



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK
FREUND"

TESIS

**FACTORES DE RIESGO Y CARACTERIZACIÓN
MOLECULAR EN UN BROTE DE *Klebsiella
pneumoniae* PRODUCTORA DE
CARBAPENEMASAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA FLORES CASAS

TUTORES:

DRA. YAZMIN DEL CARMEN FUENTES PACHECO
DRA. MARIA GUADALUPE MIRANDA NOVALES



Ciudad de México, Febrero 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INVESTIGADORES

Dra. Gabriela Flores Casas
Residente de segundo año de Infectología pediátrica
871 1065354
floresgabriela0790@gmail.com

Dra. Yazmín del Carmen Fuentes Pacheco
55 27280454
yazmin_fuentes@hotmail.com

Dra. María Guadalupe Miranda Novales
56276900 Ext: 21071
guadalupe.mirandan@imss.gob.mx



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3603.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 042
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121

FECHA Jueves, 08 de octubre de 2020

Dra. yazmin del carmen fuentes pacheco

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **FACTORES DE RIESGO Y CARACTERIZACIÓN MOLECULAR EN UN BROTE DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN** que sometió 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 **APROBADO**

Número de Registro Institucional
R-2020-3603-052

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, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Cárdenas Cárdenas
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

INDICE	
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACIÓN	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
OBJETIVOS	18
General	18
Específicos.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
Diseño del estudio	19
Lugar donde se realizó el estudio.....	19
Universo de Estudio.....	19
Criterios de inclusión.....	19
Criterios de No inclusión	19
Criterios de Exclusión	19
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	20
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
ASPECTOS ÉTICOS	25
Confidencialidad y privacidad	25
RESULTADOS	26
Evolución del brote	26
Casos y controles	27
Tipificación de los aislamientos	32
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	43

RESUMEN

Introducción: *Klebsiella pneumoniae* se encuentra entre las 8 causas más importantes de infecciones nosocomiales en países desarrollados. En 2016, la OMS situó a las Enterobacterias resistentes a carbapenémicos como Prioridad 1 para dirigir el desarrollo de nuevos medicamentos. En México en 2018, se reportó por primera vez aislamiento de Enterobacterias productoras de Carbapenemasas en pacientes pediátricos, encontrando con mayor frecuencia a NDM-1, la mayoría de los pacientes cursaban con patología de base y todos los pacientes habían recibido al menos un antimicrobiano, el promedio de hospitalización fue de 41 días.

Objetivos: Identificar los factores de riesgo y las características moleculares en un brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes pediátricos en un Hospital de Tercer nivel de atención.

Material y métodos: Diseño del estudio: Casos y controles. Se incluyeron pacientes con aislamiento de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en muestra biológica, se tomaron 2 controles por cada caso, los cuales fueron *K. pneumoniae* no productora de carbapenemasa. Se identificaron las características demográficas de todos los pacientes a partir del expediente clínico. Se incluyeron variables como estancia hospitalaria, estancia previa en terapia intensiva, ventilación mecánica, portar catéter central, sonda naso gástrica o vesical, número de cirugías y administración previa de antibióticos. A las cepas se les realizó prueba Rapidec CarbaNP de BioMeriúx y tipificación por electroforesis en gel por campos pulsados.

Análisis estadístico: se realizó análisis univariado de los factores de riesgo.

Resultados: Se incluyeron 27 pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas y 54 controles. Se realizó análisis univariado, las variables que tuvieron diferencia estadísticamente significativa fueron: más de 15 días de estancia hospitalaria con un OR de 1.41 (IC 95%1.08-1.88, $p= 0.027$), haber tenido 3 cirugías o más con un OR de 1.67 (IC 0.89-3.11, $p=0.038$), presencia de sonda vesical con un OR de 3.45 (IC 1.31-9.06, $p= 0.01$), uso de amikacina con un OR 4.08 (IC 1.34-12.37, $p= 0.010$), uso de ciprofloxacino con un OR de 12.04 (IC 1.33-109.12, $p = 0.014$). Se recuperaron 22 cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémico, a cada cepa se realizó prueba de Rapidec Carba NP resultando positivo en todas las muestras. Se tipificaron 14 cepas, 5 portaban 2 genes que codifican las carbapenemasas (4 con NDM y VIM y 1 con NDM y OXA₂₃) y 9 cepas portadoras de NDM.

Conclusiones: Los factores de riesgo fueron los mismos previamente descritos tanto en pacientes pediátricos como en adultos. Se encontraron 3 genes de resistencia, uno de ellos sólo se ha reportado en Europa.

Palabras clave: carbapenemasas, *Klebsiella pneumoniae*, brote.

ANTECEDENTES

El Manual de Bergey de bacteriología sistemática clasifica a *Klebsiella spp* dentro del Phylum Proteobacteria, Clase Gammaproteobacteria, Orden Enterobacterales, Familia Enterobacteriaceae.¹

Este género lleva su nombre en honor al microbiólogo alemán Theodor Albrecht Edwin Klebs, quien en 1875 observó la presencia de bacterias en muestras de exudados bronquiales de pacientes que habían fallecido por procesos neumónicos. En 1882, Friedländer aisló dichas bacterias investigando la etiología de la neumonía lobar. En 1887 Trevisan identificó al bacilo de Friedländer como *Klebsiella pneumoniae*. Con el paso de los años se pudo determinar que las neumonías causadas por *Klebsiella spp.* no se diferencian en su clínica de las originadas por otros microorganismos Gram negativos.²

Se trata de bacilos de bordes redondeados, son aerobios o anaerobios facultativos y en la coloración Gram se comportan como Gramnegativos. No tienen exigencias nutricionales, la mayoría crece en medios empleados para la siembra primaria de muestras clínicas entre 25 y 37°C. Fermentan la glucosa, son oxidasa negativa, catalasa positiva, reducen nitratos a nitritos, a diferencia de otras especies de Enterobacterias, es inmóvil, produce pruebas negativas para motilidad, citrato y descarboxilasa de ornitina y produce gas a partir de glucosa.²⁻⁴

El principal factor de virulencia descrito para *K. pneumoniae* es su cápsula de polisacáridos, que aparece en más de 70 variedades antigénicas y es responsable de su crecimiento en colonias de fenotipo mucóide en medios de laboratorio. Se piensa que el mecanismo en virtud del cual la cápsula promueve la virulencia se debe a la inhibición de la fagocitosis.³ *K. pneumoniae* puede producir una variedad de tipos fimbriales, incluidos pili de tipo 1 (*fim*), que están implicados en la virulencia con adhesión a las células epiteliales y el tipo 3 (*mrk*), que promueve la formación de la biopelícula.⁸ Tal como ocurre con otras especies enterobacterianas que causan infecciones sistémicas, *K. pneumoniae* parece requerir lipopolisacáridos y captación de hierro para causar enfermedad.³

Klebsiella pneumoniae es un patógeno oportunista, se encuentra entre las principales causas de infecciones nosocomiales en los países en desarrollo y entre las 8 causas más importantes en los países desarrollados,⁵ en Estados Unidos ocupa el tercer lugar, sólo detrás de *Clostridium difficile* y *Staphylococcus aureus*.⁶ Causa una amplia gama de infecciones incluyendo neumonía, infección del tracto urinario, bacteriemia y meningitis.⁷ *K. pneumoniae*, después de *E. coli*, es la segunda causa por bacterias Gramnegativas de infecciones del torrente sanguíneo.⁶ Entre los factores asociados para el desarrollo de infecciones por *K. pneumoniae* se encuentran enfermedades que ocasionen inmunodeficiencia, Diabetes Mellitus y padecimientos oncológicos.⁷ La colonización de la nasofaringe (se reporta entre 3 al 15%, más frecuente en adultos que en niños) y el tracto gastrointestinal (hasta un 35%, personas hospitalizadas 77%), además de la piel, sin embargo en este sitio se considera transitoria más que colonizante, esto es de suma importancia ya que a nivel hospitalario, el contacto de persona a persona entre los trabajadores de la salud y los pacientes, es uno de los mecanismos más importantes para la transmisión de *K. pneumoniae*.⁸ En un estudio realizado por Martin en 2016, encontró que en 5.2% de pacientes que presentaban colonización del tracto gastrointestinal por *K. pneumoniae* desarrollaron alguna infección en un sitio extra intestinal, en comparación con los no colonizados, en los que se obtuvo aislamiento solo en un 1.3%.⁹ Las infecciones nosocomiales también se relacionan con el uso frecuente de técnicas para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, particularmente con el uso de dispositivos invasivos. Estudios microbiológicos muestran que diversas bacterias, incluida *K. pneumoniae*, se adhieren a las superficies de dichos dispositivos y tejidos infectados, produciendo biopelículas, en los que las bacterias persisten durante largos períodos de tiempo a pesar de la terapia antimicrobiana y la presencia de un sistema inmunitario intacto. Las biopelículas bacterianas también presentan un riesgo de diseminación entre pacientes y en todo el hospital.⁵

El uso persistente de antibióticos, la automedicación y la exposición a infecciones en los hospitales ha provocado la aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR) responsables del 15,5% de las infecciones adquiridas en el

hospital.¹⁰ En el año 2008, la IDSA destacó un grupo de microorganismos, denominados acrómicamente "patógenos ESKAPE", capaces de "escapar" de la acción biocida de los antibióticos y representando colectivamente nuevos paradigmas de patogénesis, transmisión y resistencia. Forman este grupo *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* especies¹¹. *K. pneumoniae* es conocida por la acumulación y diseminación rápida de determinantes de multidrogo resistencia, y en la última década, también ha adquirido una amplia y versátil gama de enzimas β -lactamasas capaces de hidrolizar el anillo de β -lactámico de 4 átomos común en penicilinas, cefalosporinas e incluso carbapenémicos, siendo la resistencia a este grupo de antimicrobianos un desafío importante en los últimos años, ya que las opciones de tratamiento son limitadas.¹²

