancia intrahospitalaria Md (RIC 25%-75%)	21 (11-52)	14 (11-25)	14 (8-32)	0.408

Tabla 7. Características de la terapia antimicrobiana empleada.

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Caso	Control 1	Control 2	P
-----------------------	------	-----------	-----------	---

	(CRE) Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	(BLEE) Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	(Sensible) Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	
Días de tratamiento antimicrobiano Md (RIC 25%-75%)	10 (6-24)	7 (5-10)	7 (5-7)	0.173
Terapia empírica apropiada	5/22 (22.7)	19/22 (86.4)	20/22 (90.9)	0.000
Terapia dirigida empleada				
Carbapenémicos	14/22 (63.6)	14/22 (63.6)	3/22 (13.6)	0.001
Quinolonas	5/22 (22.7)	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	0.314
Fosfomicina	4/22 (18.2)	4/22 (18.2)	2/22 (9.1)	0.624
Piperacilina con tazobactam	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.345
Colistina	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0/22 (0)	0.362
Ampicilina	1/22 (4.6)	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.351
Ceftriaxona	0/22 (0)	1/22 (4.6)	12/22 (54.6)	0.000
Aminoglucósidos	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0/22 (0)	0.127
Trimetropim con sulfametoxazol	2/22 (9.1)	0/22 (0)	3/22 (13.6)	0.220
Metronidazol	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.345

Linezolid	2/22 (9.1)	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.351
Macrólidos	1/22 (4.6)	0/22 (0)	1/22 (4.6)	0.597
Nitrofurantoína	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0/22 (0)	0.362
Días de tratamiento dirigido Md (RIC 25%-75%)	9.5 (6-13)	6 (5-7)	7 (5-7)	0.061
Terapia combinada	5/19 (26.3)	NA	NA	0.554
Terapia combinada con carbapenémico	5/19 (26.3)	NA	NA	0.554

EL 57.1% de los pacientes presentó datos de mejoría en el desenlace compuesto a las 72 horas del inicio de la terapia empírica (n=12/21), 23% del resto de los pacientes presentó datos de mejoría al momento del inicio de la terapia dirigida (n=6/21). Se presentó fallecimiento secundario al proceso infeccioso en el 13.6% de los casos (n=3).

Tabla 8. Respuesta a tratamiento y desenlace clínico.

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Carácterística	Caso (CRE) Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	Control 1 (BLEE) Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	Control 2 (Sensible) Md (RIC 25%- 75%). n/N (%)	p
-----------------------	---	---	---	---

Mejoría de signos a las 72h (empírico)	11/15 (73.3)	15/20 (75)	18/20 (90)	0.372
Mejoría de síntomas 72h (empírico)	11/15 (73.3)	14/19 (73.7)	18/20 (90)	0.349
Mejoría de cuenta leucocitaria 72h (empírico)	6/8 (75)	4/4 (100)	3/4 (75)	0.540
Mejoría a las 72h del tratamiento empírico (desenlace compuesto)	12/21 (57.1)	15/22 (68.2)	18/21 (85.7)	0.124
Mejoría de signos a las 72h (dirigido)	11/15 (73.3)	14/19 (73.7)	18/20 (90)	0.349
Mejoría de síntomas 72h (dirigido)	9/11 (81.8)	6/8 (75)	6/7 (85.7)	0.865
Mejoría de cuenta leucocitaria 72h (dirigido)	3/5 (60)		1/1 (100)	0.439
Mejoría a las 72h del tratamiento dirigido (desenlace compuesto)	12/15 (80)	9/12 (75)	10/11 (90.9)	0.604
Curación (desaparición de síntomas con terapia final)	18/21 (85.7)	19/22 (86.4)	20/21 (95.2)	0.541

Defunción intra-hospitalaria secundaria al proceso infeccioso	3/22 (13.6)	3/22 (13.6)	1/22 (4.6)	0.528
--	-------------	-------------	------------	-------

3.-Análisis de factores de riesgo para infecciones ocasionadas por Enterobacterias productoras de OXA-48-like.

Se emplearon dos tipos de controles para analizar la existencia de los factores de riesgo asociados a presentar infecciones por ERCPC OXA-48-like.

En la tabla 9 se aprecia la comparación entre los casos con el control 1 (Enterobacterias sensibles a cefalosporinas de tercera generación y a carbapenémicos). En el análisis univariado de las características demográficas se identificaron como potenciales factores de riesgo el antecedente de enfermedad renal crónica (P=0.019). (**Tabla 9**)

Tabla 9. Análisis univariado. Características demográficas de Casos y Controles Sensibles.

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Enterobacteria productora de OXA-48-like Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	Enterobacteria sensible a carbapenémicos y cefalosporinas de 3ª generación Md (RIC 25%-75%).	p

		n/N (%)	
Edad (años)	55.65 (36.65-62.63)	60.57 (45.96-72.10)	0.152
Sexo (masculino)	8/22 (36.4)	8/22 (36.4)	1
Peso (Kg)	63 (56.7-74)	69.5 (60-76)	0.185
Talla (m)	1.61 (1.56-1.67)	1.56 (1.53-1.63)	0.273
IMC (kg/m2)	22.72 (21.2-25.9)	27.53 (23.5-29.9)	0.054
Viajes recientes	3/22 (15)	1/22 (4.6)	0.249
Índice de Charlson	2 (0-5)	2 (1-3)	0.869
Diabetes mellitus tipo 2	5/22 (22.7)	4/22 (18.2)	0.709
Enfermedad renal crónica	7/22 (31.8)	1/22 (4.6)	0.019
Insuficiencia Cardíaca Crónica	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.148
Cardiopatía isquémica	1/22 (4.6)	2/22 (9.1)	0.550
Enfermedad vascular periférica	1/22 (4.6)	2/22 (9.1)	0.550
Cirrosis hepática	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	1
Enfermedad pulmonar crónica	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.148
Infección por VIH	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.148
Cáncer activo	3/22 (13.6)	5/22 (22.7)	0.434

