

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO

PREVALENCIA DE INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS  
RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS Y FACTORES DE RIESGO  
ASOCIADOS.

TESIS QUE PRESENTA

DR. JORGE ARTURO VALENCIA FARIAS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE  
INFECTOLOGÍA

ASESOR: DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2019



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.

**DRA.**

**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DRA.**

**SURIA ELIZABETH LOZA JALIL**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DRA.**

**SURIA ELIZABETH LOZA JALIL**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI

Registro COFEPRIS 17 CE 69 015 034  
Registro CONBIOETICA CONBIOETICA 85 CEI-023 3017082

TECMA Miércoles, 12 de junio de 2019

Dra. Susie Elizabeth Izaz Jara

**PRESENTE**

Tengo el honor de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS** que someto a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Numero de Registro Institucional  
PI-2019-3601-106

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, deberá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Freddy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

IMSS

## INDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>9</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>17</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>18</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>19</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>25</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>33</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>35</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>36</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>45</b>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** Las bacterias de la familiar *Enterobacteriaceae* son bacilos Gram negativos que pertenecen al microbioma normal intestinal y están entre las causas más comunes de infecciones en cualquier sitio del organismo; Estas adquieren material genético de manera horizontal resultando en resistencia a múltiples antibióticos incluyendo los carbapenémicos. La resistencia es mediada por la producción de carbapenemasas o la actividad de betalactamasas combinada con mutaciones en las porinas. Se define como enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) a las que presentan concentraciones mínimas inhibitorias por encima del punto de cohorte o si se documenta la producción de carbapenemasas. En nuestro país no hay suficiente información sobre ERC y en nuestro hospital se desconocen estos datos.

**OBJETIVOS:** Estimar la prevalencia de infecciones por enterobacterias resistente a carbapenémicos y los factores de riesgo asociados en el Hospital de especialidades centro Médico nacional Siglo XXI.

**DESARROLLO:** Estudio de casos y controles 1:1, observacional y analítico. De enero 2018 a diciembre 2018 se analizaron 1865 aislados de enterobacterias por medio del sistema VITEK2®, de las cuales 55 fueron ERC y 42 casos se asociaron a una infección por medio del expediente clínico. Se aleatorizaron 1:1 con controles que tenían una infección por enterobacterias sensibles. Se analizaron los datos por medio del programa SPSS versión 20.

**RESULTADOS:** La prevalencia de ERC fue del 2.5%. Los factores de riesgo asociados en el análisis multivariado fueron uso previo de cefalosporinas OR 0.016 [IC 95% 0.001-0.39] (p=0.012); Sonda enteral OR 0.009 [IC 95% 0-0.31] (p=0.009); Catéter venoso

central OR 0.05 [IC 95% 0.003-0.75] ( $p=0.03$ ) y Sonda urinaria OR 18.1 [IC 95% 1.22-2.67] ( $p=0.03$ ).

**CONCLUSIONES:** La prevalencia encontrada es similar a la reportada en estudios previos en México y menor que en el resto de Latinoamérica. Los factores de riesgo asociados corroboran los descritos a nivel mundial.

**Palabras clave:** Enterobacterias, resistencia, factores de riesgo, carbapenémicos.

1. Datos del alumno	
Apellido paterno	Valencia
Apellido materno	Farias
Nombre(s)	Jorge Arturo
Teléfono	2721270732
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	
Especialidad	Facultad de Medicina
No. de cuenta UNAM	Infectología 518211282
2. Datos del asesor	
Apellido paterno	Loza
Apellido materno	Jalil
Nombre(s)	Suria Elizabeth
3. Datos de la tesis	
Título	PREVALENCIA DE INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.
No. de páginas	48
Año	2018
NÚMERO DE REGISTRO	R-2019-3601-105

## INTRODUCCION

La emergencia y diseminación de enterobacterias resistentes a carbapenémico (ERC) representa un serio problema de salud pública, estos microorganismos causan infecciones que son asociadas con una alta mortalidad.<sup>1</sup> Las enterobacterias de importancia clínica comprendidas dentro de este grupo son *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* y *Klebsiella oxytoca* sin embargo cualquier enterobacteria puede desarrollar resistencia a carbapenémicos.<sup>2,3</sup> Los principales mecanismos de resistencia son dos, el primero es la codificación de enzimas (Carbapenemasas) capaces de degradar carbapenémicos y el segundo, una alteración cuantitativa o cualitativa en la expresión de porinas.<sup>4</sup> Se han encontrado factores de riesgo asociados a las infecciones por ERC de los cuales destacan: Hospitalizaciones en los últimos 6 meses, uso de antibióticos previamente, estancia en unidad de cuidados intensivos, sondas para alimentación enteral o procedimientos endoscópicos.<sup>5,6,7</sup>

El propósito de esta investigación es definir cuál es la prevalencia de las infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, así como identificar los factores de riesgo asociados a estas, en pacientes hospitalizados del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Esto con el fin de tener datos epidemiológicos locales sobre resistencia a carbapenémicos en enterobacterias y definir sus factores de riesgo; ya que en nuestro hospital se desconocen. Esta información puede anticipar factores de riesgo modificables e impactar de manera favorable en la progresión, estancia hospitalaria y desenlace de los pacientes, ya que las tasas de mortalidad en este tipo de infecciones se encuentran entre el 40 y 50%.<sup>1</sup>

## ANTECEDENTES

Las bacterias de la familiar *Enterobacteriaceae* son bacilos gran negativos que pertenecen al microbioma normal intestinal y están entre las causas más comunes de infecciones tales como pielonefritis, bacteriemia, neumonía, peritonitis, meningitis e infecciones asociadas a dispositivos invasivos; siendo por mucho *E. coli* el patógeno más importante para los humanos. Las enterobacterias se diseminan fácilmente y adquieren material genético de manera horizontal por medio de plásmidos y transposones, esta combinación ha resultado en enterobacterias con resistencia a múltiples antibióticos incluyendo los carbapenémicos.<sup>8,9</sup> Se define como enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) a las que presentan concentraciones mínimas inhibitorias (MIC)  $\geq 4$ mcg/ml para doripenem, meropenem o imipenem y para ertapenem  $\geq 2$ mcg/ml o si se documenta la producción de carbapenemasas.<sup>10</sup> Para enterobacterias intrínsecamente resistentes a imipenem (p.ej. *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*) se requiere una resistencia de un carbapenémico diferente.<sup>1</sup> Los fenotipos de resistencia a carbapenémicos tienen típicamente dos mecanismos principales: 1.- La producción de carbapenemasas 2.- La actividad de betalactamasas combinada con mutaciones en las porinas.<sup>9</sup> Las carbapenemasas pertenecen de acuerdo con la clasificación de Ambler a las clases A, B, y D. Los tipos A y D poseen un mecanismo de hidrólisis basado en serina mientras que las de clase B requieren 1 o 2 iones de zinc para poder degradar por actividad catalítica. Las porinas son canales hidrofílicos en la membrana de las bacterias Gram negativas que sirven al paso de nutrientes y otros componentes incluyendo los antibióticos, por lo tanto, los cambios en

el número o actividad de estas por medio de mutaciones específicas confieren resistencia a los carbapenémicos.<sup>8,11</sup>