Klebsiella pneumoniae posee un extenso genoma accesorio, mediante el cual se pueden dividir a las cepas en oportunistas, hipervirulentas y multidrogo resistentes.⁸ La adquisición y propagación de genes asociados con resistencia, virulencia y con la evolución más amplia de la bacteria, está fuertemente asociada con ciertos tipos de elementos genéticos móviles (EGM), incluidos plásmidos, IS, transposones, integrones y casetes de genes asociados, profagos, elementos integrativos y conjugativos e islas genómicas.¹³ Las carbapenemasas están localizadas en elementos genéticos móviles antes mencionados lo cual hace fácil de propagar este mecanismo de resistencia, hacia otras bacterias, principalmente de la familia Enterobacteriaceae, siendo el principal mecanismo de resistencia contra este importante grupo de antibióticos.¹⁴⁻¹⁶

Las carbapenemasas están clasificadas en base a sus propiedades funcionales y moleculares, de acuerdo al esquema de clasificación propuesto por Bush y cols., las carbapenemasas se encuentran en los grupos 2df, 2f y 3 y en la clasificación de Ambler estas enzimas quedan incluidas en las clases A, B y D.¹⁷ Las enzimas clases A y D incluyen a β -lactamasas que poseen un residuo de serina en su sitio activo, correspondiendo a serin-betalactamasas, mientras que las enzimas de clase

B tienen uno o dos iones zinc como cofactor enzimático, denominándose metalo-betalactamasas.¹⁸

Las carbapenemasas de clase A son las que presentan mayor diversidad y distribución. Se caracterizan por la capacidad para hidrolizar carbapenémicos, cefalosporinas, penicilinas y aztreonam, su actividad in vitro es pobremente inhibida por ácido clavulánico y tazobactam y presenta una elevada inhibición por ácido fenilborónico. Las principales carbapenemasas de clase A corresponden a: NMC (por “not metallo enzyme carbapenemase”), IMI (por “imipenem-hydrolyzing β -lactamase”), SME (por “*Serratia marcescens* enzyme”), GES (por “Guiana extended spectrum”) y KPC (por “*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase”), siendo ésta la primera carbapenemasa de esta clase en reportarse, en el año de 1996 en Carolina del Norte. Si bien *K. pneumoniae* es la principal especie productora de KPC, también se ha determinado su presencia en otras especies de la familia Enterobacteriaceae así como en bacilos Gramnegativos no fermentadores como *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Flavobacterium odoratum*, *Providencia spp.* y *S. marcescens*.¹⁹⁻²⁰

Las carbapenemasas de clase B (Grupo 3 de Bush) son metalo- β -lactamasas (MBLs) que usan uno de dos átomos de Zinc para inactivación de penicilinas y cefalosporinas. En la bacteria, MBLs confiere resistencia a carbapenémicos y virtualmente a todos los antibióticos β -lactámicos, con excepción de los monobactamicos. Son inhibidas por agentes quelantes como EDTA (ácido etilendiamino-tetra-acético), pero no por el ácido clavulánico o sulfonas de ácido penicilánico (sulbactam y tazobactam). Los genes *bla* codifican las MBL y se encuentran en una variedad de elementos genéticos móviles y no móviles.²⁰ Las principales metaloenzimas corresponden a: VIM (por “Verona integron-encoded metallo-b-lactamase), endémica de Grecia e Italia, GIM (por “German imipenemase”), SIM (por “Seoul imipenemase”), IMP (por “active on imipenem”) las cuales fueron las primeras que se describieron en 1991, endémicas de Japón, encontrándose primeramente en *P. aeruginosa* y posteriormente en *S. marcescens* y NDM (por “New Delhi metallo-beta-lactamase”), descubierta por primera vez en el año 2008 en un aislamiento de *K. pneumoniae* en un cultivo de orina de una muestra

de un paciente originario de Suecia que había viajado recientemente a la Nueva Delhi, India. Todas estas enzimas han sido descritas en diversas bacterias como *Bacillus cereus*, *Aeromonas spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* Y Enterobacterias.^{8,19,20}

Las carbapenemasas de clase D, llamadas oxacilinasas, adicionalmente a la hidrólisis de penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos añaden la capacidad de hidrolizar oxacilina y cloxacilina, no afectan a los monobactámicos. Estas enzimas han sido identificadas en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y Enterobacterias. El plásmido que codifica OXA 48 (*bla_{OXA-48}*) se encuentra en *K. pneumoniae* y confiere un alto nivel de resistencia para el imipenem,^{8,19,20} fue encontrado por primera vez en Turquía en 2001 y casi al mismo tiempo se identificó en cepas del Medio Oriente, África y Europa Occidental. Otras variantes de OXA-48 (OXA-163 y -181) también han surgido en *K. pneumoniae* y su plásmido es el responsable de su propagación hacia otras especies enterobacterianas, como *E. coli* y *Citrobacter freundii*, como se puede observar en la tabla 1.

Tabla 1. Tipos, clasificación, variantes y distribución por especies de las carbapenemasas mediadas por plásmidos encontradas en *Enterobacteriaceae*.²¹

Tipo	Clase Molecular (Subclase)	Grupo Funcional	Variantes	Especies
KPC	A	2f	KPC-2 a 13	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>C. freundii</i> , <i>Salmonella entérica</i> , <i>Raultella spp.</i>
VIM	B (B1)	3a	VIM-1, -2, -4, -5, -6 VIM-11, -12, -13, -19, -23 VIM-24, -25, -26, -27, -32	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Serratia liquefaciens</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>C. freundii</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus stuartii</i> , <i>P. mirabilis</i>
IMP	B (B1)	3a	IMP-1, -3, -4, -6, -8 IMP-11, -24, -27	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>PRoteus rettgeri</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>M. morganii</i>
NDM	B (B1)	3a	NDM-1, -4, -5, -6	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>C. freundii</i> , <i>M. morganii</i> , <i>Providencia spp.</i>
OXA	D	2df	OXA-48, -163, -181	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. freundii</i> , <i>P. mirabilis</i>

Actualmente, la mayoría de los laboratorios clínicos de microbiología no realizan la caracterización del mecanismo de resistencia al carbapenémico para la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, comprender si un microorganismo produce carbapenemasas y a su vez, la clase de carbapenemasas producidas tiene implicaciones en el tratamiento. Aunque los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana solos son con frecuencia suficientes para la selección de la terapia antibiótica adecuada, la disponibilidad de antibióticos como ceftazidima-avibactam o meropenem-varbobactam, que tienen actividad contra algunas carbapenemasas (por ejemplo, para KPC, pero no para otros como, metalo- β -lactamasas [MBL]) hacen que la identificación del mecanismo de carbapenemasas sea importante.

Existen ensayos fenotípicos y moleculares para la detección de productores de carbapenemasas a partir de aislados cultivados. Los ensayos fenotípicos utilizados actualmente se dividen en 1) Ensayos que miden la resistencia basada en el crecimiento en presencia de un antibiótico (por ejemplo, Prueba de Hodge Modificada y Método de Inactivación de Carbapenémico modificado), 2) Métodos que detectan el producto de la hidrólisis catalizada por enzimas carbapenemasas (por ejemplo, Carba NP y métodos de espectrometría de masas por tiempo de vuelo de desorción / ionización láser asistida por matriz Carbapenemasa [MALDI TOF MS]) y 3) Inmunoensayos de flujo lateral que detectan enzimas carbapenemasas mediante el uso de anticuerpos específicos. Y los ensayos moleculares se dividen en: 1) Reacción en cadena de la polimerasa Multiplex, 2) Microarreglos y 3) Secuenciación del genoma completo.²²

La Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE, por sus siglas en inglés) se considera el "estándar de oro" para la tipificación de bacterias. El método implica la digestión enzimática del ADN de las bacterias, posterior separación del DNA digerido en bandas, mediante una cámara de electroforesis de campo pulsado, seguida de la asignación clonal de bacterias basada en patrones de bandas PFGE. Se han desarrollado varios protocolos PFGE para tipificar diferentes bacterias, lo que lo lleva a ser uno de los métodos más utilizados para

estudios filogenéticos, vigilancia de la seguridad alimentaria, control de infecciones e investigaciones de brotes hospitalarios. De éstos últimos, compara los patrones de bandas de PFGE de cada una de las bacterias aisladas de los pacientes, trabajadores de la salud y del entorno, ayudando a identificar la fuente de infección y las rutas de transmisión, permitiendo erradicar la fuente, detener la transmisión y prevenir la morbilidad y mortalidad.²³

En 2016, a raíz de la creciente conciencia mundial sobre la necesidad de nuevos antibióticos, la OMS creó una lista prioritaria de bacterias resistentes a los antibióticos para dirigir la investigación y el desarrollo de medicamentos nuevos y efectivos. Dentro del grupo de bacterias Prioridad 1 Crítica, se encuentra el grupo *Enterobacteriaceae*, resistentes a carbapenémicos y a cefalosporinas de tercera generación en más del 66%.²⁴

La situación con respecto a los Bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas (BPC) es variable para los distintos países y su incidencia ha aumentado notablemente en todo el mundo durante la última década. Grecia e Italia destacan en Europa por la presencia endémica de BPC, mientras que en América Latina, Brasil, Colombia y Argentina poseen los más altos índices, reportándose en 2008 un incremento de hasta 800%.^{25,26}