Enfermedad metastásica	0/22 (0)	2/22 (9.1)	0.148
Enfermedad ácido péptica	1/22 (4.6)	5/22 (22.7)	0.079
Uso de IBP	9/22 (40.9)	6/22 (27.2)	0.340
Enfermedad vascular cerebral	1/22 (4.6)	2/22 (9.1)	0.550
Enfermedades del tejido conectivo	3/22 (13.6)	5/22 (22.7)	0.434
Linfoma	1/22 (4.6)	1/22 (4.6)	1
Neutropenia	2/22 (9.1)	1/22 (4.6)	0.550
Trasplante de órgano sólido	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.148
Asplenia	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.312
Alteración urológica dicotómica	11/22 (50)	14/22 (63.6)	0.361
Retención urinaria	0/22 (0)	3/22 (13.6)	0.079

En cuanto al uso de medicamentos previo al diagnóstico se identificaron como potenciales factores de riesgo el uso de antibióticos en los últimos seis meses ($P=0.005$), la suma de grupo de antibióticos distintos ($P=0.001$), el antecedente de uso de amoxicilina con clavulanato ($P=0.007$), carbapenémicos ($P=0.003$), fosfomicina ($P=0.007$), linezolid ($P=0.032$), el antecedente de colonización por gérmenes multidrogoresistentes ($P=0.001$).

Tabla 10. Análisis univariado de casos vs controles 1 (sensibles). Uso de fármacos previo al diagnóstico del proceso infeccioso.

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Enterobacteria productora de OXA-48-like Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	Enterobacteria sensible a carbapenémicos y cefalosporinas de 3ª generación Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	p
Tiempo de estancia a cultivo	11.5 (0-31)	2 (0-8)	0.166
Uso de antibióticos en los últimos 6 meses	18/22 (81.8)	9/22 (40.9)	0.005
Suma grupos de antibióticos	2 (1-4)	0 (0-1)	0.001
Amoxicilina/clavulanato	6/21 (28.6)	0/22 (0)	0.007
Piperacilina con tazobactam	7/21 (33.3)	3/22 (13.6)	0.126
Vancomicina	5/21 (23.8)	2/22 (9.1)	0.191
Macrólidos	4/21 (19.1)	1/22 (4.6)	0.138
Carbapenémicos	12/21 (57.1)	3/22 (13.6)	0.003
Quinolonas	4/21 (19)	2/22 (9.1)	0.346
Fosfomicina	6/21 (28.6)	0/22 (0)	0.007
Colistina	1/21 (4.8)	0/22 (0)	0.300

Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	4/21 (19.1)	2/22 (9.1)	0.346
Metronidazol	2/21 (9.5)	0/22 (0)	0.138
Trimetropim con sulfametoxazol	2/21 (9.5)	1/22 (4.6)	0.522
Linezolid	4/21 (19.1)	0/22 (0)	0.032
Clindamicina	1/21 (4.8)	0/22 (0)	0.300
Inmunosupresión farmacológica	10/22 (45.4)	6/22 (27.2)	0.210
Esteroides concomitantes	7/22 (31.8)	5/22 (22.7)	0.498
Prednisona (mg/día)	0 (0-7.5)	0 (0-0)	0.327
Quimioterapia previa	1/22 (4.6)	2/22 (9.1)	0.550

A su vez se identificó como potencial factor de riesgo el antecedente de colonización por microorganismos multidrogoresistentes (P=0.001), la suma de MDR previos (P=0.000) y el antecedente de colonización por *E. faecium* MDR (P=0.018) y Enterobacterias productoras de BLEE (P=0.002). Se encontró su vez la estancia en unidades monitorizadas como potencial factor de riesgo (P=0.018), el uso de ventilación mecánica invasiva (P=0.036). (Ver **Tablas 11 y 12**)

Tabla 11. Análisis univariado de Casos vs Controles Sensibles. Historia de colonización por microorganismos multidrogo-resistentes.U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Enterobacteria productora de OXA-48-like	Enterobacteria sensible a carbapenémicos y	p

	Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	cefalosporinas de 3 ^a generación Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	
Colonización por microorganismos MDR	11/22 (50)	1/22 (4.6)	0.001
Suma MDR previos	0.5 (0-1)	0 (0-0)	0.000
<i>Enterococcus faecium</i> MDR	5/22 (22.7)	0/22 (0)	0.018
Enterobacterias productoras de BLEE	10/22 (45.4)	1/22 (4.6)	0.002
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> XDR	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.312
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.288

Tabla 12. Análisis univariado de Casos vs Controles Sensibles. .