La proporción de ERC productoras de carbapenemasas (ERC-PC) y las ERC no productoras de carbapenemasas (ERC-no PC) es variada, hay reportes del 25% en promedio para ERC-no PC y de 47% para ERC-PC. De las ERC-no PC las de mayor frecuencia son *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Citrobacter freundii*. La principal ERC-PC a nivel mundial es *K. pneumoniae* la cual se asocia a la producción de carbapenemasas clase A como KPC y otras de menor relevancia como SME y GES.<sup>2,12</sup> En segundo lugar algunas enterobacterias producen carbapenemasas clase B como NDM, y poco frecuentes VIM e IMP, por último las carbapenemasas clase D son las terceras en prevalencia a nivel mundial particularmente OXA-48.<sup>13</sup>

Los sitios de infección más frecuentes por ERC se describen en una revisión sistemática por Tischendorf *et. al.* que incluyó 10 estudios con 1,806 pacientes siendo la tasa de acumulada de infecciones en pacientes colonizados del 16.5% sin embargo hay un amplio rango entre estudios cayendo la mayoría en 7.6-44.4%; Se reportó además que la infección más frecuente fue la neumonía 50% seguido de las infecciones de tracto urinario 20%, bacteriemias 13.4% e infecciones de tejidos blandos incluidas sitio quirúrgico 7.1%.<sup>14</sup>

El incremento en el uso de carbapenémicos ha guiado su resistencia, reportando carbapenemasas tipo KPC en la mitad de las ERC. En algunos países europeos como Grecia, Italia y Rumania la prevalencia de ERC es igual o mayor al 50%, sin embargo, en la gran mayoría de países se mantiene menor al 1%.<sup>15</sup> En estados unidos de Norte

América Lodise *et. al.* analizó la prevalencia de resistencia a carbapenémicos en infecciones debidas a enterobacterias en 9 regiones geográficas, encontrando que de un total de 60,551 infecciones la prevalencia general de ERC fue del 2.3% (0.6-8.44%).<sup>16</sup>

El primer país en reportar ERC en Latinoamérica fue Colombia en 2005, encontrando cepas con producción de KPC en dos pacientes sin historia de viajes.<sup>17</sup> El primer caso se asoció a bacteriemia secundaria a neumonía nosocomial teniendo resistencia a Ertapenem, meropenem e imipenem por método de microdilución y fue solo sensible a aminoglucósidos. El segundo caso también mostro resistencia a los tres carbapenémicos teniendo susceptibilidad solo a fluoroquinolonas.<sup>18</sup> A partir de un incremento del 1% al 6% en las tasas de ERC en un periodo de 3 años en Colombia, se decidió caracterizar 235 enterobacterias en hospitales de tercer nivel en el 2009, de las cuales 104 (44.2%) fueron productores de carbapenemasas tipo KPC. Las especies aisladas fueron *K. pneumoniae* (82), *Enterobacter cloacae* (13), *Serratia marcescens* (4), *Escherichia coli* (2), *Klebsiella ornithinolytica* (2) y *Klebsiella oxytoca* (1).<sup>19</sup>

En Argentina, se reportó la primera cepa de KPC en *K. pneumoniae* en 2008, teniendo un repunte de casos en 2010 por lo que se estudio a 57 pacientes de diferentes hospitales en Buenos Aires argentina, de los cuales 32 aislados (56%) mostraron resistencia variable a carbapenémicos de acuerdo con las definiciones actuales.<sup>20</sup>

Brasil es otro país con alta prevalencia de ERC reportando tasas de *Klebsiella* spp. resistente a meropenem del 11.1%.<sup>17</sup> Andrade *et al.* Reporta 64 aislados resistentes a carbapenémicos en 6 hospitales de distintas regiones de Brasil, de los cuales fueron *K.*

*pneumoniae* (57), 5 *E. cloacae* (5), *S. marcescens* (1) y *Citrobacter freundii* (1). Siendo el principal mecanismo de resistencia la producción de KPC.<sup>21</sup>

En otro estudio de Castanheira *et al.* la prevalencia de ERC fue de 4.2% (70 aislados de 1684) durante el 2010 en 5 países de Latinoamérica (Colombia, Argentina, Brasil, Chile y México).<sup>22</sup> De los cuales el principal mecanismo de resistencia fue la producción de carbapenemasas tipo KPC en 56 de los aislados: *K. pneumoniae* (47), *Escherichia coli* (3), *Enterobacter cloacae* (4) y *Citrobacter freundii* (2). De los aislados restantes 2 produjeron VIM-23 y en 12 aislados fueron mecanismos diferentes a la producción de carbapenemasas.<sup>23</sup>

En México se han realizado algunos estudios de susceptibilidad. En 2009 Morfin *et al.* caracterizaron 120 aislados de *Klebsiella* spp. y 54 *Enterobacter cloacae* en hospitales de Guadalajara y Durango. El 4.6% (8 cepas, 6 *Klebsiella* spp. y 2 *Enterobacter cloacae*) mostraron concentraciones mínimas inhibitorias  $\geq 2$ mcg/ml para carbapenémicos. Tres aislados (1 *Klebsiella oxytoca* y 2 *Enterobacter cloacae*) fueron productores de metalobetalactamasas tipo VIM, en los que se detectó el gen *bla*<sub>VIM-2</sub> por PCR.<sup>24</sup>

Otro reporte en México de ERC fue realizado por Castanheira *et al.* donde se analizaron 110 aislados de enterobacterias de diversos hospitales en el 2008 encontrando 4 (3.6%) aislados de *Enterobacter cloacae* resistentes a carbapenémicos. Uno de ellos con detección de *bla*<sub>VIM-23</sub> con resistencia a todos los betalactámicos incluyendo carbapenémicos.<sup>25</sup>

Los resultados del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY en Latinoamérica del 2008 al 2010 Encontraron en México una resistencia de *E. coli* a imipenem del de 0.3%, no se encontró resistencia a meropenem. Para *Klebsiella* spp. la resistencia a imipenem fue del 2.3% y a meropenem del 0.8%. *Enterobacter* spp. mostro una resistencia a imipenem de 7.7% y a meropenem de 1.1%. Además de producción de metalobetalactamasas por los genes *bla*<sub>IMP-18</sub> y *bla*<sub>VIM-23</sub> en dos aislado de *K. oxytoca* y dos aislados de *E. cloacae*.<sup>26</sup>

Ponce de León *et al.* analizo aislados de infecciones de tracto urinario e intrabdominales en 4 hospitales mexicanos del 2009 al 2015. Se encontraron tasas de resistencia a ertapenem e imipenem en infecciones intrabdominales hasta del 4% para *E. coli* y *K. pneumoniae*, 20% para *Enterobacter cloacae*, 69% para *P. mirabilis*. 6% para *K. oxytoca*. La resistencia para ertapenem e imipenem en infecciones de tracto urinario fue hasta del 11% para *E. coli* y *K. pneumoniae*, 16% para *Enterobacter cloacae*, 100% para *P. mirabilis*. 33% para *K. oxytoca*.<sup>27</sup>