En México, los estudios que describen de resistencias bacterianas y específicamente de Enterobacterias productoras de Carbapenemasas son limitados y relativamente recientes. Un estudio publicado en 2020, realizado por Miranda Novales MG y cols. a través de la base de datos del Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS) entre 2016 y 2017, de 4,382 aislamientos en sangre, las resistencias bacterianas en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* se reportaron en más del 30% para múltiples antibióticos, y para ertapenem, meropenem y amikacina en *Klebsiella pneumoniae* 14%, 27% y 8% respectivamente.²⁷

En 2019 se publicó un estudio realizado en el Hospital Juárez de México de 2013 al 2017, donde se analizaron las bacterias pertenecientes al grupo ESKAPE, se encontraron 150 infecciones asociadas a la atención de la salud por *K. pneumoniae*,

de las cuales 15.3% fueron productoras de BLEE y 2.7% fueron productoras de carbapenemasas.²⁸

En 2013, se realizó el primer reporte de KPC-3 en un Hospital de México, entre enero y septiembre de 2010, se identificaron en 22 pacientes y 2 trabajadores de la salud aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a imipenem (11 de tracto respiratorio, 5 de otros fluidos biológicos, 3 de secreción de herida quirúrgica, 2 de orina, 1 de sangre y 2 de manos de personal de salud). Todos eran resistentes a la mayoría de los antimicrobianos (ceftazidima, cefotaxima, piperacilina, ciprofloxacino, imipenem, meropenem y gentamicina, pero todos eran sensibles a tigeciclina y colistina. La edad de los pacientes se encontraba entre 21 y 83 años de edad, el principal factor de riesgo asociado fue la ventilación mecánica y la mortalidad fue de un 55%²⁹, más alta que la reportada por Falagas y cols. en 2014, en un estudio realizado de Muertes atribuibles por infecciones por Enterobacteriaceae, en 2014, la mortalidad calculada se encontró entre 26 y 44%.³⁰ En general se ha reportado mortalidad entre un 40 y 50%, principalmente en infecciones invasivas.³¹

De enero a abril de 2014, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se realizó un estudio de cohorte durante un brote de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC), se realizaron hisopados rectales semanales en pacientes considerados en riesgo hasta su egreso. La prevalencia de portadores de ERC fue del 10,9% (IC 95% 7,7-14,7) entre 330 pacientes. Tratamiento con carbapenémicos (OR 2.54, IC 95% 1.15–5.62); transferencia de una institución (OR 2.16, IC 95% 1.02–4.59); infección con microorganismo multirresistente en los seis meses previos (OR 2.81, IC 95% 1.47–5.36); ingreso en la unidad de cuidados intensivos (OR 0,42, IC 95% 0,20-0,88); neoplasia hematológica (OR 4.02, IC 95% 1.88–8.06); procedimientos invasivos (OR 2.18, IC 95% 1.10–4.32); y compartir una habitación con un portador de ERC conocido (OR 3.0, IC 95% 1.43–6.31) fueron factores asociados independientemente para ser portador de ERC. En cuanto al mecanismo de

resistencia en los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* (N=13), 3 fueron por OXA-232, 2 por KPC-1, NDM-1 en 3 y en 5 muestras no se logró definir.³²

En Madrid, de enero 2014 a diciembre de 2016, se realizó un estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel, donde se incluyeron todos los pacientes con muestra positiva para Enterobacteria resistente a carbapenémicos. Se incluyeron 272 pacientes, la mediana de edad fue de 70.4 años, presentaron infección clínica 150 pacientes (55.1%) y colonización 122 pacientes (49.9%), siendo la más frecuente la infección del tracto urinario (58.7%). La especie más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* en 62.7%, seguida de *Enterobacter cloacae* (10.1%). La estancia hospitalaria previa al aislamiento del bacilo fue de 29.7 días. 156 pacientes (89.5%) se sometieron al menos a un procedimiento invasivo. Se sometieron a intervención quirúrgica 36.4% (99 pacientes). 206 pacientes (76.1%) se expuso previamente a antibióticos. El tipo de carbapenemasa más frecuente fue OXA-48 con 170 casos (53.8%), seguido de VIM con 136 casos (43%), KPC 9 casos (2.8%) y un único caso de NDM. Las infecciones respiratorias causaron mayor mortalidad.³³

En octubre 2019, se publicó un estudio retrospectivo realizado en 12 hospitales de tercer nivel en Sudáfrica, de pacientes de todas las edades con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC), de julio 2015 a diciembre de 2018, con un total de 1293 pacientes. Los pacientes masculinos representaron un 54% (n= 870), 31% (n= 503) fueron admitidos en unidad de cuidados intensivos. La mortalidad fue de un 38% (n= 489), significativamente más alta en mujeres que en hombres. 17% (n = 223) fueron pacientes mayores a 60 años. 56% (n= 727) tenían algún padecimiento de base y 85%(n= 1093) tenían algún dispositivo invasivo insertado. Habían recibido en los últimos 6 meses el 24% (n= 307) de los casos. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *K. pneumoniae* en 78% (n= 701). La carbapenemasa más común fue OXA-48 en el 52% (n= 468) de todas las Enterobacterias, seguida de NDM con 34% (n= 309). La susceptibilidad a carbapenémicos se encontró entre 47 y 50%, a ertapenem se encontró en 14%. 87% de los aislamientos fue sensible a colistina y 78% a tigeciclina.³⁴

La mayoría de los datos descritos en la literatura internacional reportan infección por Enterobacterias productoras de carbapenemasas en adultos, y son pocos los estudios en la población pediátrica.

En 2012 se publicó un artículo en la revista *Clinical Infectious Diseases*, que consistió en la búsqueda sistemática de la literatura sobre «resistencia antibiótica en infecciones por Enterobacterias en niños de 1948 a 2012 en las bases de datos MEDLINE, Cochrane y Scopus, solo se encontraron seis artículos y un programa de vigilancia SMART 2011.

Los seis estudios encontrados y el programa SMART incluyeron 64 aislamientos de 63 niños entre 2002 y 2010. La edad media de los niños fue de 1 año (rango de 0-17 años), la estancia hospitalaria promedio antes de la infección por Enterobacterias productoras de carbapenemasa fue de 16 días (rango 1-385 días), el servicio de hospitalización más frecuente fue en 32 (53%) niños UCI pediátrica o neonatal. Se documentó comorbilidad asociada en 34 (92%), las patologías más comunes fueron: enfermedad pulmonar en 11 niños (30%), prematuridad en 10 (27%), leucemia o tumor sólido en 7 (19%), cardiopatía en 7 (19%), enterocolitis necrosante y/o síndrome de intestino corto en 5 (14%) y trasplante de órgano sólido o células hematopoyéticas en cuatro (11%). 19 (51%) recibían inmunosupresores en el momento de la infección, 18 de 42 niños (43%) se sometieron a un procedimiento quirúrgico, 12 (67%) de ellos fueron a nivel gastrointestinal, se reportó un dispositivo invasivo en 37 (90%) de 41 niños. 36 de 37 niños (97%) recibieron antibiótico antes de la infección por Enterobacteria productora de carbapenemasa, no se obtuvieron datos del esquema antimicrobiano recibido. En cuanto a los agentes aislados, 22 (34%) fueron *Enterobacter spp*, 20 (31%) fueron *Klebsiella spp* y 18 (28%) de *E. coli*. Las muestras fueron de sangre en 19 niños (30%), orina en 16 (25%), tracto gastrointestinal en 12 (19%) y tracto respiratorio en 11 (17%). La carbapenemasa más frecuente fue NDM en 23 casos (36%), seguida de KPC en 22 (34%) y VIM en 15 (23%). La tasa de mortalidad fue menor a la reportada en adultos, 5 (10%) de 52 niños murieron en el periodo del estudio y de éstos, 4 (80%) de estas muertes fueron atribuidas a la infección por Enterobacteria productora de carbapenemasa.

La recurrencia de la infección ocurrió en 3 (8%) de 37 niños, de los cuales uno tuvo cinco infecciones adicionales por el mismo microorganismo.³⁵

Un estudio realizado en China, en un hospital pediátrico de tercer nivel, se obtuvieron 164 aislamientos de muestras de sangre de enero 2011 a septiembre de 2014 de *Klebsiella pneumoniae*, de los cuales 52 (31.7%), fueron *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KpRC). La mediana de edad fue de 4.3 años y 67.3% fueron hombres. El padecimiento hematológico fue la enfermedad de base más común con 38 casos (73.1%), seguida de cardiopatía congénita con 3 casos (5.8%). La mayoría portaba un catéter intravascular, 38 (73.1%). El rango de resistencia a meropenem e imipenem fue de 88.5% y 94.2% respectivamente. La resistencia a amikacina fue de 5.8%, levofloxacino 7.7%, ciprofloxacino 15.4%, en contraste con la susceptibilidad a colistina en el 100% de los aislamientos. La carbapenemasa más frecuente fue NDM-1 en 28 pacientes (53.8%), seguida de IMP-4 con 19 casos (36.5%). En cuanto a resistencia antimicrobiana, 94.2% de los aislamientos fueron resistentes a Meropenem, 88.5% a Imipenem y 90.4% a Aztreonam en contraste con la sensibilidad colistina la cual fue del 100%. La mortalidad global se reportó en 11.5%.³⁶