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Enterobacteria productora de OXA-48- like Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	Enterobacteria sensible a carbapenémicos y cefalosporinas de 3 ^a generación Md (RIC 25%-75%).	p

		n/N (%)	
Estancia previa en unidad monitorizada	5/22 (22.7)	0/22 (0)	0.018
Uso de ventilación mecánica invasiva	4/22 (18.2)	0/22 (0)	0.036
Cirugía previa	7/22 (31.8)	5/22 (22.7)	0.498
Cirugía urológica reciente	4/22 (19.1)	2/22 (9.5)	0.378
Hemodiálisis	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.312
Nutrición enteral	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.148
Nutrición parenteral	3/22 (13.6)	0/22 (0)	0.073
Drenaje percutáneo	5/22 (22.7)	1/22 (4.6)	0.079
Procedimientos endoscópicos	6/22 (27.3)	2/22 (9.1)	0.118
Catéter venoso central	7/22 (31.8)	3/22 (13.6)	0.150
Catéter urinario	12/22 (54.6)	9/22 (40.9)	0.447
Nefrostomía/cistostomía	2/21 (9.5)	1/22 (4.6)	0.522
Catéter doble J	1/22 (4.8)	0/22 (0)	0.300

Se realizó un análisis multivariado de los potenciales factores de riesgo donde se incluyeron los factores con significancia estadística y/o plausibilidad biológica. (**tabla 13**) Se encontró significancia estadística para el uso previo de antibióticos con un OR de 10.13 (95% IC 1.26-81.9), y la colonización por Enterobacterias productoras de BLEE con un OR de 9.23 (95% IC 1.01-84). Se encontró una tendencia a la realización de procedimientos endoscópicos con un OR 9.93 (95% IC .99-99.8) y se encontró un OR de 0.96 para la edad (0.92-1).

Tabla 13. Factores de riesgo. Caso vs Control 1. Análisis por regresión logística

Característica	OR	95% IC	p
Edad	0.96	.92-1	0.028
Uso previo de antibióticos	10.13	1.26-81.9	0.030
Procedimientos endoscópicos	9.93	.99-99.8	0.051
Historia de aislamiento de Enterobacterias productoras de BLEE	9.23	1.01-84	0.049

En el análisis univariado de los casos vs el control 2 (Enterobacterias productoras de BLEE) se documentó como potenciales factores de riesgo el antecedente de retención urinaria (P=0.002), el antecedente de exposición a amoxicilina con clavulanato (P=0.008) y piperacilina más tazobactam (P=0.018). (Ver **tablas 14, 15, 16 y 17**)

Tabla 14. Análisis univariado. Características demográficas de casos y controles 2 (BLEE).

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Enterobacteria productora de OXA-48-like Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	Enterobacteria productora de BLEE Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	P

Edad	55.6 (36.6- 62.6)	48.7 (29.7-71.3)	0.9812
Sexo (masculino)	8/22 (36.4)	12/22 (54.5)	0.226
Peso	63 (56.7-72)	63.1 (54-80)	0.618
Talla (cm)	1.61 (1.56-1.67)	1.66 (1.52-1.7)	0.912
IMC	22.72 (21.2-25.9)	23.57 (21.6-28.7)	0.723
Viajes recientes	3/22 (15)	2/22 (9.1)	0.555
Índice de Charlson	2 (0-5)	1 (0-3)	0.526
Diabetes Mellitus tipo 2	5/22 (22.7)	6/22 (27.3)	0.728
Enfermedad Renal Crónica (TFG <30%)	7/22 (31.8)	2/22 (9.1)	0.062
Insuficiencia Cardíaca Crónica	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	1
Cardiopatía isquémica	1/22 (4.6)	1/22 (4.6)	1
Enfermedad vascular periférica	1/22 (4.6)	1/22 (4.6)	1
Cirrosis hepática	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	1
Enfermedad pulmonar crónica	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	1
Infección por VIH	2/22 (9.1)	0/22 (0)	0.148
Cáncer activo	3/22 (13.6)	2/22 (9.1)	0.635
Enfermedad metastásica	0/22 (0)	2/22 (9.1)	0.148
Enfermedad ácido péptica	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.312

Uso de IBP y antagonistas H2	9/22 (40.9)	4/22 (18.2)	0.099
Enfermedad vascular cerebral	1/22 (4.6)	2/22 (9.1)	0.550
Enfermedades del tejido conectivo	3/22 (13.6)	2/22 (9.1)	0.635
Linfoma	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.312
Leucemia aguda	0/22 (0)	1/22 (4.6)	0.312
Neutropenia	2/22 (9.1)	1/22 (4.6)	0.550
Trasplante de órgano sólido	2/22 (9.1)	3/22 (13.6)	0.635
Asplenia	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.312
Retención urinaria	0/22 (0)	8/22 (36.4)	0.002
Alteración anatómica urológica	8/22 (38.1)	9/22 (40.9)	0.850

Tabla 15. Análisis univariado. Uso de fármacos previo al diagnóstico del proceso infeccioso (Casos vs Controles 2, BLEE).

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Enterobacteria productora de OXA-48-like Md (RIC 25%-75%).	Enterobacteria productora de BLEE Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	p
----------------	--	---	---

	n/N (%)		
Uso de antibióticos en los últimos 6 meses	18/22 (81.8)	19/22 (86.4)	0.680
Suma grupo de antibióticos	2 (1-4)	1 (1-2)	0.166
Amoxicilina/clavulanato	6/21 (28.6)	0/21 (0)	0.008
Piperacilina con tazobactam	7/21 (33.3)	1/21 (4.8)	0.018
Vancomicina	5/21 (23.8)	2/21 (9.5)	0.214
Macrólidos	4/21 (19.1)	1/21 (4.8)	0.153
Carbapenémicos	12/21 (57.1)	6/21 (28.6)	0.061
Quinolonas	4/21 (19)	4/21 (19)	1
Fosfomicina	6/21 (28.6)	5/21 (23.8)	0.726
Colistina	1/21 (4.8)	0/21 (0)	0.311
Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	4/21 (19.1)	7/21 (33.3)	0.292
Metronidazol	2/21 (9.5)	4/21 (19.1)	0.378
Aminoglucósidos	0/21 (0)	2/21 (9.5)	0.147
Trimetropim con sulfametoxazol	2/21 (9.5)	4/21 (19.1)	0.378
Linezolid	4/21 (19.1)	1/21 (4.8)	0.153
Clindamicina	1/21 (4.8)	0/21 (0)	0.311

Inmunosupresión farmacológica	10/22 (45.4)	7/22 (31.8)	0.353
Esteroides concomitantes	7/22 (31.8)	5/22 (22.7)	0.498
Prednisona (mg/día)	0 (0-7.5)	0 (0.0)	0.760
Quimioterapia previa	1/22 (4.6)	2/22 (9.1)	0.550

Tabla 16. Análisis univariado. Historia de colonización por microorganismos MDR. Casos vs Controles productores de BLEE.