Los factores de riesgo descritos por Schwaber *et al.* para la adquisición de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos son un pobre estado funcional, estancia en unidad de cuidados intensivos y uso de antibióticos en particular fluoroquinolonas, siendo el aislamiento de este fenotipo un factor independiente para mortalidad.<sup>28</sup> En otro estudio de casos y controles Gasink *et al* encuentra una asociación de *K. pneumoniae* productora de KPC y la severidad de la enfermedad, así como el uso de cefalosporinas de amplio espectro y fluoroquinolonas. Además, se reporta que en las bacteriemias es menos común la producción de KPC y que la producción de estas es un factor de riesgo para la mortalidad.<sup>29</sup> Los carbapenémicos también se han asociado

a la adquisición de ERC, aumentando el riesgo 2.2 veces más en pacientes de unidades de cuidados intensivos.<sup>7</sup> Una exposición reciente a los antibióticos comprende a los 3 meses previos y es un factor de riesgo independiente, así como un predictor para el aislamiento de ERC colonizantes o causantes de infección.<sup>30</sup>

Otros factores de riesgo para colonización de ERC en pacientes durante su primera hospitalización son el uso de ventilación mecánica (OR 11.5), enfermedad pulmonar (OR 5.2), días de duración de antibiótico (OR 1.04) y prevalencia de ERC en la unidad donde fueron hospitalizados (OR 1.15).<sup>31</sup> Recientemente se han asociado como factores de riesgo, los días de estancia hospitalaria, en promedio 164 días y la alimentación enteral, así como en pacientes que ingresan al departamento de urgencias la hepatopatía y el contacto en el último año con los servicios de salud.<sup>32,33</sup> Además el índice de comorbilidad de Charlson (Índice  $\geq 3$ ) más un estado funcional de 2-4 medido por ECOG, es factor de riesgo independiente para la colonización o infección por ERC.<sup>34</sup> El trasplante de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas confiere un riesgo de 3.7 veces más de infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, siendo las infecciones más frecuentes bacteriemia, infección intrabdominal, infección de vías urinarias y ventriculitis.<sup>35</sup>

El riesgo de adquirir una infección sistémica en pacientes colonizados por CRE es del 47% a los 30 días del cultivo inicial y del 53% a los 90 días. Comparados con pacientes no colonizados hay un incremento de 10.8 veces más de adquirir una infección por ERC, y las infecciones reportadas en orden de frecuencia son neumonía, infección en sitios múltiples, tracto urinario, bacteriemias y tejidos blandos incluyendo sitio quirúrgico.<sup>14,36</sup>

En un estudio realizado por Villegas *et al.* donde participaron 7 países de Latinoamérica (Argentina, Colombia, Ecuador, Guatemala, México, Perú, Venezuela) en donde se incluyeron 255 pacientes con bacteriemias por enterobacterias el 21% fueron productoras de carbapenemasas, y los factores de riesgo asociados fueron la severidad de la bacteriemia (Pitt Score  $\geq 4$ ), ingreso a unidad de cuidados intensivos, antecedente de cirugía o inmunosupresión.<sup>37</sup>

En México, se estudiaron los factores de riesgo en un hospital de tercer nivel durante un brote de ERC. Torres-González *et al.* analizó 330 pacientes durante el periodo de enero-abril 2014. En el análisis multivariado se mostró una asociación de riesgo para colonización por ERC con el uso de carbapenémicos (OR 2.54, IC 95% 1.15-5.62), transferencia de otro hospital (OR 2.16, IC 95% 1.02-4.59), antecedente de infección con bacterias multi- drogo- resistentes (OR 2.81, IC 95% 1.47-5.36), neoplasia hematológica (OR 4.02, IC 95% 1.88-8.60), admisión en unidad de cuidados intensivos (OR 0.42, IC 95% 0.20-0.88); procedimiento invasivos como broncoscopia, endoscopia, cánula endotraqueal (OR 2.18, IC 95% 1.10-4.32), y compartir cuarto con pacientes colonizados por ERC (OR 3.0, IC 95% 1.43-6.31). Trece pacientes de 55 colonizados tuvieron una infección por ERC de las cuales fueron bacteriemia, infección de vías urinarias, neumonía e infección intrabdominal. Las bacterias aisladas fueron *E. coli* 40 aislados, *K. pneumoniae* 13 aislados, *E. cloacae* 2 aislados.<sup>38</sup>

## **JUSTIFICACION**

El propósito de esta investigación fue definir cuál es la prevalencia de las infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, así como identificar los factores de riesgo asociados a estas en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Esto con el fin de tener datos epidemiológicos locales sobre resistencia a carbapenémicos en enterobacterias y sus factores de riesgo; ya que en nuestro país no hay suficientes datos y en nuestro hospital se desconocen. Esta información puede anticipar en intervenciones posteriores, factores modificables e impactar de manera favorable en la progresión, estancia hospitalaria y desenlace de los pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Se sabe que en infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) la mortalidad alcanza tasas del 40 al 50% sobre todo en infecciones invasivas como bacteriemias.<sup>1</sup> El aislamiento de estas enterobacterias incrementa un 5.4 veces más el riesgo de muerte comparado con enterobacterias sensibles a carbapenémicos.<sup>28</sup> La producción de carbapenemasas tipo KPC, y la admisión previa en unidad de cuidados intensivos son también factores independientes asociados con un incremento en la mortalidad.<sup>29,36</sup> La mayoría de las muertes en bacteriemias por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas ocurren dentro de los primeros 14 días del inicio de la infección en pacientes que presentan choque séptico, tratamiento inicial inadecuado, enfermedad renal crónica, así como puntajes altos por APACHE II.<sup>39</sup> El control de la de

fuente de infección, así como un adecuado manejo de los antibióticos impactan favorablemente en la mortalidad.<sup>30,35</sup> En Latinoamérica los antibióticos más activos para el tratamiento de estas infecciones son la polimixina E, tigeciclina, y la amikacina.<sup>37</sup> Sin embargo, el tratamiento de elección para ERC cuando expresan resistencia a otros grupos de antibióticos sigue siendo las polimixinas, manteniendo una susceptibilidad mayor del 85% en los aislados clínicos, quedando pocas o ninguna opción de tratamiento para estas bacterias.<sup>40</sup> En la mayoría de los hospitales del sector público en nuestro país no se tiene acceso a este tratamiento y aunado a la elevada mortalidad, es necesario conocer e impactar en los factores de riesgo asociados en las infecciones por ERC en nuestra población. Por lo cual hacemos la siguiente pregunta de investigación. ¿Cuál es la prevalencia de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos y los factores de riesgo asociados en el Hospital de especialidades centro Médico nacional Siglo XXI?

### **OBJETIVO GENERAL**

Estimar la prevalencia de infecciones por enterobacterias resistente a carbapenémicos, y los factores de riesgo asociados en el Hospital de especialidades centro Médico nacional Siglo XXI

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Definir factores de riesgo en la población de estudio.
2. Calcular la prevalencia de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
3. Describir el tipo de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
4. Identificar los microorganismos específicos asociados a estas infecciones.