En 2016 se publicó un estudio realizado en Colombia por Díaz y cols., donde se reportaron cultivos de abril de 2008 a julio de 2013, de múltiples muestras (hisopado rectal, aspirado traqueal, sangre, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, hueso) con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. Se recabaron 34 muestras en total, de las cuales 17 de los pacientes desarrolló infección sin previamente haberse documentado colonización. La mediana de edad fue de 22.8 meses, 58.8% (N= 20) eran menores de un año de edad. Todos los pacientes tenían al menos 1 comorbilidad (malformaciones congénitas 52.9%; cirugía previa 79.4%; inmunosupresión 35.5%; enfermedad renal 32.4%, enfermedad pulmonar 29.4%; cardiopatía 20.6%; prematurez 17.6%; trasplante de órgano sólido 2.9%). Todos tenían al menos un dispositivo permanente (catéter venoso central 85.3%; catéter urinario 85.3%; ventilación mecánica 55.8%). 94.1% tuvo previo al aislamiento antimicrobianos de amplio espectro, incluidos

meropenem, vancomicina y piperacilina tazobactam. La mortalidad general fue de 38% (13 defunciones) ,10 durante la infección (3 con bacteriemia, 3 con neumonía y 4 con infección intraabdominal), otros 3 asociadas a su patología de base.³⁷

En 2018, el Instituto Nacional de Pediatría, Aquino – Andrade y cols., reportaron por primera vez siete aislamientos de Enterobacterias productoras de Carbapenemasas, la más frecuente NDM-1, tres de ellos fueron *E. coli* (1 OXA-232, 1 KPC-2 y 1 NDM-1), dos *K. pneumoniae* (1 NDM-1 y KPC-2), uno *K. oxytoca* (OXA-48) y uno *E. cloacae* (NDM-1). Seis de los casos fueron hombres, el promedio de edad fue de 6.7 años, presentaban patología de base cinco pacientes, de los cuales tres se encontraban inmunocomprometidos. Todos los pacientes habían recibido al menos un antimicrobiano de los siguientes: cefalosporinas de tercera o cuarta generación o carbapenémicos. El promedio de hospitalización fue de 41 días, cinco pacientes se encontraban en unidad de cuidados intensivos. Se logró aislamiento en tres muestras de sangre, mismos pacientes que fallecieron, otras muestras fueron en secreción de herida quirúrgica y orina.³⁸

JUSTIFICACIÓN

Por primera vez en la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI ha ocurrido un brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, si bien a nivel mundial existen múltiples estudios descriptivos de estos microorganismos, a nivel nacional y especialmente en pacientes pediátricos existe poca información acerca de sus características epidemiológicas y moleculares a partir de un brote, por lo que hace relevante su estudio para determinar los factores asociados a su aparición así como su caracterización genética, para conocer a fondo su mecanismo de adquisición y diseminación, para evitar brotes en un futuro.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Klebsiella pneumoniae se considera desde hace varios años a nivel mundial, uno de los más importantes agentes oportunistas en infecciones asociadas a la atención de la salud, especialmente en áreas de cuidados intensivos pediátricos y neonatales, así como en pacientes con comorbilidades asociadas.

La aparición de cepas resistentes a carbapenémicos en un brote hospitalario cobra una gran importancia debido a la limitación de esquemas antimicrobianos para lograr tratar con éxito a los pacientes y por ende, mayor riesgo de falla al tratamiento y mortalidad asociada. Con lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo y las características moleculares en un brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes pediátricos en un Hospital de Tercer nivel de atención?

OBJETIVOS

General

- Identificar los factores de riesgo y las características moleculares en un brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes pediátricos en un Hospital de Tercer nivel de atención.

Específicos

- Identificar los factores de riesgo de los pacientes en los que se obtuvo aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas.
- Registrar el perfil de resistencia y conocer los genes que codifican a las carbapenemasas en las cepas aisladas de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Casos y controles. Estudio analítico, observacional, transversal, retrospectivo.

Lugar donde se realizó el estudio

UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, centro hospitalario de tercer nivel.

Universo de Estudio

Pacientes ingresados en el UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI que tuvieron aislamiento de *K. pneumoniae* en muestras biológicas (sangre, secreción traqueal, líquido cefalorraquídeo, orina, secreción de herida, heces y líquido peritoneal) durante el periodo enero 2020 a noviembre 2020.

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes en quienes se aisló *K. pneumoniae* de enero de 2020 a noviembre 2020.
- Casos: pacientes con aislamiento de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en una muestra biológica.
- Controles: pacientes del mismo rango de edad, hospitalizado en las mismas áreas, durante el mismo periodo de estudio, con aislamiento de *K. pneumoniae* no productora de carbapenemasas en una muestra biológica.

Criterios de No inclusión

- Pacientes que adquirieron *K. pneumoniae* en otro hospital

Criterios de Exclusión

- Expedientes incompletos o que no se encuentren disponibles.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD/ ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
EDAD DEL PACIENTE	edad cronológica desde el momento de nacimiento hasta el diagnóstico de la infección	edad cronológica desde el momento del nacimiento hasta el desarrollo de la infección nosocomial registrada en años, meses y días	Años meses	cuantitativa discreta
GÉNERO	conjunto de características físicas y genéticas entre hombre y mujer	género referido en el expediente clínico	Masculino Femenino	cualitativa nominal
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL	patología detectada al ingreso	diagnóstico del paciente al ingreso referido en el expediente clínico	Clasificación CIE-10	cualitativa nominal
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta el momento de la infección	medición en días de hospitalización del paciente desde el ingreso al momento del diagnóstico de la infección	14 días o menos 15 días o más	cuantitativa discreta
ADMISIÓN EN TERAPIA INTENSIVA	ingreso a terapia intensiva para su manejo	necesidad de ingreso a terapia intensiva previo a la infección	Si No	cualitativa nominal
VENTILACIÓN MECÁNICA	sustitución temporal de la función ventilatoria espontánea por un aparato mecánico para mantener oxigenación adecuada	Apoyo mecánico ventilatorio previo al aislamiento de <i>K. pneumoniae</i>	Si No	cualitativa nominal
USO DE CATETER VENOSO CENTRAL	Inserción de catéter en un vaso sanguíneo principal para administración de medicamentos, nutrición parenteral.	presencia de catéter venoso central previo al aislamiento de <i>K. pneumoniae</i>	Si No	cualitativa nominal
CIRUGÍA	procedimiento quirúrgico durante la estancia hospitalaria	cirugía realizada al ingreso o durante la hospitalización, previo al aislamiento de <i>K. pneumoniae</i>	Si No	cualitativa nominal
SONDA URINARIA	colocación de catéter transuretral para drenar orina	presencia de sonda urinaria previa al aislamiento de <i>K. pneumoniae</i>	Si No	cualitativa nominal
SONDA ORO/NASO GÁSTRICA	colocación de sonda a través de nariz o cavidad oral hasta estómago	presencia de sonda naso/orogástrica previa al aislamiento de <i>K. pneumoniae</i>	Si No	cualitativa nominal
USO DE ANTIBIOTICO	administración de sustancia química que evita el crecimiento de bacterias patógenas	administración de cualquier antibiótico previo al aislamiento de <i>K. pneumoniae</i>	Si No	cualitativa nominal
USO DE CEFALOSPORINA 3 O 4 GENERACIÓN	administración de cefalosporinas para impedir el desarrollo de bacterias	administración de cefalosporinas en los casos previo al aislamiento de <i>K. pneumoniae</i>	Si No	cualitativa nominal
USO DE AMIKACINA	administración de amikacina para impedir el desarrollo de bacterias	administración de amikacina en los casos previo al aislamiento de <i>K. pneumoniae</i>	Si No	cualitativa nominal

USO DE CIPROFLOXACINO	Administración de ciprofloxacino para impedir el desarrollo de bacterias	Administración de ciprofloxacino en los casos previo al aislamiento de <i>K. pneumoniae</i>	Si No	cualitativa nominal
USO DE PIPERACILINA TAZOBACTAM	Administración de piperacilina tazobactam para impedir el desarrollo de bacterias	Administración de piperacilina tazobactam en los casos previo al aislamiento de <i>K. pneumoniae</i>	Si No	cualitativa nominal
USO DE CARBAPENÉMICO	Administración de carbapenémicos para impedir el desarrollo de bacterias	Administración de carbapenémicos en los casos previo al aislamiento de <i>K. pneumoniae</i>	Si No	cualitativa nominal
CARBAPENEMASA	Enzima que hidroliza anillo betalactámico de antimicrobianos del grupo Carbapenémico	Enzimas que inactivan a los carbapenémicos	OXA KPC NDM VIM IMP	cualitativa nominal
DEFUNCIÓN	Muerte del paciente	Muerte del paciente antes de su egreso, referido en expediente o por la presencia de certificado de defunción	Si – No	cualitativa nominal
VARIABLE DEPENDIENTE				
AISLAMIENTO DE <i>Klebsiella pneumoniae</i> PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA	Presencia en <i>Klebsiella pneumoniae</i> de enzima que hidroliza los carbapenémicos	Presencia de enzima que hidroliza carbapenémicos y genera resistencia hacia este grupo de antibióticos.	Si – No	Cualitativa nominal

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de casos y controles para determinar los factores de riesgo asociados a la adquisición de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas así como la caracterización molecular de estas cepas, en pacientes desde recién nacidos hasta 17 años de edad, que estuvieron hospitalizados en la UMAE Pediatría Siglo XXI entre enero del 2020 a noviembre de 2020. Los casos fueron pacientes con aislamiento de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en una muestra biológica con datos clínicos de infección o sólo colonización. El grupo control se integró por pacientes con aislamiento de *K. pneumoniae* no productora de carbapenemasas, se tomaron 2 controles por cada caso.