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Enterobacteria productora de OXA-48-like Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	Enterobacteria productora de BLEE Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	P
Colonización por microorganismos MDR	11/22 (50)	10/22 (45.4)	0.763
Suma MDR previos	0.5 (0-1)	0 (0-1)	0.296
Enterococcus faecium MDR	5/22 (22.7)	1/22 (4.6)	0.079
Enterobacterias productoras de BLEE	10/22 (45.4)	8/22 (36.3)	0.540

Stenotrophomonas maltophilia	0/22 (0)	1/22 (4.6)	0.312
Pseudomonas aeruginosa XDR	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.312
Acinetobacter baumannii	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.288

Tabla 17. Análisis univariado. Historia de procedimientos y dispositivos invasivos de casos vs controles 2 (BLEE).

U- de Mann-Whitney y Chi cuadrada de Pearson

Característica	Enterobacteria productora de OXA-48-like Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	Enterobacteria productora de BLEE Md (RIC 25%-75%). n/N (%)	P
Cirugía previa	7/22 (31.8)	7/22 (31.8)	1
Cirugía urológica reciente	4/22 (19.1)	4/22 (19.1)	0.942
Tiempo estancia a cultivo	11.5 (0-31)	5 (0-12)	0.290
Estancia previa en unidad monitorizada	5/22 (22.7)	3/22 (13.6)	0.434
Uso de ventilación mecánica invasiva	4/22 (18.2)	2/22 (9.1)	0.380

Hemodiálisis	1/22 (4.6)	0/22 (0)	0.312
Nutrición enteral	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)	1
Nutrición parenteral	3/22 (13.6)	0/22 (0)	0.073
Drenaje percutáneo	5/22 (22.7)	3/22 (13.6)	0.434
Procedimientos endoscópicos	6/22 (27.3)	6/22 (27.3)	1
Catéter venoso central	7/22 (31.8)	5/22 (22.7)	0.498
Catéter urinario	12/22 (54.6)	10/22 (45.46)	0.546
Nefrostomía/cistostomía	2/21 (9.5)	2/22 (9.1)	0.961
Catéter doble J	1/22 (4.8)	0/21 (0)	0.300

Se realizó un análisis de regresión logística en el cual se incluyeron los potenciales factores de riesgo con significancia estadística y/o plausibilidad biológica. (**ver tabla 18**) Se mantuvo significancia estadística para el uso previo de piperacilina más tazobactam con un OR de 30.4 (95% IC 2.68-34.3) y el antecedente de enfermedad renal crónica con un OR de 17.8 (95% IC 2.24-140.56). Se encontró una tendencia con el antecedente de inmunosupresión farmacológica con un OR 5.03 (95% IC 0.89-28.2) y se encontró un OR de 0.96 para la edad (0.92-1).

Tabla 18. Factores de riesgo. Casos vs Controles 2 (BLEE). **Análisis por regresión logística.**

Característica	OR	95% IC	P
Inmunosupresión farmacológica	5.03	0.89-28.2	0.066
Uso de Piperacilina/ tazobactam	30.4	2.68-343	0.006
Enfermedad renal crónica	17.8	2.24-140.56	0.006

V. DISCUSION

Nuestro estudio se agrega a los esfuerzos de identificación de los mecanismos de resistencia a carbapenémicos en nuestro país. A su vez, es el primer estudio en analiza los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones por Enterobacterias productoras de OXA-48-like como población homogénea.

La resistencia a carbapenémicos en las Enterobacterias es un problema de salud pública de primordial importancia a nivel mundial dado que cada día se limitan aún más las opciones terapéuticas para estas infecciones(61). Sin embargo la información acerca de la epidemiología de éstas infecciones en México y en toda América Latina es escasa. En la actualidad en nuestro país sólo existen reportes de caso de infecciones por *K. pneumoniae* productoras de KPC-2 y KPC-3, *E. cloacae* productora de VIM-2 y *K. pneumoniae productora de* NDM-1. (19, 62)

Las Las carbapenemasas OXA-48-like fueron inicialmente descritas en el norte de Turquía, con una posterior diseminación a países del norte de África, Medio Oriente y la India.(28) En América, existen reportes recientes de infecciones ocasionadas por Enterobacterias en EUA, Canadá y Argentina. Por lo tanto nuestro estudio corresponde al primer reporte de infecciones ocasionadas por Enterobacterias productoras de OXA-48-like en nuestro país.(29-31)

La especie más frecuentemente encontrada fue la *E. coli* seguida de *K pneumoniae*. Sólo el 40.9% de las infecciones se clasificaron como infecciones intrahospitalarias, el resto (59.1%) tuvo inicio de los síntomas en la comunidad. A su vez, lo previo contrasta con lo publicado previamente en donde los brotes de infecciones ocasionadas por este tipo de Enterobacterias se encuentran principalmente asociados a especies de *K. pneumoniae* y en menor grado a especies de *E. coli* en

brotos intrahospitalarios.(63, 64) De los pacientes que tuvieron inicio de los síntomas en la comunidad es relevante destacar que una paciente no tuvo contacto previo con los servicios de atención de salud, ni ningún otro factor de riesgo asociado a este tipo de infecciones.