**HIPÓTESIS ALTERNA:**

La prevalencia de infecciones por enterobacterias resistente a carbapenémicos será menor al 4.2% similar a la reportada en la literatura.

**HIPÓTESIS NULA:**

La prevalencia de infecciones por enterobacterias resistente a carbapenémicos será mayor al 4.2% diferente a la reportada en la literatura.

## **METODOLOGÍA**

### **Recursos Humanos**

- Médico infectólogo adscrito al Hospital de Especialidades, centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Químico farmacobiólogo/Microbiólogo adscrito al laboratorio central área de bacteriología al Hospital de Especialidades, centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Médico residente de segundo año de la especialidad de infectología.

### **Recursos materiales**

- Equipo automatizado para la identificación microbiológica y pruebas de sensibilidad a antimicrobianos; VITEK® 2.
- Formatos de recolección de información (Hoja de recolección de datos)
- Expediente clínico
- Consultorio medico
- Computadora personal.

## **Diseño de estudio**

Casos y controles 1:1, observacional y analítico.

## **Lugar de estudio**

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez CMN SIGLO XXI. Servicio de Infectología.

## **Periodo de estudio**

Comprendido entre enero 2018 y diciembre del 2018.

## **Universo del estudio**

Pacientes hospitalizados mayores de 18 años, con cuadro infeccioso asociado a aislamiento microbiológico de enterobacterias resistentes a carbapenémicos en sangre, orina o secreciones; pertenecientes a la UMAE Hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez CMN SIGLO XXI.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

- Todo aquel paciente hospitalizado mayor de 18 años, con cuadro infeccioso. Los criterios para el diagnóstico de infección fueron la presencia de signos y síntomas clínicos de infección en determinada área anatómica, aparato o sistema de acuerdo con expediente clínico.

- Aislamiento microbiológico de enterobacterias resistentes a ertapenem, imipenem y meropenem en sangre, orina, heces, líquidos o secreciones corporales, otras muestras clínicas. La determinación de enterobacterias por genero y especie, así como la resistencia a carbapenémicos se realizará por medio del sistema VITEK®2.
- Pacientes con expediente clínico existente al momento del estudio.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes sin criterios de infección o con sospecha de colonización por enterobacterias.
- Pacientes con aislamiento de enterobacterias susceptibles a por lo menos un tipo de carbapenémico.
- Pacientes sin expediente clínico o datos insuficientes en este.

#### **Variables**

##### **Independientes/cualitativas**

- Sexo
- Comorbilidades (Enfermedad pulmonar, Enfermedad renal, Enfermedad Hepática, Diabetes, Inmunosupresión)
- Hospitalización previa en los últimos 6 meses.
- Uso de antibióticos en los últimos 3 meses.

- Servicio tratante (Medicina Interna, Nefrología, Hematología, Gastrocirugía, Neurocirugía, Urología, Otros).
- Sonda enteral
- Catéter venoso central
- Sonda Urinaria
- Cánula endotraqueal
- Ingreso a unidad de cuidados intensivos
- Tipo de infección (Neumonía, bacteriemia, infección de tracto urinario, infección abdominal, otros)
- Tipo de cultivo
- Enterobacteria aislada resistente a carbapenémicos

### **Independientes/cuantitativas**

- Edad
- Días de estancia hospitalaria
- Días de asistencia mecánica ventilatoria

## Desarrollo del estudio

1. A partir del registro de los aislamientos microbiológicos en el sistema VITEK®2 de la UMAE Hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez CMN SIGLO XXI, se eligieron los correspondientes a enterobacterias en el periodo de un año y se obtuvieron los pacientes.
2. Una vez seleccionados los sujetos de estudio, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.
3. Se revisó su expediente y se recabaron los datos clínicos para diagnóstico de infección, así como el sitio de esta y las variables ya mencionadas.
4. Se recolectaron los datos del género o especie de las enterobacterias resistentes a carbapenémicos correspondientes a cada paciente incluido.
5. Para la selección de los controles se seleccionó por cada caso incluido de enterobacterias resistentes a carbapenémicos 1 controles con aislamiento microbiológico de enterobacterias susceptibles a ertapenem, imipenem y meropenem en sangre, orina, heces, líquidos, secreciones corporales u otras muestras clínicas. Se recabaron también en los controles los datos clínicos para diagnóstico de infección, así como el sitio de esta y las variables ya mencionadas.
6. La recolección de los datos se realizó en las cédulas de acopio a partir de la revisión del expediente clínico y de los registros del sistema VITEK®2.
7. Los datos de las cédulas de acopio se capturaron en una base de datos electrónica la cual será analizado a través del programa SPSS.

## **Análisis estadístico**

Para el análisis y presentación de las variables cuantitativas discretas se utilizó un análisis descriptivo donde los datos se expresan como media y desviación estándar. Las variables cualitativas dicotómicas se describen como frecuencias y porcentajes. Para demostrar diferencia se utilizó U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas ya que no siguieron una distribución normal, se utilizó  $\chi^2$  para las variables cualitativas dicotómicas. El procesamiento de la información se realizará con el paquete estadístico SPSS versión 20.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La presente investigación se apegará a las disposiciones contempladas en la Ley General de Salud en materia de investigación de salud, donde indica que en todo ser humano que sea sometido a un estudio deberá prevalecer, el criterio de respeto a la dignidad y la protección de sus derechos y bienestar y previa autorización por el comité local de investigación.

Se considera una investigación sin riesgo porque no se realizó ninguna intervención que afecte la integridad y privacidad de los participantes. Al ser un estudio retrospectivo que requiere sólo de recolección de datos del expediente, no se realizó ningún procedimiento.

-El presente estudio ayudo a: 1) reconocer los factores de riesgo de los pacientes para adquirir infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos durante su hospitalización, 2) describir la prevalencia de las infecciones por estas enterobacterias y el tipo de estas. No existe riesgo alguno en el estudio y expone un alto beneficio para la sociedad y para el Instituto Mexicano del Seguro Social dadas las acciones preventivas que se pueden tomar con los resultados, esperando un impacto positivo en la morbilidad y mortalidad de la población.

- Para garantizar la confidencialidad de la información, la recolección de datos se realizó con números seriados que no tienen relación con cualquier tipo de identificador de la muestra.

Los puntos anteriores son acordes con el Título Segundo, Capítulo 1 de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Art 13, Art 14 fracción I,III,V, Art 16, 17, fracción I, Art. 18, 20, 21 fracción I,IV, V, VI,VII. Art. 22

## RESULTADOS

Se obtuvieron 1865 aislamientos microbiológicos del en el sistema VITEK®2 correspondientes a enterobacterias, de las cuales 55 cumplían con la definición de enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Se excluyeron 9 resultados, 5 por que pertenecían al mismo paciente, 3 por que no cumplieron los criterios de inclusión y 1 por sospecha de contaminación, quedando un total de 46 casos. La prevalencia calculada de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos fue del 2.5%.