El diagnóstico de infección asociada a la atención de la salud se realizó según los criterios de los Centers of Disease Control and Prevention. De los expedientes clínicos de cada paciente se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, patología de ingreso, tiempo de hospitalización previo al aislamiento de *K. pneumoniae*, ingreso a terapia intensiva, colocación y tiempo de catéteres intravenosos, número de intervenciones quirúrgicas, uso de sonda transuretral, uso de sonda oro/nasogástrica, ventilación mecánica, administración previa de antimicrobianos (cefalosporinas, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, ureidopenicilina, carbapenémicos), evolución y tratamiento durante la infección documentada por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas. Se consideraron cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas al ser determinadas por el equipo automatizado VITEK 2® por marcaje de fenotipo por la presencia de carbapenemasas y con reporte de resistencia a ertapenem, imipenem o meropenem. A todas las cepas reportadas como resistentes se les realizó la prueba fenotípica para detección de carbapenemasas CarbaNP de BioMeriúx, como parte del Programa Universitario para el Control de la Resistencia Antimicrobiana, en el laboratorio de la UNAM, posteriormente se realizó la caracterización molecular con la siguiente metodología: Los genes se detectan mediante una prueba múltiple de reacción en cadena de la polimerasa: bla_{KPC}/bla_{OXA-48-like}/bla_{VIM} y bla_{NDM-1}/bla_{IMP} variantes/bla_{OXA-23-like}. La preparación del ADN se realiza suspendiendo una colonia

de cada cepa bacteriana en 100 µl de agua destilada, hirviendo a 98 ° C durante 10 minutos y centrifugando el extracto celular durante cinco minutos a 13,000 rpm. El ensayo de PCR múltiple está diseñado para detectar y diferenciar una familia de carbapenemasa clase A (KPC), tres familias de carbapenemasa clase B (IMP, NDM y VIM) y dos familias de clase D (OXA) en dos reacciones. Ambas PCR múltiple se realizan con seis pares de cebadores específicos, los cuales son usados para amplificar fragmentos de diferentes tamaños, 340 pb (KPC), 597 pb (OXA-48), 247 pb (VIM), 439 pb (NDM), 183 pb (IMP) y 736 pb (OXA-23) que se usaron para amplificar fragmentos (de diferente tamaño) de 340 pb (KPC), 597 pb (OXA-48), 247 pb (VIM), 439 pb (NDM), 183 pb (IMP) y 736 pb (OXA-23). La desnaturalización inicial se realiza a 95°C durante cinco minutos, 35 ciclos a 95°C durante un minuto, con diferentes cambios de temperatura durante un minuto y 72°C durante un minuto, seguido de un único paso de extensión en 72°C por cinco minutos. La temperatura para templado a 56°C es adecuada para la amplificación de los genes de *bla_{KPC}*, *bla_{OXA}* y *bla_{VIM}* y a 52°C para la amplificación genes de *bla_{NDM}*. Los amplicones se visualizan después de correr a 100 V durante 90 minutos en un gel de agarosa al 1,5% que contiene bromuro de etidio. Se utiliza una escala de ADN de 200 - 1500 pb (Top-Bio, República Checa) como marcador de tamaño.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva para variables demográficas para la evaluación de las características basales de los pacientes, se realizó el cálculo de frecuencias simples, proporciones para variables cualitativas y para las cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión.

Análisis univariado con cálculo de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se realizó cálculo de razones de momios e intervalo de confianza 95%. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 25.0.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, en su Título segundo, Capítulo I, artículo 17, este estudio se clasificó como sin riesgo, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental y no se realizó intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas ni sociales de los individuos que participaron en el estudio. Fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud con el número R-3603-2020-052. Toda la información se manejó de manera confidencial. La finalidad del estudio fue identificar los factores de riesgo y las características moleculares de un brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes pediátricos en un Hospital de Tercer nivel de atención.

Confidencialidad y privacidad

Se asignó un folio a cada expediente revisado, manteniendo la confidencialidad y privacidad de cada paciente. Los datos compilados estarán bajo resguardo de los investigadores durante 5 años en sus dispositivos electrónicos y posteriormente se eliminarán.

RESULTADOS

Evolución del brote

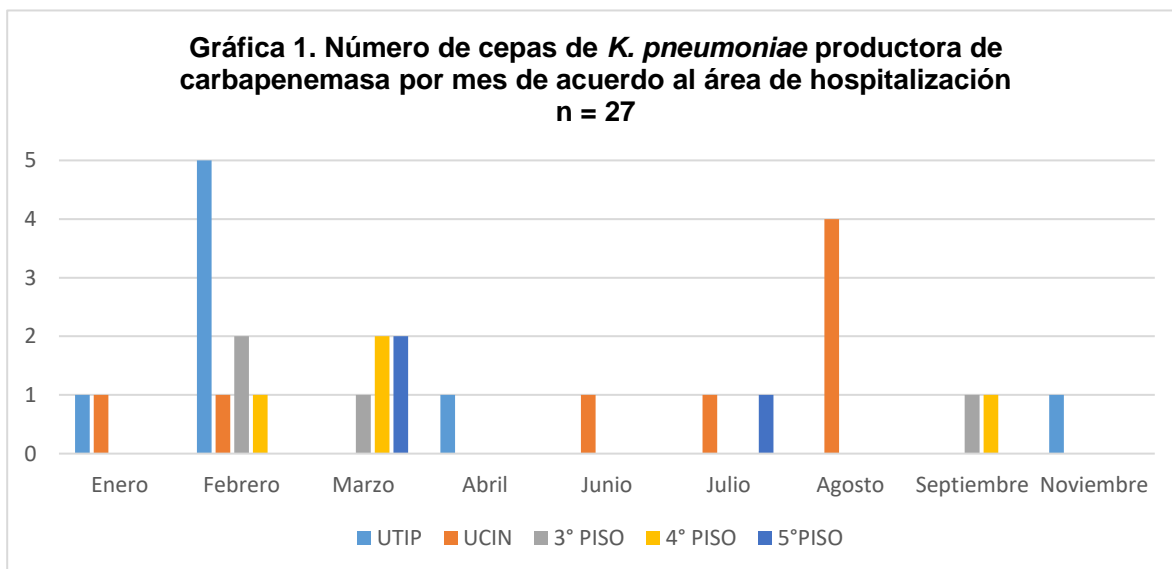
Hasta enero del 2020, en nuestro hospital no se habían encontrado aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, predominaban las cepas productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE). Sin embargo, a partir de enero del 2020 se empezaron a encontrar aislamientos de cepas resistentes a carbapenémicos de manera consecutiva en diversas áreas del hospital, por lo que se consideró que se trataba de un brote por esta bacteria. Por el perfil de resistencia, se tomaron medidas de precaución por contacto de manera estricta en cada uno de los pacientes que tuvieron los aislamientos, se insistió en el lavado de manos en los 5 momentos tanto en el personal médico como de enfermería. Desde el primer aislamiento se recolectaron las cepas para ser enviadas al laboratorio de la UNAM para el Programa Universitario para el Control de la Resistencia Antimicrobiana, por lo que hasta el momento de la conclusión de la tesis, no se tuvieron los resultados completos para determinar la relación clonal entre cada cepa.

El primer aislamiento reportado se encontró en la unidad de cuidados intensivos neonatales el 17 de enero de 2020 en un cultivo de punta de catéter central, seguido de un hemocultivo en la unidad de cuidados intensivos pediátricos el 20 de enero de 2020.

En febrero se encontraron 9 cepas, 5 provenientes de la UTIP, 1 de la UCIN y 3 de piso, de éstos, 2 tenían antecedente de estancia en UTIP y 1 de estancia en UCIN.

En marzo se identificaron 5 cepas, todos los pacientes se encontraron en piso pero 2 tenían antecedente de haber estado en UCIN. En abril se reportó 1 cepa en UTIP y 1 aislamiento en UCIN en junio. En mayo no se reportaron aislamientos.

En julio se encontraron 2 aislamientos, 1 en UCIN y 1 en piso, sin antecedente de estancia en terapia. En agosto se encontraron 3 cepas, exclusivamente en la terapia intensiva neonatal y en septiembre se reportaron 3 cepas, 1 en preescolares, 1 en UCIN y 1 cepa en piso lactantes, el cual provenía días previos de la UCIN.



En octubre no se reportaron aislamientos y en noviembre se identificó una cepa en la terapia intensiva pediátrica (Gráfica 1).

Nueve pacientes (33.3%) fallecieron por causa directa de la infección, tres tenían tratamiento antimicrobiano dirigido con colistina y amikacina.

Casos y controles

De acuerdo con la base de datos del Laboratorio de Microbiología del Hospital, se reportaron 32 cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, sólo se encontraron 27 expedientes completos, los cuales fueron los casos y por cada uno se analizaron 2 controles, con 54 en total los cuales fueron de aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* BLEE o sensibles.

La mediana de la edad fue similar en ambos grupos con 3.3 años en los casos y 3 años en el grupo de los controles.

Las patologías cardiovasculares ocuparon el primer lugar en diagnóstico de ingreso en ambos grupos. En el grupo de los casos, el segundo lugar lo ocupó el diagnóstico de tumor sólido con 14.8% (n= 4), en los controles en segundo lugar se encontraron las patologías gastrointestinales con 18.5% (n= 10) (Cuadro 1).

Cuadro 1: Diagnósticos de ingreso.