Lo anterior es comparable a lo ocurrido previamente con las infecciones ocasionadas por Enterobacterias productoras de BLEE que tuvieron una distribución nosocomial inicialmente con su posterior diseminación a la comunidad, en consecuencia, esto nos alerta ante la inminente diseminación de las infecciones por CRE en la comunidad.(65) El principal sitio encontrado fueron las infecciones de vías urinarias lo que va de la mano con lo reportado en estudios previos. Sin embargo a diferencia de lo más frecuentemente reportado, fueron más frecuente las infecciones intra abdominales que las infecciones respiratorias bajas, esto puede explicarse a que en nuestra Institución al tratarse de un centro de referencia quirpúrgico una gran porporción de los pacientes atendidos corresponde a infecciones intra abdominales post quirúrgicas.

La mediana de edad de los casos descritos en nuestro estudio fue de 55.6 años con un predominio en el sexo femenino (63.6%). La mayor parte de los pacientes presentó índices de comorbilidad con puntajes bajos y no se encontró diferencia con las poblaciones utilizadas como control lo cual difiere de lo reportado previamente. (66)

Las principales comorbilidades documentadas fueron la diabetes mellitus tipo 2 y las alteraciones anatómicas urológicas, esto puede explicar una elevada tasa de infecciones de vías urinarias y exposición recurrente a antimicrobianos y a medios de atención de la salud con un mayor riesgo de presentar infecciones ocasionadas por Enterobacterias productoras de carbapenemasas.(67) En la comparación con los controles sensibles, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.019$), con una tendencia hacia la significancia estadística al compararlo con el control BLEE ($P=0.063$). Al realizar el análisis multivariado se mantuvo la significancia estadística al

compararlo con el control de Enterobacterias productoras de BLEE con un OR de 17.8 (95% IC 2.24-140.56). Ésta asociación no ha sido descrita en estudios previos. A pesar de que se encontró una elevada prevalencia del antecedente de alteraciones urológicas, uso de inmunosupresión farmacológica y diabetes mellitus tipo 2 en los casos, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa comparada con el ambos grupos (P=0.420 y P=0.453 respectivamente).

En los estudios realizados previamente para el análisis de factores de riesgo se ha empleado como población control a pacientes con infecciones por Enterobacterias sensibles a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación, además de estudios de casos casos controles en los cuales se incluyen pacientes hospitalizados sin datos clínicos de procesos infecciosos.(66) En los estudios previamente descritos se ha encontrado una coexpresión frecuente de carbapenemasas y beta lactamasas de espectro extendido, debido a que ambas poblaciones son muy semejantes, se realizó un análisis con ambos tipos de controles en búsqueda de factores de riesgo únicos para estos pacientes.

Como en la mayor parte de estudios realizados previamente, uno de los factores de riesgo más importantes es la exposición previa a antimicrobianos (se ha descrito tanto el número de antimicrobianos, los días de exposición y las diferentes clases).(66, 68) En nuestro estudio, el 81.8 % de los pacientes contaba con este antecedente. Al emplear como controles a los pacientes con infecciones ocasionadas por Enterobacterias sensibles a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación se encontró una diferencia estadísticamente significativa para el uso de antimicrobianos en los últimos seis meses (P=0.005), el número de antibióticos (P=0.001). Al

realizar el análisis multivariado se mantuvo la significancia estadística con un OR de 10.13 (95% IC 1.26-81.9). En la comparación con el control de pacientes con infecciones ocasionadas por Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación, sensibles a carbapenémicos no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con el uso en los últimos seis meses de antibióticos ($P=0.680$) ni la suma de grupo de antibióticos ($P=0.166$); sin embargo se encontró una diferencia estadísticamente significativa para el uso de beta lactámicos (amoxicilina con clavulanato $P=0.008$ y piperacilina con tazobactam $P=0.018$). Al realizar el análisis multivariado se mantuvo esta asociación con el uso de piperacilina/tazobactam. Esto podría corresponder con un factor de riesgo único para las infecciones ocasionadas por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos productoras de OXA-48-like. Lo anterior puede explicarse en parte debido a que las carbapenemasas del grupo D poseen una actividad elevada frente a las penicilinas, pero baja contra los carbapenémicos y no pueden ser inhibidos por los inhibidores de beta lactamasas.(69, 70)

Otro de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos más frecuentemente descritos es la presencia de comorbilidades.(71) En nuestro estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa con su cuantificación por medio del índice de comorbilidad de Charlson. No obstante, se encontró una diferencia estadísticamente significativa sólo para el antecedente de enfermedad renal crónica.

A su vez, se encontró una significancia estadística para el antecedente de colonización por microorganismos MDR al compararlo con los controles sensibles ($P=0.001$), diferencia que no se mantuvo al ser comparada con los controles productores de BLEE ($P=0.296$). Dado que la colonización por éstas bacterias es un reflejo de la exposición a otros factores de riesgo (p.ej. uso

de antibióticos), no se incluyó en el análisis multivariado. A su vez se encontró una significancia estadística para el antecedente de procedimientos invasivos, misma que se mantuvo en el análisis de regresión logística cuando se hizo la comparación con los pacientes con los pacientes con infecciones por Enterobacterias sensibles. Esto es compatible con reportes recientes de brotes de infecciones por CRE asociados al antecedente de realización de procedimientos endoscópicos. (72-74) Esto nos debe poner en alerta ante la posibilidad de transmisión de CRE posterior a la realización de éstos procedimientos y resalta la necesidad de estudios prospectivos que evalúen el riesgo de su transmisión.