El servicio en el que se encontró con mayor frecuencia estas infecciones fue el de gastrocirugía con un total de 15 casos correspondiente al 32.6% del total. El resto de los servicios se describen en la tabla 1.

**Tabla 1. Frecuencia de Infecciones por servicio tratante.**

Servicio Tratante	Numero de infecciones (%)
Gastrocirugía	15 (32.6)
Nefrología	9 (19.6)
Hematología	6 (13)
Medicina Interna	5 (10.9)
Neurocirugía	3 (6.5)
Neurología	2 (4.3)
Cirugía de Colon y Recto	2 (4.3)
Unidad de Cuidados Intensivos	1 (2.2)
Dermatología	1 (2.2)
Cirugía Maxilo Facial	1 (2.2)
Reumatología	1 (2.2)
Total	46 (100)

En la Tabla 2. Se describe la frecuencia de las diferentes infecciones, siendo la infección de tracto urinario la más frecuente con un 37% de los casos seguida de las infecciones abdominales 30.4% y las neumonías 15.2%.

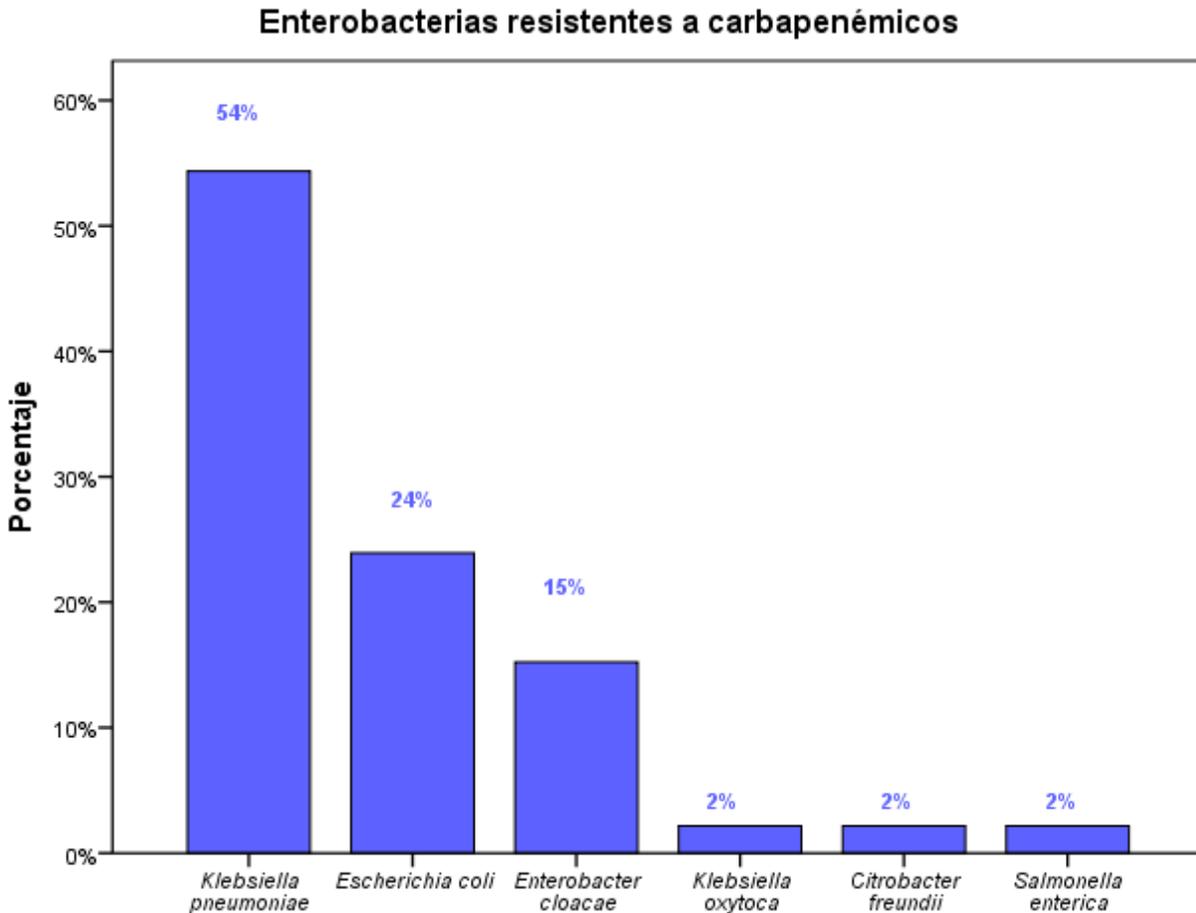
**Tabla 2. Frecuencia por tipo de infección.**

Tipo de Infección	Casos (%)
Infección de Tracto Urinario	17 (37)
Infección Abdominal	14 (30.4)
Neumonía	7 (15.2)
Bacteriemia	3 (6.5)
Infección de Tejidos Blandos	3 (6.5)
Ventriculitis	1 (2.2)
Osteomielitis	1 (2.2)
Total	46 (100)

Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* con un 54%, *Escherichia coli* con un 24% y con un 15% de los casos *Enterobacter cloacae*.

Se presentó solo un caso respectivamente de *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca* y *Salmonella entérica* resistentes a carbapenémicos. Grafica 1.

**Grafica 1. Frecuencia por tipo de bacteria.**



En la tabla 3 se muestran las características de los pacientes y el análisis univariado. De los 46 casos asociados infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos se excluyeron 4 pacientes ya que no contaban con información suficiente en el expediente clínico quedando un total de 42 casos. Se incluyeron de manera aleatoria y de la misma población 42 controles con aislamiento de enterobacterias sensibles a carbapenémicos. En el grupo de los casos el porcentaje de mujeres y hombres fue del 42.9% (N=18) y 57.1% (N=24) respectivamente, mientras que en el grupo de los controles fue del 52.4% (N=22) y 47.6% (N=20) sin existir una diferencia significativa entre estos (p=0.38).

**Tabla 3. Características de los pacientes y el análisis univariado.**

Características de los pacientes	Casos N 42 (%)	Controles N 42 (%)	OR [IC 95%]	Valor de P
Sexo			0.68 [0.28-1.61]	0.38
Femenino	18 (42.9)	22 (52.4)		
Masculino	24 (57.1)	20 (47.6)		
Edad				
Media	50.05	48.52	3.8 [-6.1-9.1]	0.72
Comorbilidades				
Enfermedad Pulmonar	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0.31
Enfermedad Renal	7 (16.7)	8 (19)	0.85 [0.27-2.6]	0.77
Enfermedad hepática	2 (4.8)	4 (9.5)	0.47 [0.82-2.74]	0.71
Diabetes Mellitus	6 (14.3)	8 (19)	0.70 [0.22-2.25]	0.34
Inmunosupresión	18 (42.9)	11 (26.2)	2.11 [0.84-5.30]	0.11
Hospitalización previa en los últimos 6 meses	21 (50)	8 (19)	4.25[1.59-11.31]	<b>0.003*</b>
Uso de Antibióticos en los últimos 3 meses	39 (92.9)	14 (33.3)	26 [6.8-99.1]	<b>&lt;0.05*</b>
Sonda enteral	27 (64.3)	12 (28.6)	4.5 [1.7-11.2]	<b>0.01*</b>
Catéter venoso central	40 (95.2)	31 (73.8)	7.09 [1.4-34.3]	<b>0.007*</b>
Sonda urinaria	30 (71.4)	21 (50)	2.5 [1.0-6.1]	<b>0.04*</b>
Cánula endotraqueal	24 (57.1)	15 (35.7)	2.4 [0.99-5.7]	<b>0.04*</b>
Ingreso a UCI	27 (64.3)	12 (28.6)	4.5 [1.7-11.2]	<b>0.001*</b>
Días de estancia hospitalaria				
Media	75.67	35.52	40.1 [11-68.9]	<b>0.01*</b>
Días de asistencia mecánica ventilatoria				
Media	5.93	2.90	3.02 [0.09-5.9]	<b>0.039*</b>