PATOLOGÍA	Casos n= 27 (%)	Controles n= 54 (%)
Cardiovascular	8 (29.6)	14 (25.9)
Tumor sólido	4 (14.8)	6 (11.1)
Leucemia	3 (11.1)	2 (3.7)
Gastrointestinal	3 (11.1)	10 (18.5)
Respiratoria	3 (11.1)	6 (11.1)
Infecciosa*	1 (3.7)	4 (7.4)
SNC	2 (7.4)	7 (13)
Reumatológica	2 (7.4)	0
Hematológica	1 (3.7)	3 (5.6)
Malformación craneofacial	0	1 (1.2)
Endocrinológica	0	1 (1.2)

*Diferente a la infección por *K. pneumoniae* durante la hospitalización

Por origen del aislamiento, el hemocultivo ocupó el primer lugar en ambos grupos con 48.1%, en segundo lugar se encontró la secreción traqueal con 18.5% (n= 5) en los casos y 29.6% (n= 16) en los controles.

Cuadro 2: Origen de los aislamientos

ORIGEN	Casos	Controles
Sangre	13 (48.1)	26 (48.1)
Secreción traqueal	5 (18.5)	16 (29.6)
Líquido cefalorraquídeo	3 (11.1)	2 (3.7)
Orina	3 (11.1)	1 (1.2)
Heces	2 (7.4)	0
Punta de catéter	1 (3.7)	1 (2.5)
Secreción de herida	0	6 (7.4)
Líquido Peritoneal	0	2 (3.7)

El porcentaje de pacientes con antecedente de estancia en terapia, que estuvo bajo ventilación mecánica, el haber portado catéter venoso central y el número de cirugías previo al aislamiento fue similar en ambos grupos.

El antecedente de administración de antimicrobianos fue ligeramente mayor en los Casos con 96.3% (n= 26), en los Controles fue de 81.4% (n= 44). El uso previo de cefalosporina de tercera o cuarta generación, amikacina, ciprofloxacino, piperacilina tazobactam y carbapenémico también resultó mayor en los Casos.

De los 27 aislamientos de los casos, 13 correspondieron a bacteriemia (48.1%), de las cuales seis se relacionaron a colonización de catéter venoso central, tres endocarditis (11.1%), tres traqueitis (11.1%), neumonía asociada a ventilación mecánica y urosepsis correspondieron a dos casos respectivamente (7.4%), uno cistouretritis (3.7%). Se encontró colonización en tres pacientes, ya que no presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica, los cuales fueron uno con colonización de catéter venoso central sin bacteriemia (cultivo de punta de catéter) y dos colonizaciones de tracto intestinal (cultivo de heces).

Para el tratamiento de los casos, en 11 pacientes (40.7%) se administró colistina y amikacina, en 4 (14.8%) colistina, en 1 paciente (3.7%) ciprofloxacino, en 1 nitrofurantoína (3.7%), piperacilina-tazobactam más amikacina en 1 paciente (3.7%). 4 pacientes (14.8%) fueron tratados con imipenem, 1 con meropenem (3.7%) y 1 con piperacilina tazobactam (3.7%), en estos casos no fue posible administrar tratamiento dirigido ya que los pacientes fallecieron en las primeras 48 horas de los cultivos y por consiguiente no se tenía el perfil de sensibilidad. 3 pacientes se consideraron colonizados por lo que no requirieron antimicrobianos.

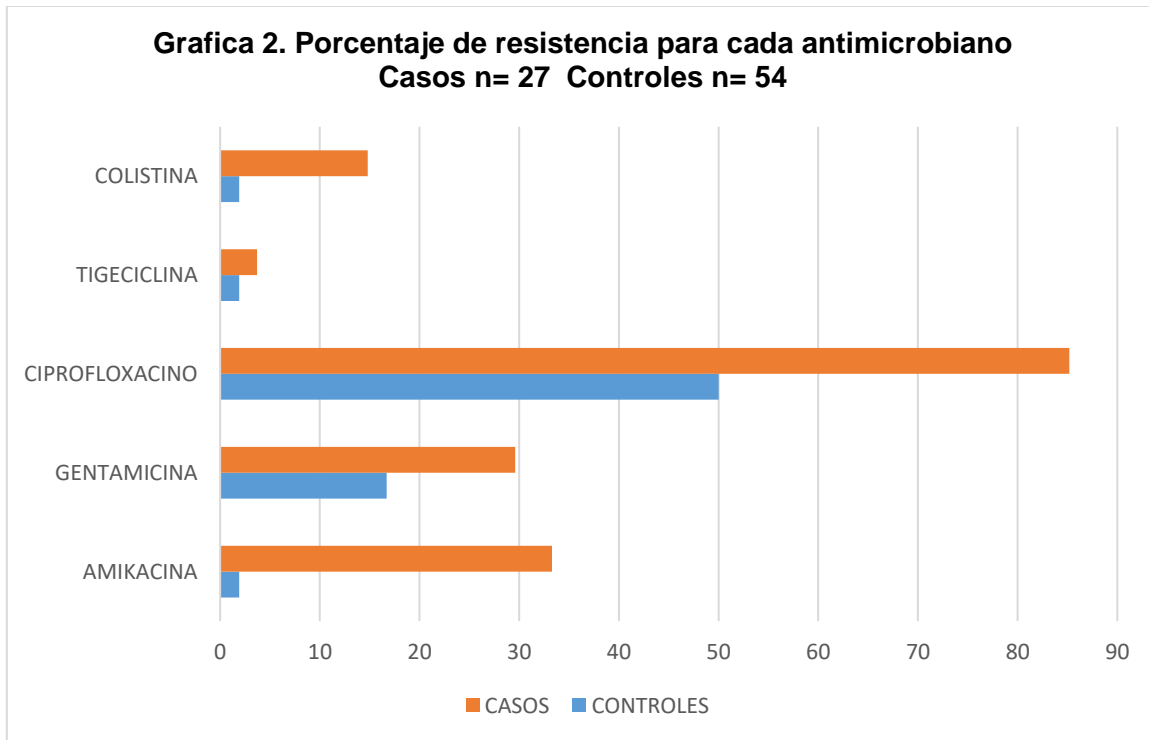
En cuanto a las defunciones, en los casos fueron 9 pacientes del total, correspondiendo a un 33.3%, cinco pacientes por bacteriemia, dos por neumonía, uno por endocarditis y uno por urosepsis y de los controles se reportaron 6 defunciones (11.11%), e igualmente predominó la bacteriemia como diagnóstico infectológico con cinco pacientes y un paciente por endocarditis.

Tabla 3: Características generales de los Casos (*Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos) y controles (*Klebsiella pneumoniae* sensible a carbapenémicos) de enero a noviembre de 2020.

VARIABLES	Casos n= 27 (%)	Controles n= 54 (%)
Edad (mediana)	3.3 años(1 mes-15 años)	3 años (1 mes-16.5 años)
Femenino	12 (44.44)	26 (48.14)
Masculino	15 (55.55)	28 (51.85)
Aislamientos en UTIP/UCIN	13 (48.1)	29 (53.7)
Antecedente estancia UTIP/UCIN	21 (77.8)	42 (77.8)
Ventilación mecánica	19 (70.4)	39 (72.2)
Catéter venoso central	25 (92.6)	47 (88.9)
Sonda naso u orogástrica	16 (59.3)	42 (77.8)
Sonda vesical	16 (59.3)	16 (39.5)
Número de cirugías (mediana)	1.66 (1 – 5)	1.18 (1 – 4)
Uso de antibióticos	26 (96.29)	44 (81.48)
Cefalosporinas 3 y 4 generación	5 (18.5)	14 (23.5)
Amikacina	22 (81.5)	28 (51.9)
Piperacilina tazobactam	17 (63)	23 (42.6)
Ciprofloxacino	5 (18.5)	1 (1.9)
Carbapenémico	13 (48.1)	15 (27.8)
Defunciones	9 (33.3)	6 (11.1)

El 100% de los casos era resistente a cefalosporinas y carbapenémicos. En cuanto a los controles, el 66.66% (n= 36) eran BLEE y el 33.33% (n= 18) eran sensibles a todos los antibióticos.

Se determinó el porcentaje de resistencia para amikacina, gentamicina, ciprofloxacino, tigeciclina y colistina, encontrando mayor porcentaje de resistencia para todos los grupos antimicrobianos en los casos, con resistencia elevada de ciprofloxacino en los casos con 85.2% a diferencia de los controles de un 50% y de la amikacina en 33.3% en los casos y de 1.9% en los controles. (Gráfica 2).



Se realizó un análisis univariado para conocer los factores de riesgo que influyeron para la adquisición de infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, las únicas variables que tuvieron diferencia estadísticamente significativa fueron: más de 15 días de estancia hospitalaria con un OR de 1.41 (IC 95% 1.08-1.88, $p= 0.027$), haber tenido 3 procedimientos quirúrgicos o más con un OR de 1.67 (IC 95% 0.89-3.11, $p=0.038$), presencia de sonda urinaria con un OR de 3.45 (IC 95% 1.31-9.06, $p= 0.01$), uso de amikacina con un OR 4.08 (IC 95% 1.34-12.37, $p= 0.010$), uso de ciprofloxacino con un OR de 12.04 (IC 95% 1.33-109.12, $p = 0.014$). (Tabla 4).