Los principales factores de riesgo que se han descrito para éstas infecciones son dependientes de tiempo (principalmente duración de la hospitalización previa al aislamiento). (68) Debido a que aproximadamente la mitad de los pacientes tuvo un inicio de los síntomas en la comunidad, no nos fue posible demostrar esta asociación.

Entre los factores de riesgo frecuentemente reportados para las infecciones por ERCPC se encuentra el uso previo de antimicrobianos, la estancia en unidad de cuidados intensivos y la presencia de dispositivos invasivos. No obstante la mayor parte de la evidencia reportada hasta la fecha corresponde a infecciones ocasionadas por ERC productoras de KPC y NDM. Existe muy poca evidencia acerca del análisis de los factores de riesgo para las infecciones ocasionadas por Enterobacterias productoras de OXA 48 like. (17, 46, 66, 75-80)

En cuanto a la respuesta a la forma de presentación no hubo diferencia estadísticamente significativa con el diagnóstico de sepsis grave y choque séptico en la comparación con ambos grupos de controles ($P=0.737$). Esto contrasta con los resultados de estudios previos, no obstante, la mayor parte de la información disponible acerca de estos pacientes es basada en la descripción de eventos de infecciones intrahospitalarios, mayormente de bacteremias, de Enterobacterias productoras de KPC, en consecuencia no refleja completamente todo el problema que representan las infecciones por Enterobacterias productoras de carbapenemasas. (56, 81, 82)

El tratamiento de este grupo de infecciones continúa siendo un tema de amplia controversia, aún se desconoce la terapia óptima. La mayor parte de la información ha sido generada de estudios retrospectivos y basados principalmente en infecciones graves ocasionadas por Enterobacterias productoras de KPC con una probable correlación con un mejor pronóstico asociado al uso de terapia antimicrobiana combinada con la inclusión de un carbapenémico.(56, 81, 83, 84) A pesar de que en nuestros pacientes se encontró un empleo de terapia empírica apropiada sólo en el 22.7% con el grupo control BLEE (86.4%) y sensible (90.9%) con una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.000$), no se observaron diferencias estadísticamente significativas con la respuesta clínica en el tratamiento empírico ($P=0.124$), desenlace ($P=0.541$). Esto supone un potencial uso para los carbapenémicos en el tratamiento de infecciones por Enterobacterias productoras de OXA-48-like sin datos de gravedad, esto va de la mano con estudios farmacocinéticos previos en los cuales se ha demostrado se puede alcanzar >50% de la CMI a través de infusiones prolongadas de dosis altas de carbapenémicos en infecciones ocasionadas por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos con CMIs <4 mg/dL. (85)

La mayor parte de los reportes realizados previamente asocian a las infecciones por Enterobacterias productoras de carbapenemasas con un mal pronóstico y un amplio rango de mortalidad (10-72%), lo que va de la mano a la heterogeneidad de las poblaciones reportadas en cuanto a la gravedad del evento y de las enfermedades de base. En nuestro estudio encontramos una mortalidad del 13.6% (n=3) que no fue estadísticamente significativa en comparación con la mortalidad de los pacientes en ambos controles (P=0.528). (66)

VI. CONCLUSIONES

Éste estudio corresponde al primer reporte de infecciones ocasionadas por Enterobacterias productoras de OXA-48-like en el país, lo que implica una alerta epidemiológica e impulsa a la implementación de estrategias para la detección de estos microorganismos para prevenir su diseminación.

Los factores de riesgo para las infecciones por Enterobacterias productoras de OXA-48-like han sido poco explorados, en nuestro estudio se corrobora lo relacionado a otras carbapenemasas con una principal importancia relacionado al antecedente de uso de antibióticos.

Nuestra investigación corresponde al primer estudio que trata de identificar los factores de riesgo asociados a Enterobacterias productoras de carbapenemasas utilizando a los pacientes con infecciones causadas por Enterobacterias productoras de BLEE como control de la población de base. Se identificaron como factores de riesgo al antecedente de uso de piperacilina más tazobactam y el diagnóstico de enfermedad renal crónica. Dichos hallazgos se deberán corroborar en posteriores estudios.

VII. Referencias

1. Logan LK. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an emerging problem in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(6):852-9. Epub 2012/06/16.
2. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 1980;289(1036):321-31. Epub 1980/05/16.
3. Walther-Rasmussen J, Hoiby N. Class A carbapenemases. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(3):470-82. Epub 2007/06/28.
4. Patel G, Bonomo RA. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. *Frontiers in microbiology*. 2013;4:48. Epub 2013/03/19.
5. Munoz-Price LS, Quinn JP. The spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases: a tale of strains, plasmids, and transposons. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(11):1739-41. Epub 2009/11/06.
6. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(2):306-25. Epub 2005/04/16.
7. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet infectious diseases*. 2010;10(9):597-602. Epub 2010/08/14.
8. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(12):5046-54. Epub 2009/09/23.
9. Pfeifer Y, Schlatterer K, Engelmann E, Schiller RA, Frangenberg HR, Stiewe D, et al. Emergence of OXA-48-type carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in German hospitals. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(4):2125-8. Epub 2012/02/01.
10. Lynch JP, 3rd, Clark NM, Zhanel GG. Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum beta-lactamases and carbapenemases). *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(2):199-210. Epub 2013/01/17.
11. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(5):381-93. Epub 2011/05/03.
12. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2012;73(4):354-60. Epub 2012/06/05.

13. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet infectious diseases*. 2009;9(4):228-36. Epub 2009/03/28.
14. Pavez M, Mamizuka EM, Lincopan N. Early dissemination of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(6):2702. Epub 2009/04/01.
15. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(1):333-4. Epub 2008/11/19.
16. Lopez JA, Correa A, Navon-Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceno DF, et al. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(1):52-6. Epub 2010/03/12.
17. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infection control and hospital epidemiology*. 2009;30(12):1180-5. Epub 2009/10/29.
18. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(9):785-96. Epub 2013/08/24.
19. Rodriguez-Zulueta P, Silva-Sanchez J, Barrios H, Reyes-Mar J, Velez-Perez F, Arroyo-Escalante S, et al. First outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST258) clinical isolates in a Mexican Medical Center. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(8):4086-8. Epub 2013/06/05.
20. Castanheira M, Mendes RE, Walsh TR, Gales AC, Jones RN. Emergence of the extended-spectrum beta-lactamase GES-1 in a *Pseudomonas aeruginosa* strain from Brazil: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(6):2344-5. Epub 2004/05/25.
21. Pasteran F, Faccone D, Petroni A, Rapoport M, Galas M, Vazquez M, et al. Novel variant (bla(VIM-11)) of the metallo- β -lactamase bla(VIM) family in a GES-1 extended-spectrum- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in Argentina. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(1):474-5. Epub 2004/12/24.
22. Castillo-Vera J, Ribas-Aparicio RM, Nicolau CJ, Oliver A, Osorio-Carranza L, Aparicio-Ozores G. Unusual diversity of acquired beta-lactamases in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a Mexican hospital. *Microb Drug Resist*. 2012;18(5):471-8. Epub 2012/05/05.
23. Radice M, Power P, Gutkind G, Fernandez K, Vay C, Famiglietti A, et al. First class a carbapenemase isolated from enterobacteriaceae in Argentina. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(3):1068-9. Epub 2004/02/26.
24. Blanco VM, Rojas LJ, De La Cadena E, Maya JJ, Camargo RD, Correa A, et al. First report of a nonmetallocarbapenemase class A carbapenemase in an *Enterobacter cloacae* isolate from Colombia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(7):3457. Epub 2013/04/25.
25. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(1):15-22. Epub 2003/12/25.

26. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Derepressed transfer properties leading to the efficient spread of the plasmid encoding carbapenemase OXA-48. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013. Epub 2013/11/06.
27. Potron A, Nordmann P, Lafeuille E, Al Maskari Z, Al Rashdi F, Poirel L. Characterization of OXA-181, a carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(10):4896-9. Epub 2011/07/20.
28. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(7):1597-606. Epub 2012/04/14.
29. Lascols C, Peirano G, Hackel M, Laupland KB, Pitout JD. Surveillance and molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* isolates that produce carbapenemases: first report of OXA-48-like enzymes in North America. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(1):130-6. Epub 2012/10/17.
30. Poirel L, Castanheira M, Carrer A, Rodriguez CP, Jones RN, Smayevsky J, et al. OXA-163, an OXA-48-related class D beta-lactamase with extended activity toward expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(6):2546-51. Epub 2011/03/23.
31. Ellis C, Chung C, Tijet N, Patel SN, Desjardins M, Melano RG, et al. OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Ottawa, Canada. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2013;76(3):399-400. Epub 2013/05/29.
32. Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(9):1310-8. Epub 2013/01/22.
33. Lincopan N, McCulloch JA, Reinert C, Cassettari VC, Gales AC, Mamizuka EM. First isolation of metallo-beta-lactamase-producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(1):516-9. Epub 2005/01/07.
34. Wolter DJ, Kurpiel PM, Woodford N, Palepou MF, Goering RV, Hanson ND. Phenotypic and enzymatic comparative analysis of the novel KPC variant KPC-5 and its evolutionary variants, KPC-2 and KPC-4. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(2):557-62. Epub 2008/11/19.
35. Garza-Ramos U, Morfin-Otero R, Sader HS, Jones RN, Hernandez E, Rodriguez-Noriega E, et al. Metallo-beta-lactamase gene bla(IMP-15) in a class 1 integron, In95, from *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from a hospital in Mexico. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(8):2943-6. Epub 2008/05/21.
36. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(7):1584-90. Epub 1999/07/02.
37. Mendes RE, Castanheira M, Garcia P, Guzman M, Toleman MA, Walsh TR, et al. First isolation of bla(VIM-2) in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(4):1433-4. Epub 2004/03/30.
38. Sader HS, Castanheira M, Mendes RE, Toleman M, Walsh TR, Jones RN. Dissemination and diversity of metallo-beta-lactamases in Latin America: report from the

- SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *International journal of antimicrobial agents*. 2005;25(1):57-61. Epub 2004/12/29.
39. Marchiaro P, Tomatis PE, Mussi MA, Pasteran F, Viale AM, Limansky AS, et al. Biochemical characterization of metallo-beta-lactamase VIM-11 from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical strain. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(6):2250-2. Epub 2008/03/26.
40. Morfin-Otero R, Rodriguez-Noriega E, Deshpande LM, Sader HS, Castanheira M. Dissemination of a bla(VIM-2)-carrying integron among Enterobacteriaceae species in Mexico: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Microb Drug Resist*. 2009;15(1):33-5. Epub 2009/02/21.
41. Johnson AP, Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *Journal of medical microbiology*. 2013;62(Pt 4):499-513. Epub 2013/01/19.
42. Pasteran F, Albornoz E, Faccone D, Gomez S, Valenzuela C, Morales M, et al. Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Guatemala. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(7):1795-7. Epub 2012/03/31.
43. Escobar Perez JA, Olarte Escobar NM, Castro-Cardozo B, Valderrama Marquez IA, Garzon Aguilar MI, Martinez de la Barrera L, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit in Colombia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(4):1957-60. Epub 2013/01/30.
44. Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, Bogan C, Dhar S, Hayakawa K, et al. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2012;33(8):817-30. Epub 2012/07/05.
45. Tuon FF, Rocha JL, Toledo P, Arend LN, Dias CH, Leite TM, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2012;16(5):416-9. Epub 2012/09/18.
46. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Virtzili S, Chelvatzoglou FC, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(5):1124-30. Epub 2007/09/22.
47. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010;16(2):102-11. Epub 2010/01/21.
48. Balkhy HH, El-Saed A, Al Johani SM, Francis C, Al-Qahtani AA, Al-Ahdal MN, et al. The epidemiology of the first described carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a tertiary care hospital in Saudi Arabia: how far do we go? *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2012;31(8):1901-9. Epub 2012/01/13.
49. Lee GC, Lawson KA, Burgess DS. Clinical epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in community hospitals: a case-case-control study. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013;47(9):1115-21. Epub 2013/11/22.

50. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010;16(2):112-22. Epub 2010/01/21.
51. Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(12):3877-80. Epub 2012/09/21.
52. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(2):477-9. Epub 2011/11/26.
53. Woodford N. Rapid characterization of beta-lactamases by multiplex PCR. *Methods Mol Biol*. 2010;642:181-92. Epub 2010/04/20.
54. Maherault AC, Nordmann P, Therby A, Pangon B. Efficacy of imipenem for the treatment of bacteremia due to an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(4):577-8. Epub 2011/12/14.
55. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trearichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(7):943-50. Epub 2012/07/04.
56. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(4):2108-13. Epub 2012/01/19.
57. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-70. Epub 1999/03/13.
58. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83. Epub 1987/01/01.
59. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(3):268-81. Epub 2011/07/29.
60. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*. 2013;41(2):580-637. Epub 2013/01/29.
61. Maya JJ, Ruiz SJ, Blanco VM, Gotuzzo E, Guzman-Blanco M, Labarca J, et al. Current status of carbapenemases in Latin America. *Expert review of anti-infective therapy*. 2013;11(7):657-67. Epub 2013/07/25.
62. Garza-Ramos U, Barrios H, Reyna-Flores F, Sanchez-Perez A, Tamayo-Legorreta E, Ibarra-Pacheco A, et al. Characteristics of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*

- (ST258) clinical isolates from outbreaks in 2 Mexican medical centers. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2014;79(4):483-5. Epub 2014/06/24.
63. Balkan, II, Aygun G, Aydin S, Mutcali SI, Kara Z, Kuskucu M, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014;26:51-6. Epub 2014/07/08.
 64. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(10):1791-8. Epub 2011/10/18.
 65. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2008;14 Suppl 1:144-53. Epub 2007/12/25.
 66. Pano Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2014;32 Suppl 4:41-8. Epub 2014/12/30.
 67. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2011;5(5):316-22. Epub 2011/10/28.
 68. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(12):2976-81. Epub 2012/08/29.
 69. Watkins RR, Papp-Wallace KM, Drawz SM, Bonomo RA. Novel beta-lactamase inhibitors: a therapeutic hope against the scourge of multidrug resistance. *Frontiers in microbiology*. 2013;4:392. Epub 2014/01/09.
 70. Evans BA, Amyes SG. OXA beta-lactamases. *Clinical microbiology reviews*. 2014;27(2):241-63. Epub 2014/04/04.
 71. Nouvenne A, Ticinesi A, Lauretani F, Maggio M, Lippi G, Guida L, et al. Comorbidities and disease severity as risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: report of an experience in an internal medicine unit. *PloS one*. 2014;9(10):e110001. Epub 2014/10/22.
 72. Gastmeier P, Vonberg RP. *Klebsiella* spp. in endoscopy-associated infections: we may only be seeing the tip of the iceberg. *Infection*. 2014;42(1):15-21. Epub 2013/10/30.
 73. Orsi GB, Bencardino A, Vena A, Carattoli A, Venditti C, Falcone M, et al. Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation: results of a double case-control study. *Infection*. 2013;41(1):61-7. Epub 2012/10/17.
 74. Muscarella LF. Risk of transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and related "superbugs" during gastrointestinal endoscopy. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2014;6(10):457-74. Epub 2014/10/18.
 75. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(2):498-504. Epub 2006/01/27.

76. Patel N, Harrington S, Dihmess A, Woo B, Masoud R, Martis P, et al. Clinical epidemiology of carbapenem-intermediate or -resistant Enterobacteriaceae. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(7):1600-8. Epub 2011/04/22.
77. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *The Journal of hospital infection*. 2010;74(4):344-9. Epub 2009/09/29.
78. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo-beta-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. *Infection control and hospital epidemiology*. 2010;31(12):1250-6. Epub 2010/10/27.
79. Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Southern medical journal*. 2011;104(2):106-10. Epub 2011/01/25.
80. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenber K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *American journal of infection control*. 2012;40(5):421-5. Epub 2011/09/13.
81. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(4):2322-8. Epub 2014/02/12.
82. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gomez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(2):E72-9. Epub 2012/12/13.
83. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(7):2133-43. Epub 2015/04/23.
84. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20(9):862-72. Epub 2014/06/04.
85. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(8):1135-41. Epub 2011/06/04.