\* p < 0.05

La edad promedio de los casos fue del 50.05 y la de los controles del 48.52, sin mostrar una diferencia significativa ( $p=0.72$ ). Dentro de las comorbilidades la de mayor frecuencia fue la inmunosupresión con un 42.9%(N=18) en los casos y 26.2%(N=11) en los controles, le siguieron la enfermedad renal 16.7(N=7) y 19(N=8); Enfermedad hepática 4.8% (N=2) y 9.5% (N=4). Por último la enfermedad pulmonar solo se presentó en un paciente de los casos. Ninguna comorbilidad demostró una diferencia significativa. Las características de los pacientes en las que se observó una diferencia y una asociación de riesgo fueron la Hospitalización previa en los últimos 6 meses OR 4.25 [IC 95%1.59-11.31] ( $p=0.003$ ); Uso de antibióticos en los últimos 3 meses OR 26 [IC 95%6.8-99.1] ( $p<0.05$ ); Sonda enteral OR 4.5 [IC 95%1.7-11.2] ( $p<0.01$ ); Catéter venoso central OR 7.09 [IC 95%1.4-34.3] ( $p<0.007$ ); Sonda Urinaria OR 2.5 [IC 95%1.0-6.1] ( $p=0.04$ );Cánula endotraqueal OR 2.4 [IC 95%0.9-5.7] ( $p<0.004$ ); Ingreso a UCI OR 4.5 [IC 95%1.7-11.2] ( $p<0.003$ ); Días de estancia hospitalaria OR 40.1 [IC 95%11-68.9] ( $p=0.01$ ) y Días de asistencia mecánica ventilatoria OR 3.02 [IC 95%0.09-5.9] ( $p=0.039$ ).

Con respecto al uso de antibióticos en los últimos 3 meses, hubo una diferencia significativa en el grupo de las cefalosporinas OR 16 [IC 95% 2-133] ( $p=0.001$ ) y carbapenémicos OR 20.5 [IC 95% 2.5-164] ( $p<0.05$ ). No usar antibióticos en los 3 meses previos resulto como factor protector OR 0.031 [IC 95% 0.008-0.11] ( $p<0.05$ ). Tabla 4.

**Tabla 4. Análisis por grupo de antibióticos.**

<b>Antibióticos usados en los últimos 3 meses</b>	<b>Casos N 42 (%)</b>	<b>Controles N 42 (%)</b>	<b>OR [IC 95%]</b>	<b>Valor de P</b>
Penicilinas	2 (4.8)	3 (7.1)	0.65 [0.10-4.1]	0.64
Cefalosporinas	12 (28.6)	1 (2.4)	16 [2.0-133]	<b>0.001*</b>
Quinolonas	10 (23.8)	7 (16.7)	1.56 [0.53-4.5]	0.41
Carbapenémicos	14 (33.3)	1 (2.4)	20.5 [2.5-164]	<b>&lt;0.05*</b>
Ninguno	3 (7.1)	30 (71.4)	0.031 [0.008-0.119]	<b>&lt;0.05*</b>

Se realizó un análisis multivariado por regresión logística para las variables independientes que se mostraron como factores de riesgo. En los resultados de este análisis se conservó la asociación de riesgo para el uso de antibióticos en los últimos 3 meses OR 5.6 [IC 95% 1.9-16.4] ( $p=0.002$ ); Cefalosporinas OR 0.016 [IC 95% 0.001-0.39] ( $p=0.012$ ); Sonda enteral OR 0.009 [IC 95% 0-0.31] ( $p=0.009$ ); Catéter venoso central OR 0.05 [IC 95% 0.003-0.75] ( $p=0.03$ ) y Sonda urinaria OR 18.1 [IC 95% 1.22-2.67] ( $p=0.03$ ). Tabla 5.

**Tabla 5. Análisis multivariado de factores de riesgo.**

<b>Características de los pacientes</b>	<b>OR [IC 95%]</b>	<b>Valor de P</b>
Hospitalización previa en los últimos 6 meses	0.37 [0.57-2.5]	0.31
Uso de Antibióticos en los últimos 3 meses	5.6 [1.9-16.4]	<b>0.002*</b>
Cefalosporinas	0.016 [0.001-0.39]	<b>0.012*</b>
Carbapenémicos	1.74 [0.02-116]	0.79
Sonda enteral	0.009 [0-0.31]	<b>0.009*</b>
Catéter venoso central	0.05 [0.003-0.75]	<b>0.03*</b>
Sonda urinaria	18.1 [1.22-267]	<b>0.03*</b>
Cánula endotraqueal	0.94 [0.39-22.5]	0.97
Ingreso a UCI	0.57 [0.043-7.7]	0.67
Días de estancia hospitalaria	1.0 [0.9-1.0]	0.54
Días de asistencia mecánica ventilatoria	0.9 [0.8-1.1]	0.94

\*  $p < 0.05$

## DISCUSION

Con respecto a las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* con un 54% de los aislados, *Escherichia coli* con un 24% y con un 15% *Enterobacter cloacae*. Se presentó solo un caso de *Citrobacter freundii* 2%, *Klebsiella oxytoca* 2% y *Salmonella entérica* 2% resistentes a carbapenémicos. Los agentes etiológicos reportados por algunos autores son similares a los encontrados en este estudio, teniendo a *Klebsiella pneumoniae* en 47% y *Escherichia coli* en 25% de los aislados. *Enterobacter spp.* y *Citrobacter freundii* se reportan con una frecuencia más variable.<sup>2,12</sup>

El tipo de infecciones encontradas fueron la infección de tracto urinario en primer lugar con un 37%, seguidas por las infecciones abdominales 30.4%, las neumonías 15.2% y las bacteriemias 6.5%. Contrastando estos resultados con el resto del mundo se obtienen los mismos sitios de infección, aunque con diferente frecuencia: Neumonía en el 50% de los casos seguido de las infecciones de tracto urinario 20%, bacteriemias 13.4% e infecciones de tejidos blandos incluidas sitio quirúrgico 7.1%.<sup>14</sup>

La prevalencia de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) observada en este estudio fue del 2.5%, que resulta menor con respecto a la reportada en Latinoamérica (4.2%), y dentro de los rangos en la reportada en México (0.3-7.7%).<sup>22, 26</sup>