Tabla 4: Análisis univariado de los factores de riesgo para desarrollar infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa

VARIABLES	Valor de p	OR	Intervalo de confianza 95%	
Estancia hospitalaria 15 días o más	0.027	1.41	1.08	1.88
Antecedente estancia UTIP/UCIN	1	1	0.32	3.03
Ventilación mecánica 15 días o más	0.15	1.26	0.90	1.77
Uso de Catéter central 15 días o más	0.27	1.18	0.87	1.61
3 o más Cirugías	0.038	1.67	0.89	3.11
Sonda naso/orogástrica	0.08	1.38	0.91	2.11
Sonda vesical	0.01	3.45	1.31	9.06
Antecedente uso Antibióticos	0.051*	7.4	0.91	60.53
Cefalosporinas 3 y 4° G	0.45	1.14	0.82	1.58
Amikacina	0.010	4.08	1.34	12.37
Piperacilina Tazobactam	0.08	2.29	0.88	5.92
Ciprofloxacino	0.014*	12.04	1.33	109.12
Carbapenémico	0.06	2.41	0.92	6.31

* Prueba exacta de Fisher

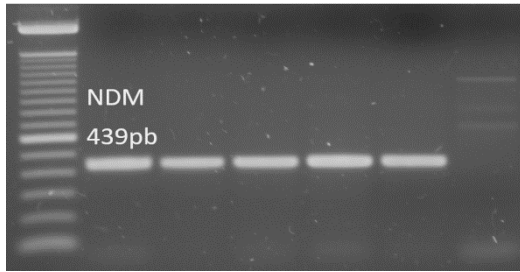
Tipificación de los aislamientos

Se lograron recuperar 22 cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a Carbapenémico, las cuales se enviaron al laboratorio de investigación de la UNAM, a todas ellas se les realizó VITEK reportando en su totalidad resistencia a Carbapenémico por medio de concentraciones mínimas inhibitorias, posteriormente se realizó a cada aislado la prueba de Rapidec Carba NP con resultado positivo en todas las muestras. Por último se pretendía realizar a cada aislado la amplificación de genes para determinar el tipo de Carbapenemasa que portaba, pero por el estado epidemiológico actual, solo fue posible la realización en 14 cepas, llamando fuertemente la atención ya que 5 de ellas portaban 2 genes que codifican para la producción de dos carbapenemasas diferentes.

Tabla 5: Características de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* en las que se determinaron los genes de resistencia a carbapenémicos.

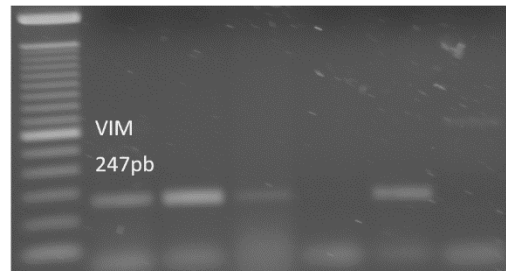
	Genes	Fecha	Origen	Área del hospital	Estancia en UCIN/UTIP previa
1	VIM, NDM	Febrero 2020	Secreción traqueal	Preescolares	UTIP
2	VIM, NDM	Febrero 2020	Secreción traqueal	Preescolares	UTIP
3	VIM, NDM	Febrero 2020	Hemocultivo	UTIP	UTIP
4	NDM	Febrero 2020	Hemocultivo	UCIN	UCIN
5	VIM, NDM	Febrero 2020	Hemocultivo	Lactantes	UCIN
6	NDM	Febrero 2020	Coprocultivo	UTIP	UTIP
7	NDM	Febrero 2020	Coprocultivo	UTIP	UTIP
8	NDM	Febrero 2020	LCR	Preescolares	UTIP
9	NDM	Marzo 2020	Hemocultivo	Escolares	No
10	NDM	Abril 2020	Punta Catéter	UTIP	UTIP
11	NDM	Sept 2020	Mielocultivo	Preescolares	No
12	NDM,OXA	Sept 2020	Secreción traqueal	UCIN	UCIN
13	NDM	Sept 2020	LCR	UCIN	UCIN
14	NDM	Nov 2020	Orina	UTIP	UTIP

PCR 2



1 2 3 4 5 6 7

PCR 1



1 2 3 4 5 6 7

Figura 1. Electroforesis del gel de agarosa donde se muestra la amplificación de los genes VIM (247 pb) y NDM (439 pb) por PCR en cepas de *Klebsiella pneumoniae* (líneas 2 a 7). Línea 1 estándar de peso molecular 1000 pb.

DISCUSIÓN

La situación con respecto a los Bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas (BPC) es variable para los distintos países y su incidencia ha aumentado notablemente en todo el mundo durante la última década.

La presencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas la UMAE de Pediatría evidencia el aumento de resistencias bacterianas en pacientes pediátricos, existiendo la necesidad de estudiar las características del brote para conocer los factores de riesgo asociados.

La mediana de la edad fue de 3.3 años, mayor a la mediana del estudio de Díaz y cols. en 2016 en Colombia con 1.9 años³⁷ y menor a la reportada por Aquino en 2018 del Instituto Nacional de Pediatría, con mediana de 6.7 años.³⁸

El diagnóstico de ingreso más frecuente en los casos fue patología cardiovascular con 29.6%, diferente a lo reportado en 2012 en una revisión sistemática de pacientes pediátricos donde la enfermedad pulmonar fue más frecuente en 30%³⁵ y en un estudio en China en un hospital pediátrico de tercer nivel la patología más común fue hematológica con 73.1%.³⁶

La bacteriemia con o sin relación a colonización de catéter central fue el diagnóstico infectológico más frecuente en los casos con un 48% (n= 13), similar a lo encontrado en la revisión de 2012 también predominó bacteriemia en un 30%.³⁵ Sólo en 3 pacientes se documentó colonización sin infección evidente correspondiendo a un 11.11% del total de los casos. De los estudios en población pediátrica en ninguno se hace referencia a la colonización, pero en el estudio observacional de Madrid en 2014 en adultos se reportó colonización en 49.9% de los pacientes,³³ muy superior a lo encontrado en nuestro estudio.

48.1% de los aislamientos se realizaron en alguna de las terapias intensivas, menor a los reportado por Aquino-Andrade y cols. en 2018 donde el 71.4% de los pacientes se encontraban en unidad de cuidados intensivos al momento del aislamiento,³⁸ cabe recalcar que la muestra de este estudio fue de siete pacientes.

El antecedente de estancia en terapia intensiva (77.8% en casos y controles), de ventilación mecánica (70.4 casos y 72.2% controles) y de portar catéter venoso central (92.6% casos y 88.9% controles) fue similar en ambos grupos, Díaz y cols. reportaron presencia de catéter venoso central en 85.3% similar a nuestro estudio, pero la ventilación mecánica fue menor con 55.8%, la presencia de catéter urinario la reportó en 85.3%³⁷ y en nuestro estudio fue de 59.3% en los casos y de 39.5% en los controles, aunque es importante señalar que no en todas las notas se especificó la presencia de sonda urinaria por lo que al no estar documentada, se reportó como sin sonda.

La administración de antimicrobianos previo al aislamiento se reportó en 96.29% en los casos y de 81.48% en los controles, mayor a lo reportado en un estudio observacional en adultos en 2014 el 76.1% se había expuesto previamente a antibióticos³³ y en otro estudio en adultos en 2019 sólo el 24% tenía ese antecedente³⁴. Sin embargo el porcentaje fue similar en la revisión de 2012 donde se reportó que un 97% de los pacientes recibió antibiótico y de la publicación de 2016 en Colombia, 94.1% del total de los pacientes,³⁷ ambos estudios en población pediátrica.

La mortalidad fue de 33.3% por causa directa de la infección en los controles, más alta que en la revisión de 2012 donde se reportó una tasa de mortalidad del 10%³⁵ y que en el estudio de China del 2014 con una mortalidad global del 11.5%³⁶, pero fue similar que el estudio de Colombia del 2016 con una mortalidad general reportada de 38%.³⁷

Para la realización del análisis univariado se decidió dividir en dos grupos algunas de las variables que en estudios previos habían resultado como factores de riesgo para la adquisición de cepas productoras de carbapenemasas pero sólo en población adulta.

La estancia prolongada con 15 días o más de hospitalización resultó con un OR de 1.41 (IC 95% 1.08-1.88) con una p significativa (0.027), este factor no se había encontrado en otro estudio.

Más de 3 procedimientos quirúrgicos fue otro factor de riesgo encontrado, con un OR de 1.67 (IC 95% 0.89-3.11) y una p significativa (0.038), si bien el número de procedimientos no se había especificado, el haber sido sometido a procedimientos invasivos fue un factor encontrado en 2014 en un estudio de cohorte, con un OR de 2.18 con (IC 95% 1.43 – 4.32). En este mismo estudio el haber tenido tratamiento previo con carbapenémico fue otro factor de riesgo con un OR de 2.54 (IC 95% 1.15-5.62) ³², sin embargo en nuestro estudio resultó con una p de 0.06 aunque con un OR de 2.41 (IC 95% 0.92-6.31) probablemente no fue significativo por el tamaño pequeño de muestra. Pero el uso general de cualquier antimicrobiano si fue un factor de riesgo asociado con un OR de 7.4 (IC 95% 0.91-60.53).

De igual manera el uso previo de amikacina y ciprofloxacino fueron factores de riesgo asociados a la adquisición de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa con un OR de 4.08 (IC 95% 1.34-12.37) y OR de 12.04 (IC 95% 1.33-109.12) respectivamente.

En cuanto a la resistencia antimicrobiana en los casos predominó la resistencia a ciprofloxacino en un 85.2%, seguida de la resistencia a amikacina con 33.3% y a gentamicina de un 29.6%, lo cual contrasta de manera significativa con el estudio de población pediátrica de China en 2014, donde las resistencias fueron mucho menores con 15.4% a ciprofloxacino, 5.8% a amikacina, y con 100% de sensibilidad a colistina ³⁶, diferente a nuestro estudio donde se reportó una resistencia del 14.8% de las cepas a la colistina.

El análisis molecular de todas las cepas no fue posible debido a la contingencia por la pandemia de COVID-19, por lo que tampoco fue posible establecer la relación clonal entre cada cepa aislada. Se realizó a cada una la prueba Rapidec Carba NP resultando todas positivas, confirmando la presencia de carbapenemasa, posteriormente en 14 cepas fue posible realizar la amplificación de genes, en cuatro cepas se encontraron tanto VIM como NDM, en una cepa NDM con OXA 23 y en nueve cepas se encontró que eran portadoras únicamente de NDM. A nivel mundial, según los estudios en niños que se revisaron, NDM es la carbapenemasa más frecuente, resultado de acuerdo con nuestro estudio, pero llama la atención la

presencia de VIM ya que en ningún estudio en México se han reportado cepas que porten este gen, en 2014 en el estudio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán encontraron que el mecanismo de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* fue por OXA-23 (n= 3), por KPC-1 (n= 2) y NDM-1 (n= 3) ³² y en el 2018 del estudio del Instituto Nacional de Pediatría los genes de resistencia encontrados fueron NDM-1 y KPC2 en dos cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.³⁸

CONCLUSIONES

Como factores de riesgo identificados para la adquisición de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas se encontró la estancia hospitalaria mayor de 15 días, más de 3 procedimientos quirúrgicos, el uso de sonda urinaria y la administración previa de amikacina y ciprofloxacino.

Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tienen mayor porcentaje de resistencia a amikacina, ciprofloxacino y colistina que lo reportado a nivel nacional e internacional, tanto en pacientes adultos como en población pediátrica.

La mayor parte de las cepas estudiadas son portadoras de NDM, la cual es de las más frecuentes a nivel mundial y a su vez en América Latina, en una sola cepa se encontró OXA y VIM en 4 aislamientos, la cual solo se ha reportado en Europa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taxonomy browser (*Klebsiella pneumoniae*) [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [citado 10 abril 2020]. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree&id=573&lvl=3&p=has_linkout&p=blast_url&p=genome_blast&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock
2. Lopardo H, Predari S, Vay C. Manual de microbiología clínica de la Asociación Argentina de Microbiología [Internet]. 1° ed. Buenos Aires: Asociación Argentina de Microbiología; 2016 [citado 10 Abril 2020]. Disponible: <https://www.aam.org.ar/descarga-rchivos/Parte21Enterobacterias.pdf>
3. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Chapter 2020 Enterobacteriaceae. Principles and practice of infectious diseases. 8° ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015. p. 2503-2517.
4. Brooks G, Carroll K, Butell J, Morse S, Mietzner T. Jawetz, Melnick y Adelberg. Capítulo 15 Bacilos gramnegativos entéricos (Enterobacteriaceae). Microbiología Médica. 25° ed. México: McGraw-Hill, Interamericana; 2011. p. 213-226.
5. Alcántar M, Ledezma C, Jarillo M, Gayosso C, Morfín R, Rodríguez E, et al. Association of Antibiotic Resistance, Cell Adherence and Biofilm Production with the Endemicity of Nosocomial *Klebsiella pneumoniae*. Biomed Res Int 2018:1-9.
6. Magill S, Edwards J, Bamberg W, Beldavs Z, Dumyati G, Kainer M et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. N Engl J Med. 2014 Mar 27;370(13):1198-1208.
7. Lee C, Lee J, Park K, Jeon J, Kim Y, Cha C et al. Antimicrobial Resistance of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. Front Cell Infect Microbiol. 2017 21;7:483.
8. Martin R, Bachman M. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. Fron Cell Infect Microbiol. 2018 22;8:4.
9. Martin R, Cao J, Brisse S, Passet V, Wu W, Zhao L et al. Molecular Epidemiology of Colonizing and Infecting Isolates of *Klebsiella pneumoniae*. mSphere. 2016;1(5):1-12.
10. Rice L. Progress and Challenges in Implementing the Research on ESKAPE Pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(S1):S7-S10.
11. Rice L. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. J Infect Dis. 2008 15;197(8):1079-1081.
12. Pendleton J, Gorman S, Gilmore B. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. Expert Rev Anti Infec Ther. 2013;11(3):297-308.

13. Bi D, Jiang X, Sheng Z, Ngmenterebo D, Tai C, Wang M et al. Mapping the resistance-associated mobilome of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain reveals insights into factors shaping these regions and facilitates generation of a 'resistance-disarmed' model organism. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(10):2770-4.
14. Yigit H, Queenan A, Anderson G, Domenech-Sanchez A, Biddle J, Steward C et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(2):809.
15. Shen P, Zhang Y, Li G, Jiang X. Characterization of the genetic environment of the blaKPC-2 gene among *Klebsiella pneumoniae* isolates from a Chinese Hospital. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(4):384-8.
16. Yauri M, Rodríguez M, Alcocer I. Diseminación clonal de KPC-2 en *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. *Infection* 2020;24(1):42.
17. Bush, K., Jacoby, G. and Medeiros, A., 1995. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 39(6)1211-33.
18. Queenan, A. and Bush, K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):440-58.
19. Vera A, Barría C, Carrasco S, Lima C, Aguayo A, Domínguez M, Bello H, González G. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. *Rev chil infectol*, 2017;34(5):476-84.
20. Khan A. Chapter 2 Genes Encoding Production of Metallo- β -Lactamases in Most Important Gram-Negative Pathogenes. *Current trends in antibiotic resistance in infectious diseases.* 1° ed. New Delhi: I.K. International Pub. House; 2009. p. 25-82.
21. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Entero-bacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(4):682-707.
22. Tamma P, Simner P. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *J Clin Microbiol.* 2018 25:56(11):e0110-18.
23. Neoh H, Tan X, Sapri H, Tan T. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE): A review of the "gold standard" for bacteria typing and current alternatives. *Inf, Gen and Evol.* 2019. 103935.
24. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet D et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list

- of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-327.
25. Gales A, Castanheira M, Jones R, Sade H. 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; 73(4):354-60.
 26. Munoz L, Poirel L, Bonomo R, Schwaber M, Daikos G, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):785-96.
 27. Miranda M, Flores K, López Y, Rodríguez M, Solórzano F, Soto J, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Salud Pública Mex*. 2019;62(1):42-49.
 28. Sosa Ó, Matías B, González J, Juárez R, Estrada A, Sánchez M, Cureño M. Infecciones asociadas a la atención de la salud por bacterias del grupo ESKAPE en un hospital de la Ciudad de México 2013-2017. *Enf Infec Microbiol* 2020;39:59-64.
 29. Rodríguez P, Silva J, Barrios H, Reyes J, Vélez F, Arroyo S, Ochoa L, Delgado G, Morales M, Tamayo E, Hernández R, Garza U. First Outbreak of KPC-3-Producing *Klebsiella pneumoniae* (ST258) Clinical Isolates in a Mexican Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):4086-88.
 30. Falagas M, Tansarli G, Karageorgopoulos, D. E., Vardakas, K. Z. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7): 1170–1175.
 31. Hanemaaijer N, Nijhuis R, Slotboom B, Mascini E, van Zwet. New screening method to detect carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients within 24 hours. *J Hosp Infect*. 2014;87(1):47-9
 32. Torres P, Cervera M, Niembro M, Leal F, Cruz L, García L, Galindo A, Martínez A, Bobadilla M, Sifuentes J, Ponce de León A. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. *PLoS One*, 2015;10(10):e0139883.
 33. Pintos I, Cantero M, Muñoz E, Sánchez I, Asensio Á, Ramos A. Epidemiology and clinical of infections and colonizations caused by Enterobacteriales producing carbapenemases in a tertiary hospital. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(02):122-129.
 34. Perovic O, Ismail H, Quan V, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients with bacteraemia at tertiary hospitals in South Africa, 2015 to 2018. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020:1-8.

35. Logan L. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Emerging Problem in Children. *Clin Infect Dis*. 2012 55(6):852-859.
36. Dong F, Zhang Y, Yao K, Lu J, Guo L, Lyu S, Yang Y, Wang Y, Zheng H, Song W, Liu G. Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections in a Chinese Children's Hospital: Predominance of New Delhi Metallo- β -Lactamase-1. *Microb Drug Resist*. 2018;24(2):154-160.
37. Díaz A, Ortiz D, Trujillo M, Garcés C, Jaimes F, Restrepo A. Clinical Characteristics of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Ill and Colonized Children in Colombia. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(3):237-241.
38. Aquino A, Merida J, Arias E, Arzate P, De Colsa A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Mexico: report of seven non-clonal cases in a pediatric hospital. *BMC Microbiol*. 2018;18(1):38.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Fecha de Ingreso: _____ Diagnóstico de ingreso: _____

Comorbilidad: _____

Días de estancia Hospitalaria previos al aislamiento: _____

Uso de ventilador mecánico previo al aislamiento: SI / NO Días: _____

Uso de catéter venoso previo a la infección: SI / NO Días: _____

Uso de sonda naso/orogástrica previa al aislamiento: SI / NO Días: _____

Uso de sonda Foley antes del aislamiento: SI / NO Días: _____

Cirugía previa al aislamiento: SI / NO Tipo de cirugía: _____

Estancia en UTIP/UCIN previo al aislamiento: SI / NO Días: _____

Administración de antibióticos antes del aislamiento: SI / NO No. De esquemas: _____

Antibiótico _____ Tiempo _____

Resistencia a antimicrobianos _____

CARBAPENEMASA _____

Tratamiento antimicrobiano: _____

DEFUNCIÓN SI / NO