A pesar de que este estudio fue diseñado para investigar los factores de riesgo en las infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, los cuales fueron el uso de antibióticos en los últimos 3 meses OR 5.6 [IC 95% 1.9-16.4] (p=0.002); Uso de

Cefalosporinas OR 0.016 [IC 95% 0.001-0.39] ( $p=0.012$ ); Sonda enteral OR 0.009 [IC 95% 0-0.31] ( $p=0.009$ ); Catéter venoso central OR 0.05 [IC 95% 0.003-0.75] ( $p=0.03$ ) y Sonda urinaria OR 18.1 [IC 95% 1.22-2.67] ( $p=0.03$ ) se han asociaron los mismos factores de riesgo para colonización previamente reportados en México: Uso de antibióticos y procedimiento invasivos como broncoscopia, endoscopia, cánula endotraqueal entre otros.<sup>38</sup>

Esta investigación sienta las basases para la caracterización molecular de los mecanismos de resistencia en este tipo de bacterias, que tendría impacto en la toma de decisiones terapéuticas. Además, se identificaron los factores de riesgo asociados a la infección potencialmente prevenibles. A pesar de que se tomó el 91.3% de infecciones identificadas para el grupo de los controles, el estudio tiene un bajo poder estadístico dado el diseño 1:1 de los casos y controles, sin embargo, puede aumentarse la muestra de estos últimos para mejorar la significancia de los resultados. Por último, este estudio tiene gran valor para nuestro hospital ya que es el primero en esta materia realizado y deja la oportunidad para futuras investigaciones.

## CONCLUSIONES.

1. La prevalencia de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos fue de 2.5% similar a la reportada en la literatura.
2. Los factores de riesgo asociados a infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos fueron el uso de cefalosporinas en los 3 meses previos, el tener catéter venoso central, sonda enteral y sonda urinaria.
3. El tipo de infecciones más frecuentes fueron la infección de tracto urinario, las infecciones abdominales y la neumonía.
4. Las bacterias encontradas mas frecuentemente con resistencia a carbapenémicos fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*.

## Definición operacional de las variables

Variables	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Fuente	Instrumento
Edad	Periodo de tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento y se divide en cuatro periodos infancia, adolescencia o juventud, madurez y senectud.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la recolección de datos	Cuantitativa	Discreta Años	Expediente clínico	Cédula de acopio
Sexo	El termino sexo se deriva de las características biológicamente determinadas, relativamente invariables del hombre y la mujer	Condición hombre o mujer.	Cualitativa	Nominal Hombre Mujer	Expediente Clínico	Cédula de acopio
Comorbilidades	Entidades clínicas patológicas que padece un individuo a la par de una	Enfermedades o estado patológico previo documentado en el	Cualitativa	Dicotómica Si No	Expediente Clínico	Cédula de acopio

	enfermedad en protocolo de estudio o tratamiento.	momento de la recolección de datos, tales como: Enfermedad pulmonar, Enfermedad renal, Enfermedad Hepática, Diabetes, Inmunosupresión.				
--	---	---	--	--	--	--

<b>Variables</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Fuente</b>	<b>Instrumento</b>
Hospitalización previa en los últimos 6 meses	Atención de padecimientos que no pueden ser manejados de manera ambulatoria por el personal médico, comprendidos en un periodo de 6 meses previos.	Ingreso a cualquier unidad médica con estancia mayor de 48 horas en los 6 meses previos a la hospitalización actual.	Cualitativa	Dicotómica Si No	Expediente Clínico	Cédula de acopio
Uso de antibióticos en los últimos 3 meses	Aplicación de sustancias o compuestos químicos capaces de matar o detener el desarrollo de microorganismos susceptibles. Comprendido en un periodo de 3 meses previos.	Administración oral o parenteral de agentes bactericidas o bacteriostáticos durante la hospitalización actual y hasta 3 meses atrás, tales como penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfas, carbapenémicos, aminoglucósidos, y otros.	Cualitativa	Dicotómica Si No	Expediente Clínico	Cédula de acopio

Servicio tratante	Conjunto de recursos en salud humanos y materiales, especializados en atender necesidades específicas de determinada enfermedad.	Área médica responsable del manejo intrahospitalario del paciente y se divide por especialidades como medicina interna, nefrología, hematología, gastrocirugía, neurocirugía, urología, Otros.	Cualitativa	Nominal  Medicina interna Nefrología Hematología Gastrocirugía Neurocirugía Urología Otros	Expediente Clínico	Cédula de acopio
Sonda gastrointestinal	Dispositivo tubular colocado por boca o nariz hacia el estómago o el intestino con fines terapéuticos.	Cateterización vía nasal u oral del estómago y/o intestino	Cualitativa	Dicotómica  Si  No	Expediente Clínico	Cédula de acopio
Catéter venoso central	Dispositivo tubular colocado de manera intravenoso yugular o subclavia hacia el corazón con fines terapéuticos	Acceso por dispositivo venoso vascular yugular o subclavio.	Cualitativa	Dicotómica  Si  No	Expediente Clínico	Cédula de acopio

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN</b> <b>CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>FUENTE</b>	<b>INSTRUMENTO</b>
Sonda Urinaria	Dispositivo tubular colocado por uretra o percutáneo hacia la vejiga con fines terapéuticos.	Cateterización vesical	Cualitativa	Dicotómica Si No	Expediente Clínico	Cédula de acopio
Cánula endotraqueal	Dispositivo tubular colocado en la tráquea por medio de la boca o percutáneo con fines terapéuticos	Permeación de la tráquea por medio de dispositivo	Cualitativa	Dicotómica Si No	Expediente Clínico	Cédula de acopio

<b>VARIABLES</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Fuente</b>	<b>Instrumento</b>
Ingreso a unidad de cuidados intensivos	Traslado de un paciente de un área intrahospitalaria a un área de cuidados intensivos.	Estancia en unidad de cuidados intensivos.	Cualitativa	Dicotómica Si No	Expediente Clínico	Cédula de acopio
Tipo de infección	Presencia de microorganismos patógenos en un sitio anatómico, aparato o sistema con respuesta inmunológica e inflamatoria local o sistémica.	Signos y síntomas diagnósticos en las siguientes infecciones: Neumonía, bacteriemia, infección de tracto urinario, infección abdominal, otros.	Cualitativa	Dicotómica Si No	Expediente Clínico	Cédula de acopio
Tipo de Cultivo	Muestra clínica tomada de sangre, orina, heces, líquidos, secreciones corporales u otros sitios con la finalidad de identificar crecimiento de microorganismos	Hemocultivo urocultivo coprocultivo cultivos de líquidos estériles Cultivos de secreciones. Otros cultivos	Cualitativa	Dicotómica Si No	Sistema automatizado VITEK®2	Cédula de acopio

	causantes de enfermedad.					
Enterobacteria aislada resistente a carbapenémico	Resistencia de un microorganismo de la familia Enterobacteriaceae a imipenem, meropenem, doripenem o ertapenem; aislado en cualquier muestra clínica por técnicas de laboratorio.	Cultivo positivo para enterobacterias resistente a carbapenémicos en sangre, orina, heces, líquidos o secreciones corporales, otras muestras clínicas.	Cualitativa	<p>Nominal</p> <p><i>Citrobacter freundii</i>, <i>Citrobacter koseri</i></p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i>, <i>Enterobacter cloacae</i></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Salmonella enterica</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p>	Sistema automatizado VITEK®2	Cédula de acopio

				<i>Shigella sonnei,</i> <i>Shigella flexneri</i>  <i>Yersinia pestis,</i> <i>Yersinia</i> <i>enterocolitica,</i>  <i>Yersinia</i> <i>pseudotuberculosis</i>		
--	--	--	--	---	--	--

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN</b> <b>CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>FUENTE</b>	<b>INSTRUMENTO</b>
Tratamiento	Conjunto de medios higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos u otros prescrito por un titulado en medicina con finalidad curativa o paliativa.	Antibióticos administrados para tratar la infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, tales como colistina, trimetoprima/sulfametoxazol, aminoglucósidos, tigeciclina, quinolonas.	Cualitativa	Dicotómica Si No	Expediente Clínico	Cédula de acopio
Días de estancia hospitalaria	Periodo de tiempo que el paciente permaneció en atención médica intrahospitalaria hasta su salida o defunción.	Cantidad de días desde el ingreso hospitalario hasta el egreso.	Cuantitativa	Discreta Días	Expediente Clínico	Cédula de acopio
Días de asistencia mecánica ventilatoria	Periodo de tiempo que el paciente permaneció conectado a un sistema de soporte mecánico para respirar.	Cantidad de días con ventilación mecánica.	Cuantitativa	Discreta Días	Expediente Clínico	Cédula de acopio

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. CDC. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)—November 2015 update CRE toolkit. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2015. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>
2. Guh AY, Bulens SN, Mu Y, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012-2013. *JAMA*. 2015;314(14):1479–1487.
3. Yoo JH. The Infinity War: How to Cope with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Korean Med Sci*. 2018 Oct;33(40): e255.
4. Potter RF, D'Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug Resist Updat*. 2016 Nov; 29:30-46.
5. Marchenay P, Blasco G, Navellou JC. et al. Acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit: predictors and molecular epidemiology. *Med Mal Infect*. 2015 Jan-Feb;45(1-2):34-40.
6. Epstein L, Hunter JC, Arwady MA. et al. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing carbapenem-resistant *Escherichia coli* associated with exposure to duodenoscopes. *JAMA*. 2014 Oct 8;312(14):1447-55.
7. Kiddee A, Assawatheptawee K, Na-Udom A. et al. Risk Factors for Gastrointestinal Colonization and Acquisition of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria among Patients in Intensive Care Units in Thailand. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jul 27;62(8).
8. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med*. 2012 May;18(5):263-72.
9. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*. 2017 Feb 15;215(suppl\_1): S28-S36.
10. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *J Clin Microbiol*. 2018 Oct 25;56(11). pii: e01140-18.
11. Bonomo RA, Burd EM, Conly J. et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clin Infect Dis*. 2018 Apr 3;66(8):1290-1297.
12. Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD. et al. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(1):95-108.
13. Kelly AM, Mathema B, Larson EL. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Aug;50(2):127-134.

14. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2016 May 1;44(5):539-43.
15. Wilson H, Török ME. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Microb Genom*. 2018 jul;4(7).
16. Lodise T, Ye MJ, Zhao Q. Prevalence of Invasive Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae among Adult Patients in U.S. Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 jul 25;61(8). pii: e00228-17.
17. Maya JJ, Ruiz SJ, Blanco VM. et al. Current status of carbapenemases in Latin America. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 jul;11(7):657-67.
18. Villegas MV, Lolans K, Correa A. et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Aug;50(8):2880-2.
19. Mojica MF, Correa A, Vargas DA. et al. Molecular correlates of the spread of KPC-producing Enterobacteriaceae in Colombia. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Sep;40(3):277-9.
20. Cejas D, Fernandez Canigia L, Nastro M. et al. Hyperendemic clone of KPC producing *Klebsiella pneumoniae* ST 258 in Buenos Aires hospitals. *Infect Genet Evol*. 2012 Apr;12(3):499-501.
21. Andrade LN, Curiao T, Ferreira JC. et al. Dissemination of blaKPC-2 by the spread of *Klebsiella pneumoniae* clonal complex 258 clones (ST258, ST11, ST437) and plasmids (IncFII, IncN, IncL/M) among Enterobacteriaceae species in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 jul;55(7):3579-83.
22. Castanheira M, Mendes RE, Woosley LN. et al. Trends in carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. from Europe and the Americas: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2007-09). *J Antimicrob Chemother*. 2011 jun;66(6):1409-11.
23. Castanheira M, Costello AJ, Deshpande LM. et al. Expansion of clonal complex 258 KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Latin American hospitals: report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar;56(3):1668-9; author reply 1670-1.
24. Morfin-Otero R, Rodriguez-Noriega E, Deshpande LM. et al. Dissemination of a bla (VIM-2)-carrying integron among Enterobacteriaceae species in Mexico: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Microb Drug Resist*. 2009 Mar;15(1):33-5.
25. Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE. et al. Comment on: role of changes in the L3 loop of the active site in the evolution of enzymatic activity of VIM-type metallo- $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Mar;66(3):684-5; author reply 686.

26. Gales AC, Castanheira M, Jones RN. et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Aug;73(4):354-60.
27. Ponce-de-Leon A, Rodríguez-Noriega E, Morfín-Otero R. et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary-tract infections in Mexico from 2009 to 2015: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *PLoS One*. 2018 Jun 21;13(6): e0198621.
28. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S. et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Mar;52(3):1028-33.
29. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. et al. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Dec;30(12):1180-5.
30. Marchaim D, Chopra T, Bhargava A. et al. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Aug;33(8):817-30.
31. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S. et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Aug;34(8):809-17.
32. Yamamoto N, Asada R, Kawahara R. et al. Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients in Japan. *J Hosp Infect*. 2017 Nov;97(3):212-217.
33. Salomão MC, Guimarães T, Duailibi DF. et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients admitted to the emergency department: prevalence, risk factors, and acquisition rate. *J Hosp Infect*. 2017 Nov;97(3):241-246.
34. Asai N, Sakanashi D, Suematsu H. et al. The epidemiology and risk factor of carbapenem-resistant enterobacteriaceae colonization and infections: Case control study in a single institute in Japan. *J Infect Chemother*. 2018 Jul;24(7):505-509.
35. Patel G, Huprikar S, Factor SH. et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Dec;29(12):1099-106.
36. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A. et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One*. 2017 Oct 12;12(10): e0186195.
37. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K. et al. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-

Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. PLoS One. 2016 Apr 22;11(4): e0154092.

38. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD. et al. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. PLoS One. 2015 oct 2;10(10): e0139883.
39. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG. et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother. 2015 jul;70(7):2133-43.
40. Bulman ZP, Satlin MJ, Chen L. et al. New polymyxin B dosing strategies to fortify old allies in the war against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Mar 24;61(4). pii: e02023-16.